Digitized by Google

BNCR

Digitized by Google

Digitized by Google

BIBLIOTECA NAZIONALE CENTRALE V.E.II ROMA
S.SCI
610
E 69/4

S.SCI 610 E 69/4

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

I edizione: Copyright © 1950 by Sansoni Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

II edizione: Copyright © 1975 by USES Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

BIBLIOTECA NAZ. ROMA V. E. EMANUELE III

Digitized by Google

Comitato Scientifico Consultivo

Prof. GIULIO RAFFAELE
Presidente

MASSIMO ALOISI
Direttore dell'Istituto di Patologia generale, Università di Padova

ETTORE AMBROSIONI
Professore incaricato di Farmacologia clinica, Università di Bologna

MICHELE ARSLAN
Direttore f. r. della Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova

ANTONIO ASCENZI
Direttore del I Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Università di Roma

GIUSEPPE C. BALBONI
Direttore dell'Istituto di Anatomia umana normale, Università di Firenze

CARISSIMO BIAGINI
Direttore dell'Istituto di Radiologia, I Cattedra, Università di Roma

GIAMBATTISTA BIETTI
Direttore della Clinica oculistica, Università di Roma

PAOLO BIOCCA
Direttore della Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, I Cattedra, Università di Roma

MARIO BONI
Direttore della Clinica ortopedica, Università di Pavia

ROBERTO G. BURGIO
Direttore della Clinica pediatrica, Università di Pavia

LUIGI CAPOZZI
Direttore della Clinica odontoiatrica, I Cattedra, Università di Roma

ADRIANO CASTELLI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SERGIO CERQUIGLINI
Direttore dell'Istituto di Fisiologia umana, Università di Roma

GIUSEPPE DELLEPIANE
già Direttore della Clinica ostetrica e ginecologica, Università di Torino

ANGELO DRIGO
Direttore dell'Istituto di Fisica generale, Università di Ferrara

CORNELIO FAZIO
Direttore della Clinica delle Malattie nervose e mentali, I Cattedra, Università di Roma

ANIELLO FERRARA
Professore incaricato di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

CESARE GERIN
Direttore dell'Istituto di Medicina legale e delle Assicurazioni, Università di Roma

GIUSEPPE GIUNCHI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, III Cattedra, Università di Roma

FRANCESCO INGRAO
Primario dell'Istituto C. Forlanini, Roma

PIER LUIGI IPATA
Ordinario di Chimica biologica, Università di Pisa

PAOLO LARIZZA
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, Università di Perugia

GUERRINO LENARDUZZI
Professore f. r. di Radiologia, Università di Padova

GIUSEPPE MONTALENTI
Direttore dell'Istituto di Genetica, Università di Roma

PAOLO NAZZARO
Direttore primario dell'Istituto ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma

ADRIANO OSSICINI
Ordinario di Psicologia dell'età evolutiva, Università di Roma

VITO PATRONO
Libero docente di Patologia medica, Università di Roma

VINCENZO RICCI
Professore incaricato di Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova, sede di Verona

GEO RITA
Direttore dell'Istituto di Virologia, Università di Roma

CARLO ALFONSO ROSSI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università di Bologna

LORENZO SARTI
Primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale Buzzi, Milano

UMBERTO SERAFINI
Direttore dell'Istituto di Patologia medica, III Cattedra, Università di Roma

PIETRO VALDONI
Professore f. r. di Clinica chirurgica, Università di Roma

Digitized by Google

Direttore

Prof. LUCIANO VELLA

Redazione

Prof. PIETRO D'ARCANGELO
Redattore Capo

Dott. ITALO ANTONOZZI
Dott. PAOLO BALLATORE
Prof. CARLO CAVALLOTTI
Prof. CLELIA COLLOTTI
Dott. MARCO LOMBARDO RADICE
Prof. VINCENZO G. LONGO
Prof. GINO MORISI
Prof. PIETRO MOTTA
Dott. ADRIANO TOCCHI
Dott. ADRIANO ZAFFIRO

MARIA LIZZADRI, *Segretaria di Redazione*

Consulenti Redazionali

Prof. DIONISIO BEDETTI
Dott. ARMANDO BINI
Dott. ANTONIO BISCARDI
Prof. PAOLO CAPRA
Prof. GIUSEPPE CARDINALI
Dott. ANTONIO PANDOLFI
Prof. GUGLIELMO PASSARO
Dott. PAOLA PIVETTI PEZZI
Dott. MARCELLA PORRO
Prof. ROMOLO PRIORI
Prof. SERGIO ROMANI
Dott. GIUSEPPE VETRONE
Prof. FELICE VIRNO

GASTONE PETTENATI

Segreteria

PATRIZIA FARAGLIA; ROSSANA FIZIALETTI; ANTONIA GUERRERA

Ufficio Iconografico

Prof. DUCCIO ZAMPIERI

RENZO MANGINI
Grafico

VALERIA TULUI
Segretaria

Disegnatori: ORNELLA AMORIGGI; SERGIO AVENALI; VITTORIO CAROLI; MARCO FARAGLIA; Arch. VITTORIO FORNASARI; ANGELO PACELLI; COSIMO SECCIA

Fotografi: GIUSTO CISTERNA; ALDO GERMANI; FULVIO SANTUS

Ufficio Revisione

Prof. GIUSEPPE D'AGNANO
Dott. CARLA CARTONI; Dott. FERNANDO LUCCHESE; PIERO ROSSI; GIUSTO VAGLIERI

Digitized by Google

Collaboratori del IV volume

Maria Rosaria ABBOLITO
Biologa, Roma – CONGLUTINAZIONE.
Enrico ADAMI
Direttore scientifico Ist. « De Angeli », Milano – CLIOQUINOL; DIAMIDINE.
Alfonso ALFIERI
Aiuto medico OO.RR., Roma; lib. doc. in Genetica medica, Univ. di Roma – CONVALESCENZA.
Massimo ALOISI
Direttore Ist. di Patologia generale, Univ. di Padova – COLLOIDE DEGENERAZIONE; CONGESTIONE; CORNEIFICAZIONE; DIAPEDESI.
Ettore AMBROSIONI
Professore inc. di Farmacologia clinica; aiuto Ist. di Patologia speciale medica e Metodologia clinica II, Univ. di Bologna – CUORE.
Massimo AMMANITI
Professore inc. di Psicopatologia generale e dell'età evolutiva, Corso di laurea in Psicologia, Univ. di Roma – DEBOLEZZA MENTALE; DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI.
Leonardo ANCONA
Ordinario di Psicologia generale e clinica, Facoltà di Medicina, Univ. cattolica del « S. Cuore »; direttore Scuola di specializzazione in Psichiatria, Univ. cattolica del « S. Cuore », Roma – COLLOQUIO CLINICO.
† Mario ANDERSON
Specialista in Malattie nervose e mentali, Roma – COAZIONE.
Cesare ANDREOLI
Professore di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Torino – CULDOSCOPIA.
Ferdinando ANTONIOTTI
Professore straord. di Medicina sociale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – DENUNCIA E REFERTO MEDICO; DEONTOLOGIA PROFESSIONALE.
Italo ANTONOZZI
Assistente Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. di Roma – CORTISONE E CORTISONICI.
Luciano ARATA
Lib. doc. in Semeiotica medica; assistente ord. I Cattedra di Malattie dell'apparato cardiovascolare, Univ. di Roma – CUORE.
Italo ARCHETTI
Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – CORIOMENINGITE LINFOCITARIA; CORONAVIRUS; DERMATITE PUSTOLOSA CONTAGIOSA.
Mario ARDUINI
Lib. doc.; primario urologo OO.RR., Roma – CISTOSCOPIA.
Raffaele ARGENTIERI
Assistente Ist. ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – DIABETIDI.
Lodovico ARRIGO
Professore di ruolo; direttore Ist. di Fisiologia umana, Univ. di Genova – DEGLUTIZIONE.
Carlo ARULLANI
Primario gastroenterologo OO.RR., Roma – COLECISTITE.
Antonio ASCENZI
Ordinario Ist. Anatomia e Istologia patologica, I Cattedra, Univ. di Roma – COLLAGENOPATIE.
Aldo BACCAREDDA-BOY
Professore ord. f. r. di Clinica dermatologica; direttore Scuola di specializzazione in Leprologia e Dermatologia tropicale, Univ. di Genova – CAOSTA.
Giuseppe C. BALBONI
Direttore Ist. Anatomico, Univ. di Firenze – CONNETTIVO TESSUTO; DIAFRAMMA.
Marco BALDUCCI
Lib. doc. in Virologia, Univ. di Roma – DENGUE.
Guiduccio BALLATI
Lib. doc. in Puericultura; specialista in Cardiologia, Roma – CROMATOGRAFIA.
Giorgio BALLERINI
Direttore Ist. di Semeiotica medica, Univ. di Ferrara – COAGULAZIONE DEL SANGUE.
Nora BARGONI
Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Torino – COLESTEROLO.
Franco BASAGLIA
Incaricato di Igiene mentale, Univ. di Parma; direttore Ospedale psichiatrico provinciale, Trieste – COMUNITÀ TERAPEUTICA.
Lidio BASCHIERI
Direttore Cattedra di Patologia speciale medica e Metodologia clinica II, Univ. di Pisa – CRETINISMO.
Angelo BASERGA
Direttore Clinica medica, Univ. di Ferrara – COAGULAZIONE DEL SANGUE; COAGULOPATIE DA CONSUMO.
Tullio BAZZI
Docente in Neuropsichiatria, Univ. di Roma – COSCIENZA; DEPERSONALIZZAZIONE.
Angelo BELLUSSI
Lib. doc. in Medicina legale, Univ. di Roma – DEFLORAZIONE.
Andrea BENAGIANO
Ordinario di Clinica odontoiatrica, Facoltà medica, Univ. di Roma; direttore Scuola di specializzazione in Odontoiatria e Protesi dentaria – DENTI.
Gaetano BENEDETTI
Professore di Psicoterapia e Igiene mentale, Facoltà medica, Univ. di Basilea – CLEPTOMANIA.
† Renzo BENIGNI
Lib. doc. in Farmacologia, Milano – CONIINA; CORIAMIRTINA; CUSSO.
Franco BERGAMI
Lib. doc. in Clinica chirurgica pediatrica, Roma – CRIPTORCHIDISMO.
Giovanni BERLUCCHI
Assistente Ist. di Fisiologia, Univ. di Pisa; professore incaricato di Fisiologia umana, Univ. di Siena – CONDIZIONAMENTO.
Paolo BERNARDINI
Lib. doc. in Clinica chirurgica e in Patologia chirurgica; chirurgo OO.RR. di Roma – COLEPERITONEO.

Digitized by Google

† Giuseppe BERTACCINI
Direttore Clinica dermosifilopatica; professore emerito, Univ. di Bari – CONDILOMI ACUMINATI; CONDILOMI PIANI.
Tito BERTI
Professore ord. di Farmacologia, Univ. di Padova, Sez. di Verona – CLORO; COLLOIDOTERAPIA; CORONARODILATATORI FARMACI.
Giambattista BIETTI
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Roma – CONGIUNTIVA; CONGIUNTIVITI; CRIOTERAPIA.
Aldo BIGOTTI
Lib. doc. in Anatomia e Istologia patologica e in Tecnica e Diagnostica istopatologica; patologo Ist. « Regina Elena » per lo studio e la cura dei tumori, Roma – COLESTEATOMA; CORISTOMA; CORNEOMA.
Armando BINI
Specialista in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – DEMIELINIZZANTI MALATTIE.
Ettore BIOCCA
Direttore Ist. di Parassitologia, Univ. di Roma – CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI.
Antonio BISCARDI
Assistente chirurgo OO.RR., Roma – CLAUDICATIO INTERMITTENS.
Adriano BOCCI
Direttore I Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Torino – DECOMPRESSIONE ADDOMINALE.
Stefano BOMBARDIERI
Assistente ord. Cattedra di Patologia speciale medica, Univ. di Pisa – CRIOGLOBULINEMIE.
Giandaniele BONANNI
Radiologo della Clinica urologica, Univ. di Roma – CISTOGRAFIA.
Mario BONELLI
Professore inc. Cattedra di Dermatologia sperimentale, Univ. di Milano – CISTI CUTANEE.
Mario BONI
Direttore Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia – CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE.
Marcello BORASI
Lib. doc. in Farmacologia, Univ. di Milano – DIACETILMORFINA.
Eugenio BORGNA
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Milano; direttore II Ospedale psichiatrico provinciale, Novara – DEPRESSIVI STATI.
Brunetto BOSCHERINI
Aiuto I Clinica pediatrica, Univ. di Roma – DIABETE MELLITO.
† Paul BOULANGER
Professeur de Chimie biologique, Faculté de Médecine, Univ. de Lille – DESMOLASI E DESMOLISI.
Daniele BOVET
Professore di Psicobiologia, Univ. di Roma; Premio Nobel – CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI.
Filomena BOVET NITTI
Dottore in Scienze – CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI.
Daniele BRACCHETTI
Aiuto Istituto di Patologia speciale medica e Metodologia clinica II, Univ. di Bologna – CUORE.
Enzo BRIZZI
Professore ord. di Anatomia umana normale, Univ. di Firenze – COLLO.
Fabrizio BRUNER
Ricercatore capo Laboratorio sull'Inquinamento atmosferico del C.N.R., Roma – CROMATOGRAFIA.
Luigi BUCCIANTE
Direttore Ist. Anatomia umana normale, Univ. di Padova – CUORE.
Vito CAGLI
Vice Direttore Centro per lo Studio e la Cura dell'Ipertensione arteriosa e delle Nefropatie, Policlinico « Umberto I », Roma – CLEARANCE.
Bruno CALLIERI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Psichiatria, Univ. di Roma; Direttore Ospedale Psichiatrico « S. Maria Immacolata », Guidonia, Roma – COLPA, SENTIMENTO DI; COMUNICAZIONE; CRAMPO.
Liliana CAMPEA
Assistente ord. e lib. doc. in Clinica pediatrica, Univ. di Roma – DIABETE MELLITO.
Luigi CANCRINI
Lib. doc. in Psichiatria; incaricato di Psicologia clinica, Univ. di Roma – CLORALISMO; COCAINISMO.
Luigi CAPOZZI
Direttore Clinica odontoiatrica, Titolare I Cattedra, Univ. di Roma – DENTI.
Paolo CAPRA
Lib. doc. in Urologia; docente Corso di perfezionamento in Urologia, Univ. di Roma – CISTINURIA.
Vittorio CAPRARO
Professore ord. di Fisiologia generale, Univ. di Milano – COLINESTERASI.
Giuseppe CARDINALI
Lib. doc. in Patologia generale ed Ematologia; incaricato di Oncologia clinica, Univ. di Ancona – CLOROETILAMINE.
† Marcello CARDINALI
Lib. doc. in Idrologia medica, Univ. di Roma – DAGNINI-ASCHNER, PROVA DI.
Danilo CARGNELLO
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Brescia – DEPRESSIVI STATI.
Massimo CARISSIMI
Lib. doc. in Chimica farmaceutica applicata; direttore scientifico « Maggioni & C. - S.p.A. », Milano – DETERGENTI.
Carlo CARPI
Direttore Ricerche Farmacologiche « I.S.F. - Italseber » Trezzano S/Nav., Milano – DEODORANTI; DEPILATORI; DIAFORETICI.
Patrio CASELLI
Direttore Ist. di Patologia generale, I Facoltà di Medicina, Univ. di Napoli – COLPO DI CALORE; COLPO DI SOLE.
Luigi CASTAGNARI
Direttore inc. Ist. di Malattie infettive, Univ. di Ferrara – COPROCOLTURA.
Carlo CASTAGNOLI
Direttore Ist. di Fisica generale, Univ. di Torino – COSMICI RAGGI.
Antonio CASTELLANI
Lib. doc. in Clinica psichiatrica, Univ. di Roma – COPROLALIA; COTARD, SINDROME DI; CREPUSCOLARI STATI.
Calogero CASUCCIO
Professore ord. di Clinica ortopedica, Univ. di Padova – CLAUDICAZIONE.
Donato CATTANEO
Emerito di Clinica oculistica, Univ. di Milano – CONVERGENZA; CORPO VITREO; CRISTALLINO.
† Luigi CATTANEO
Direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma – COLPEURISI; COLPOCELIOTOMIA; COLPOTOMIA; DELMAS, PARTO ALLA.
Piero CATTANEO
Direttore Scuola autonoma di Ostetricia, L'Aquila – CISTOCELE; COLPOPERINEOPLASTICA; COLPOPERINEORRAFIA; CREDÉ, PROFILASSI ALLA.

Digitized by Google

Procolo CAUSA
Lib. doc. in Farmacologia e Farmacognosia, 2ª Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – COCARBOSSILASI.
Cesare CAVALLERO
Direttore Ist. Anatomia e Istologia patologica, II Cattedra, Univ. di Roma – COCCIDIOIDOMICOSI; CRIPTOCOCCOSI; CROMOMICOSI.
Fernando CAVALLO
Lib. doc. in Radiologia, Galatina – CRANIO.
Carlo CAVALLOTTI
Professore inc. Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma – COSCIA.
Luciano CECILIANI
Aiuto Clinica ortopedica, Univ. di Pavia – CONDROOSTEODISPLASIE GENOTIPICHE; DE QUERVAIN, MALATTIA DI.
Francesco CERESA
Professore ord. di Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. di Torino – CUSHING, MORBO E SINDROME DI.
Decio CERIMELE
Incaricato Clinica dermosifilopatica II, Univ. di Pavia – COSMETICI; DERMATOSI ARTIFICIALI.
Sergio CERQUIGLINI
Professore ord. di Fisiologia umana, Univ. di Roma – CONDUCIBILITÀ ELETTRICA; CRIOSCOPIA.
Nicola CERULLI
Direttore inc. Cattedra di Nefrologia chirurgica, Univ. di Roma – CISTOSCOPIA.
Pietro CERUTTI
Direttore Clinica dermosifilopatica, Univ. di Napoli – DERMATITE ERPETIFORME; DERMATOSI PRECANCEROSE.
Marcello CESA-BIANCHI
Direttore Ist. di Psicologia, Facoltà Medica, Univ. di Milano – DETERIORAMENTO MENTALE.
Angelo CHIASSERINI
Lib. doc. in Neurochirurgia; primario neurochirurgo OO.RR., Roma – CRANIO.
Luigi CIARROCCHI
Docente Clinica dermosifilopatica, Univ. di Roma – COITO.
Giovanni COCCHIERI
Aiuto di ruolo Ist. di I Clinica chirurgica, Univ. di Roma – COLLO.
Clelia COLLOTTI
Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – COLTURE DI TESSUTI; COOMBS, REAZIONE DI.
Cesare COLOSIMO
Lib. doc. in Radiologia medica; insegnante Scuola di specializzazione in Radiologia, Univ. di Roma – CLISMA OPACO.
† Fabio COLUMELLA
Primario Divisione di Neurochirurgia I, Ospedale Maggiore «C. A. Pizzardi», sezione Bellaria, Bologna – COSTOLA CERVICALE.
Marcello COMEL
Ordinario di Clinica dermatologica; presidente Istituto di Eudermia – COSMESI.
Giovanni Battista CONFORTI
Medico capo della Croce Rossa Italiana – CROCE ROSSA.
Giuseppe COPPOLA
Lib. doc. in Anatomia e Istologia patologica; patologo OO.RR. di Roma – CONDROBLASTOMA BENIGNO; CONDROMA; CORDOMA.
Venerando CORRENTI
Ordinario di Antropologia, Univ. di Roma – COSTITUZIONE.
Giuseppe CORSINI
Primario Divisione di gastroenterologia e Malattie del Ricambio, Pisa – DIABETE RENALE
Alfredo CURATOLO
Titolare II Cattedra di Fisiologia umana, Univ. di Roma – CITOTOSSICI SIERI.
Armando DAGIANTI
Titolare I Cattedra di Malattie dell'apparato cardiovascolare, Univ. di Roma – CUORE.
Benedetto DE BERNARD
Professore di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Trieste – CITOCROMI; CITOCROMOSSIDASI.
Ettore DEBIASI
Già direttore della Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Genova – DECIDUA.
† Umberto DE GIACOMO
Direttore Ospedale psichiatrico provinciale, Roma – DEMENZA.
† Francesco DELITALA
Professore emerito Clinica ortopedica, Univ. di Bologna – COLONNA VERTEBRALE.
Luigi DE MARCHI
Consigliere Associazione italiana per l'Educazione demografica, Roma – CONTROLLO DELLE NASCITE.
Ennio DE RENZI
Professore di Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Modena – CORPOREO SCHEMA.
Franco DE ROSA
Aiuto Ist. di Malattie infettive, Univ. di Perugia – COLIBACILLOSI.
Cesare DE SANCTIS
Aiuto chirurgo OO.RR., Roma – COLELITIASI.
Ferdinando DIANZANI
Ordinario di Microbiologia, Univ. di Torino – COXSACKIOSI.
Giuseppe DI CHIARA
Membro della Società psicoanalitica italiana, Palermo – CONFLITTO PSICHICO.
Manlio DI LORENZO
Lib. doc. in Patologia medica, Univ. di Roma; aiuto cardiologo OO.RR., Roma – CUORE.
Cosimo DI MAGGIO
Assistente ord. Ist. di Radiologia, Univ. di Padova – COLANGIOGRAFIA; COLECISTOGRAFIA.
Aurelio DI MARCO
Direttore Divisione di Oncologia sperimentale B Ist. Nazionale per lo studio e la cura dei tumori, Milano; professore inc. Insegnamento di Microbiologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Milano – DAUNOMICINA.
Mario Alberto DINA
Professore di Anatomia e Istologia patologica, Univ. cattolica del «S. Cuore», Roma – CITOMEGALICA MALATTIA.
Leonardo DONATELLI
Direttore Ist. di Farmacologia e Tossicologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – CLORALIO; CLOROFORMIO; COCA; CODEINA; CORINANTINA; CRIOGENINE; CROMO.
Angelo DRIGO
Ordinario di Fisica generale e sperimentale; direttore Ist. di Fisica, Univ. di Ferrara – COESIONE; CORRENTI ELETTRICHE; CRISTALLINO STATO; DENSITÀ.
Carlo DU CHALIOT
Lib. doc. in Farmacologia, Univ. di Palermo – DERIVATIVI.
Giuseppe FAVALORO
Già direttore Clinica oculistica, Univ. di Catania – CORNEA.
Giusto FEGIZ
Docente di Tisiologia, Univ. di Roma – COLLASSOTERAPIA.

Digitized by Google

William FERRARI
Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Modena – CREOSOTO.
Maria FERRETTI SFORZINI
Già ass. Ist. di Fisica, Univ. di Bologna – COLLOIDALE STATO.
Vincenzo FLORIO
Specialista in Neurologia e Psichiatria, Roma – P-CLORO-FENILALANINA E ANALOGHI; CLORPROMAZINA; CLORPROTISENE E ANALOGHI; COLCHICO E COLCHICINA; CONIINA; CORIAMIRTINA.
† Mario P. FRANCESCHINI
Direttore Ist. di Anatomia umana normale, I Cattedra, Univ. di Roma – COLONNA VERTEBRALE.
Giuseppe FRANCESCONI
Specialista e lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali; primario Ospedale psichiatrico provinciale « S. Maria della Pietà », Roma – CLONO; CONTRATTURE; CONVULSIONI; COREE.
Jean-Claude GABILAN
Professeur agrégé de Pédiatrie; Faculté de Médicine Paris-Sud, France – CISTINOSI.
Francesco GALASSO
Già assistente volontario dell'Ist. di Patologia chirurgica, Univ. di Roma – CONTUSIONE; COPPETTAZIONE.
Calogero GARACI
Lib. doc. in Igiene, Univ. di Roma – CONTUMACIA.
Silvio GARATTINI
Direttore Ist. di Ricerche farmacologiche « Mario Negri », Milano – DETOSSICAZIONE, MECCANISMI DI.
Renato GARINEI
Primario ospedaliero; direttore sanitario ospedale civile, Montefiascone – COLLO.
Gian Luigi GATTI
Medico chirurgo; lib. doc. in Farmacologia; primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – CLORPROMAZINA; COCAARBOSSILASI.
Felice GAVOSTO
Direttore Divisione di Ematologia, Clinica medica generale, Univ. di Torino – CITOCINETICA.
Cesare GERIN
Direttore Ist. di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Roma – DANNO, VALUTAZIONE MEDICO LEGALE DEL.
Franco GHISELLINI
Lib. doc. in Clinica ortopedica, Univ. di Pavia; primario ospedaliero, Ascoli Piceno – COLONNA VERTEBRALE.
Bernardino GIACALONE
Dermatologo Ist. ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – DARIER, MALATTIA DI.
Valerio GIARDINI
Ricercatore Laboratori di Chimica terapeutica, Ist. superiore di Sanità, Roma – CLORDIAZEPOSSIDO; DIAZEPAM.
Giovanni GIGLI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, II Cattedra, Univ. di Pisa – DIABETE INSIPIDO.
Paolo GIOANNINI
Direttore Clinica delle Malattie infettive, Univ. di Sassari – COXSACKIOSI.
Luciano GIULIANI
Direttore Clinica urologica, Univ. di Genova – CISTITI.
Giuseppe GIUNCHI
Direttore Clinica medica generale, III Cattedra, Univ. di Roma – COLIBACILLOSI.
Giovanni GODINA
Ordinario di Anatomia veterinaria sistematica e comparata, Univ. di Torino – COLTURE DI ORGANI; COLTURE DI TESSUTI.
Antonio GOLINI
Lib. doc. e professore inc. di Demografia, Univ. di Roma – DEMOGRAFIA.
Lorenzo GOTTE
Ordinario di Istologia e Embriologia generale, Facoltà di Medicina, Univ. di Padova – COLLAGENE.
Mario GOZZANO
Professore emerito di Neurologia e Psichiatria, Univ. di Roma – CONFABULAZIONE; CONFUSIONE MENTALE.
Guido GRIPPAUDO
Direttore Clinica odontoiatrica, II Cattedra, Univ. di Roma – DENTALI FOCI; DENTI; DENTIFRICI.
Giovanni Diego GRUSOVIN
Assistente ord. Clinica medica, Univ. di Ferrara – COAGULANTI.
Roberto GUALTIEROTTI
Direttore Cattedra di Idrologia e Climatologia medica, Univ. di Milano; presidente Società italiana per le Scienze ambientali – CLIMATOLOGIA; CLIMATOTERAPIA.
John HANKINSON
Professor of Neurosurgery, University of Newcastle upon Tyne, Gran Bretagna – CRIOCHIRURGIA.
Gerd HUBER
Dr. med., Professor, Leiter der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule, Lübeck – DELIRI.
Carlo IMPERATO
Titolare II Cattedra Clinica pediatrica, Univ. di Roma – CONVULSIONI.
Antonio ITALIA
Già ordinario di chimica delle Materie coloranti, Ist. Tecnici Industriali, Milano – COLORANTI SOSTANZE.
Paul A. J. JANSSEN
M. D., « Janssen Pharmaceutica » Research Laboratoria, Beerse, Belgique – DESTROMORAMIDE.
Giovanni JERVIS
Specialista in Neurologia e Psichiatria; Lib. doc. in Psichiatria; direttore Servizi psichiatrici provinciali, Reggio Emilia – DEVIANZA.
Laura LANDUCCI RUBINI
Primario Divisione pediatrica OO.RR. di Parma; incaricato di Malattie infettive, Univ. di Parma – CONVULSIONI.
Paolo LARIZZA
Ordinario di Clinica Medica generale e Terapia medica, Univ. di Perugia – COLITE ULCEROSA.
Emanuele LAURICELLA
Lib. doc. in Clinica ostetrica e ginecologica; primario Maternità regionale « S. Anna », Roma – COITO, LESIONI DA; CONTROLLO DELLE NASCITE.
Virgilio LAZZERONI
Ordinario di Psicologia generale e clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Siena – COMPORTAMENTO; CONDIZIONAMENTO.
Michael LEDERER
Direttore del Laboratorio di Cromatografia del C.N.R., Roma – CROMATOGRAFIA.
Gianfranco LENTI
Ordinario di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. di Torino; presidente della Società italiana di Diabetologia – DIABETE MELLITO.
Luciano LENZI
Lib. doc. in Clinica ortopedica; aiuto Clinica ortopedica, Univ. di Pavia – CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE.
† Giuseppe LEVI
Direttore Ist. Anatomia umana normale, Univ. di Torino – COLTURE DI TESSUTI.
Luciano LEVI
Primario dermatologo, Ospedale di Monza – CLOASMA.

Digitized by Google

Alberto LOIZZO
Ricercatore Laboratori di Chimica terapeutica, Ist. superiore di Sanità, Roma – COLOQUINTIDE; COPAIVE, BALSAMO DI; CRESOLI; CRISAROBINA; CUPREINA.
† Tommaso LUCHERINI
Direttore Ist. Reumatologia, Univ. di Roma – DECUBITO; DIAGNOSI.
Giorgio MAGGIONI
Direttore Ist. di Puericultura, Univ. di Sassari – COLOSTRO; CONDROODISTROFIA CALCIFICANTE CONGENITA.
Germano MARCHETTI
Lib. doc. in Fisiologia umana e in Patologia speciale medica, Univ. di Milano – CONVALLARIA.
† Ferdinando MARCOLONGO
Direttore Ist. di Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. di Siena – COXSACKIOSI.
Giovanni MARCOZZI
Direttore Clinica chirurgica, III Cattedra, Univ. Roma – CONGELAMENTO.
Giovanni Battista MARINI BETTOLO
Direttore Ist. Chimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. cattolica del « S. Cuore », Roma – CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI.
Emilio MARMO
Titolare Cattedra di Farmacologia (R), I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – CLORALIO; CLOROFORMIO; COCA; CODEINA; COLERETICI E COLAGOGHI; COBINANTINA; DAKIN-CARREL, LIQUIDO DI.
Enio MARTINO
Assistente ord. II Cattedra di Patologia speciale medica, Univ. di Pisa – CRETINISMO.
Aldo MASTURZO
Docente Univ. di Napoli; Direttore Ist. provinciale di Medicina cibernetica; presidente Società internazionale di Medicina cibernetica – DIAGNOSI.
Maurizio MAURIZI ENRICI
Lib. doc. in Radiologia, Univ. di Roma – CUORE.
Eugenio MEDA
Ordinario di Fisiologia gen., Univ. di Torino – CRONASSIA.
† Pier Angelo MEINERI
Direttore primario Ist. ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – DERMATITE.
† Egidio MENEGHETTI
Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Padova – CLORIDRICO ACIDO; CLORO; CLOROBUTANOLO; COLLOIDOTERAPIA.
Paolo MERUCCI
Lib. doc. in Patologia generale; primario Laboratorio di Analisi cliniche Ist. « Regina Elena » per lo studio e la cura dei tumori, Roma – CONGLUTINAZIONE.
Harold T. MERYMAN
M. D., Associate Research Director Blood Program; The American National Red Cross, Bethesda, Maryland, U.S.A. – CRIOBIOLOGIA.
Lucio MIANO
Assistente ord. Clinica urologica, Univ. di Roma – CISTINURIA.
Filippo MILAZZOTTO
Cardiologo, Roma – CORONARICA INSUFFICIENZA.
† Gabriele MONASTERIO
Direttore Clinica medica generale, Univ. di Pisa – DIABETE RENALE.
Ernesto MONETA CAGLIO
Professore inc. di Patologia ostetrico-ginecologica, Facoltà di Medicina, Univ. cattolica del « S. Cuore », Roma – CLOMIFENE.
Tullio MONTINI
Lib. doc. in Patologia speciale chirurgica e in Fisiologia generale, Univ. di Genova – DEFECAZIONE.
Espedito MORACCI
Professore ord. di Clinica ostetrica e ginecologica, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – COITO.
Hanna MORICCA MICHALEK
Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – COLINESTERASI.
Gino MORISI
Ricercatore Ist. superiore di sanità, Roma – COBALTO; CROMATOGRAFIA.
Antonio MORONI
Ordinario di Ecologia animale, Univ. di Parma – CONSANGUINEITÀ.
Carlo MOSSETTI
Aiuto Clinica ginecologica, Univ. di Torino – COLPOSCOPIA.
Pietro MOTTA
Professore inc. di Anatomia umana normale; Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – CONDRIOMA.
Cesare MUSATTI
Già direttore Ist. di Psicologia, Univ. di Milano – COMPLESSI PSICHICI.
Luciano MUSCARDIN
Lib. doc. in Dermatologia; primario dermatologo Ist. Dermopatico « Immacolata », Roma – CROSTA LATTEA; CUTIS LAXA; DECUBITO CUTANEO.
Umberto NAIM
Assistente OO.RR., Roma; specialista in Endocrinologia e Malattie metaboliche – CRIPTORCHIDISMO.
Pasquale NATALE
Primario medico OO.RR., Roma – COCCIGODINIA; COLALURIA.
Antonino NATOLI
Lib. doc. in Endocrinologia e Medicina costituzionale; aiuto I Clinica medica, Univ. di Roma – CLIMATERIO; DESOSSICORTICOSTERONE.
Giorgio NAVA
Primario medico; direttore Servizio Endoscopia digestiva, Ospedale « S. Eugenio », Roma – COLOSCOPIA.
Benedetto NICOLETTI
Professore ord. di Biologia e Zoologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – CITOGENETICA; CROMATINA SESSUALE; CROMOSOMA.
Antonio NIGRI
Aiuto Cattedra II Malattie apparato cardiovascolare, Univ. di Roma – CUORE.
† Mario NISTRI
Assistente Clinica Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – COMMOZIONE.
Gaetano OLIVA
Lib. doc. in Patologia chirurgica e Chirurgia toracica, Univ. di Roma; aiuto chirurgo Ospedale spec. « C. Forlanini », Roma – DANIELS, BIOPSIA ALLA.
Sergio ORLANDI
Medico chirurgo, Firenze – CLONIDINA.
Massimo ORSINI
Aiuto Clinica pediatrica, Univ. di Roma; dirigente Ist. nazionale per il Diabete infantile e Centro antidiabetico della Clinica pediatrica – DIABETE MELLITO.
Abraham G. OSLER
Ph. D., Chief Dept. Medical Immunology, Public Health Research Institute, New York; Professor Dept. Microbiology, New York, University School of Medicine, New York, N. Y. (U.S.A.) – COMPLEMENTO.
Luigia OSSICINI
Ricercatore capo Laboratorio di Cromatografia del C.N.R., Roma – CROMATOGRAFIA.
Roberto OTTOLENGHI
Lib. doc. in Anestesiologia, Roma – CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI.

Digitized by Google

Gennaro PALUMBI
Direttore Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Pavia – CRANIO.
Antonio PAOLINI
Lib. doc. in Farmacologia medica, Univ. di Roma – CLOROTIAZIDE.
Guglielmo PASSARO
Lib. doc. in Clinica pediatrica e Puericultura, Univ. di Roma – CLEIDOCRANICA DISOSTOSI; CRANIOSINOSTOSI.
Vito PATRONO
Endocrinologo; lib. doc. in Patologia medica, Univ. di Roma – DEL CASTILLO, SINDROME DI.
Sergio PAULUZZI
Direttore Ist. di Malattie infettive, Univ. di Perugia – COLERA.
Carlo PELOSIO
Lib. doc. in Patologia speciale medica; primario medico OO.RR., Roma – CRIPTORCHIDISMO.
Gaspare PERRICONE
Lib. doc. in Clinica ortopedica; primario Ist. ortopedico Rizzoli, Bologna – COLONNA VERTEBRALE.
Luciano PERSICO
Aiuto primario medico, OO.RR., Roma – CREATINA E CREATININA.
Giampaolo PIAT
Aiuto Clinica chirurgica, I Cattedra, Univ. di Roma – COLICA; COLLO.
Giovanni PIAZZA
Incaricato di Radiologia (1° insegnamento), Univ. di Padova – CONTRASTO, MEZZI DI.
Sergio E. PIAZZI
Lib. doc. in Immunologia, Univ. di Siena – CORYNEBACTERIUM GENERE.
Vincenzo PIETROGRANDE
Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Milano – CONDROMATOSI ARTICOLARE.
Candido Daniele PINNA
Direttore Clinica chirurgica pediatrica, Univ. di Cagliari – DIAFRAMMA.
Umberto PISCICELLI
Sperimentatore in Medicina psicosomatica; assistente Università cattolica del « S. Cuore », Roma – CONCENTRAZIONE.
Michele PISTOLESE
Dirigente Servizio Cardiologia Ospedale « S. Filippo Neri », OO.RR., Roma – CUORE.
Giuseppe PORCELLATI
Professore ord. di Biochimica, Univ. di Perugia; direttore Ist. di Biochimica, Univ. di Perugia – COLINA.
Marcella PORRO
Ricercatore scientifico Ist. ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma – CRAUROSI MASCHILE; CRAUROSI VULVARE.
Mario PRINCIVALLE
Lib. doc. in Microbiologia, Univ. di Roma – CLOSTRIDIUM GENERE; DEPERSONALIZZAZIONE.
Vittorio PUDDU
Primario cardiologo Dipartimento di Cardiologia degli OO.RR., Ospedale « S. Camillo », Roma – CUORE.
Franco RAVENNA
Laboratori Ricerche « Maggioni », Milano – COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI; COLLODIO.
Attilio REALE
Titolare II Cattedra Malattie dell'apparato cardiovascolare, Univ. di Roma – CUORE.
Marcello RICCI
Professore inc. di Zoologia generale, Univ. di Roma – CISTICERCOSI; COCCIDIOSI.
Mario RICCI
Direttore inc. Cattedra di Immunologia clinica, Univ. di Firenze – DESENSIBILIZZAZIONE.
Vincenzo RICCI
Direttore inc. Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Padova, sede di Verona – DIAFANOSCOPIA.
Antonio RICCIO
Primario neurochirurgo Ist. « Regina Elena », Roma – CRANIOSINOSTOSI.
Giuseppe RICHICHI
Assistente cardiologo OO.RR., Roma – CUORE.
Geo RITA
Professore ord. di Virologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma – COXSACKIOSI.
Salvatore ROCCA ROSSETTI
Direttore Istituto di Urologia, Univ. di Cagliari – DIAFRAMMA.
Jean ROCHE
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine; professeur honoraire au Collège de France; recteur honoraire de l'Université de Paris – COENZIMI.
Sergio ROMANI
Direttore inc. Ist. di Radiologia, Univ. di Padova – COLANGIOGRAFIA; COLECISTOGRAFIA.
Giuliano ROSSI
Primario medico inc. Ospedale « S. Filippo Neri », Roma – COLOPATIE FUNZIONALI.
Giuseppe SACCA'
Lib. doc. in Parassitologia medica, Univ. di Roma; già primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – CULEX GENERE; DDT.
Francesco SALVATORE
Professore ord. di Chimica biologica; direttore I Ist. di Chimica biologica, II Facoltà Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – CISTEINA; CISTINA; CITRULLINA.
† Armando SANTONI
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Napoli – COLOBOMA.
Carlo SBIROLI
Aiuto ostetrico-ginecologo Ospedale « Fatebenefratelli », Roma – CONTROLLO DELLE NASCITE.
Franco SCANGA
Lib. doc. in Microbiologia, Univ. di Roma – CLORAMFENICOLO.
Raffaele SCAPINELLI
Aiuto di ruolo Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Padova – CLAUDICAZIONE.
Raffaele SCERRATO
Lib. doc. in Clinica dermatologica, Univ. di Perugia; primario dermatologo – DERMOIPODERMITI.
† Kurt SCHNEIDER
Direttore Clinica neuropsichiatrica, Univ. di Heidelberg – DELIRI.
Ludovico Antonio SCURO
Direttore Ist. di Clinica medica, III Cattedra, Univ. di Padova, sede di Verona – CUTIREAZIONI.
Giorgio SEGRE
Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Siena – COMPARTIMENTI, TEORIA DEI.
Aldo SEMERARI
Direttore Ist. di Medicina criminologica e Psichiatria forense, Univ. di Roma – CRIMINOLOGIA.
Umberto SERAFINI
Ordinario di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. di Roma – DERMOGRAFISMO; DESENSIBILIZZAZIONE.
Piero SERRA
Assistente Clinica medica, III Cattedra, Univ. di Roma – CLORAMFENICOLO.

Digitized by Google

Ferdinando SERRI
Direttore Ist. di Clinica dermatologica e Centro per lo Studio della Degenerazione senile e cancerosa della Pelle, Univ. di Pavia – COSMETICI; DERMATOSI ARTIFICIALI.
Vincenzo SERVINO
Aiuto Ist. di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma – COLITI.
Vittorio SILANO
Lib. doc. in Biochimica applicata; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – DENATURAZIONE DELLE PROTEINE; DEUTERIO.
Carlo SIRTORI
Direttore generale Ist. « G. Gaslini », Genova; esperto del cancro all'Organizzazione Mondiale della Sanità; presidente della Fondazione « Carlo Erba » – CITODIAGNOSTICA.
Franco SORICE
Direttore Ist. di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma – COPROCOLTURA.
Mario SPOSITO
Direttore Centro di Epatologia Ospedale « S. Giacomo », Roma – CLIMATERIO.
Paul A. SRERE
Chief, Basic Biochemistry Unit, Veterans Administration Hospital, Dallas, Texas; Professor of Biochemistry and Medicine, University of Texas Health Science Center at Dallas, U.S.A. – CITRICO ACIDO.
Alberto STEFANELLI
Ordinario di Anatomia comparata, Univ. di Roma – CORION.
Emilia STELLA
Professore inc. di Idrobiologia, Univ. di Roma – CROSTACEI; CYCLOPS GENERE.
Arturo STOLL
Basilea – CLOROFILLA.
Martin STRELL
Technische Universität, Organisch-chemisches Laboratorium, München (RFT) – CLOROFILLA.
Mario TARANTINO
Primario del Laboratorio Ospedale « G. Casati », Passirana di Rho (Milano) – CLOREMIA; CREATINFOSFOCHINASI.
Paolo TOLENTINO
Professore ord. di Malattie infettive, Univ. di Genova – CRUP E PSEUDOCRUP.
Antonio TONOLO
Direttore Laboratori di Chimica biologica, Ist. superiore di Sanità, Roma – COCCIDIOIDES GENERE; CRYPTOCOCCUS GENERE; CTENOMYCES GENERE; DERMATOFITA; DEUTEROMICETI.
Carmela TORRE
Aiuto anatomopatologo OO.RR., Roma – COLEMIA; DESMOIDE.
Giovanni TOTA
Lib. doc. in Clinica oculistica, Univ. di Pisa – CONVERGENZA; CORPO VITREO; CRISTALLINO.
Nicoletta TRAINA SABATUCCI
Già chimico-farmacista OO.RR., Roma – COLA; COLLUTTORI.
Sante TURA
Direttore inc. Cattedra di Ematologia, Univ. di Bologna – CLOROMA.
Camillo UNGARI
Lib. doc. in Pediatria e Puericoltura; direttore e primario Ospedale del « Bambin Gesù », Roma – CROUZON, SINDROME DI.
Leonardo VALLETTI
Lib. doc. in Clinica chirurgica pediatrica, Univ. di Roma – CONTRATTURE.
Angelo VARVERI
Già assistente Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma – CRANIO; DIAFANIZZAZIONE.
Giuseppe VECCHIETTI
Direttore della Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Padova, sede di Verona – CORIONEPITELIOMA.
Luciano VELLA
Lib. doc. in Microbiologia, Univ. di Roma – COOMBS, REAZIONE DI.
Maffo VIALLI
Professore emerito di Anatomia comparata, Univ. di Pavia – CITOCHIMICA; COLORAZIONE.
Giuseppe VICARI
Primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma – COMPLEMENTO; DESTRANO.
† Romeo VIRGILI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – CLONO; CONTRATTURE; CONVULSIONI; COREE.
Felice VIRNO
Aiuto I Clinica chirurgica, Univ. di Roma – COLLO; DEROTAZIONE INTESTINALE, INTERVENTO DI.
Girolamo VIVALDI
Lib. doc. in Fisiologia generale, Univ. di Roma – COLESTEROLEMIA.
Sergio VULTERINI
Primario medico Ospedale « Fatebenefratelli », Roma – COMA.
Alberto WIRTH
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Pisa – DALTONISMO.
† Raffaele ZANOLI
Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Bologna – COSCIA; COXITE.
Silvio ZANOLI
Aiuto Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia – COSCIA; COXITE.
Giuseppe ZINA
Direttore Clinica dermatologica, Univ. di Torino – DERMATOMIOSITE.
Mario ZINGIRIAN
Direttore Ist. di Clinica oculistica, Univ. di Sassari – COLLIRI.
Giuseppe ZORZOLI
Lib. doc. in Chirurgia toracica; primario chirurgo Ospedale « C. Forlanini », Roma – DECORTICAZIONE PLEUROPOLMONARE.

Digitized by Google

Abbreviazioni e simboli

A	ampère
Å	ångström
a	accelerazione
α	grado di dissociazione elettrolitica
AMP	adenosinmonofosfato
atm	atmosfera
ATP	adenosiotrifosfato
bar	bar
C	coulomb
°C	grado Celsius
c	concentrazione
ca.	circa
cal	caloria
cd	candela
cg	centigrammo
Ci	curie
cl	centilitro
cm	centimetro
cm^2	centimetro quadrato
cm^3	centimetro cubo
CPK	creatinfosfochinasi
cpsec	ciclo per secondo
D-	destro (riferito alla configurazione sterica)
d	deutone
d	densità relativa
dB	decibel
DE_{50}	dose efficace 50%
DL	dose letale
DL_{50}	dose letale 50%
DL- o (±)	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)
dg	decigrammo
dl	decilitro
dm	decimetro
DML	dose minima letale
DNA	acido desossiribonucleico
dyn	dine
e	elettrone
η	viscosità
ECG	elettrocardiogramma
EDTA	acido etilendiaminotetracetico
EEG	elettroencefalogramma
EMG	elettromiogramma
ERG	elettroretinogramma
erg	erg
et al.	*et alii*
etc.	eccetera
eV	elettronvolt
E, *W*	energia
F	farad
F	forza
FAD	flavin-adenindinucleotide
FDP	fruttoso difosfato
FECG	elettrocardiogramma fetale
FEEG	elettroencefalogramma fetale
FMN	flavin-mononucleotide
g	grammo
g	accelerazione di gravità
GLDH	glutammicodeidrogenasi
g./min	giri al minuto
GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica
GPT	transaminasi glutammico-piruvica
gtt	gocce
G (*W*, *P*)	peso
G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi
γ	fotone
γ, σ	tensione superficiale
h	ora
Hb	emoglobina
Hz	hertz
I	forza ionica
Ig (A, D, E, G, M)	immunoglobuline e relative classi
J	joule
°K	grado Kelvin
kcal	chilocaloria
kg	chilogrammo
kgm	chilogrammetro
km	chilometro
L-	levo (riferito alla configurazione sterica)
l	litro
LDH	latticodeidrogenasi
lm	lumen
loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)
lx	lux
λ	lunghezza d'onda
M	molare
m	metro
m-	meta
m^2	metro quadrato
m^3	metro cubo
mbar	millibar
mCi	millicurie
mEq	milliequivalente
MeV	megaelettronvolt
mg	milligrammo
mio	minuto primo
ml	millilitro
mm	millimetro
mmHg (o torr)	millimetro di mercurio
mm^2	millimetro quadrato
msec	millisecondo
mμ (o nm)	millimicron
μ	micron
μbar (= dyn/cm^2)	microbar
μCi	microcurie
μg	microgrammo
μl	microlitro
N	normale (soluzione)
0,1 *N*	decinormale
n	neutrone
Na^+; Ca^{2+}; PO^{3-}	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione
n.a.	numero atomico
NAD	nicotinamide-adenindinucleotide
NADP	nicotinamide-adenindinucleotide fosfato
N.R.	nome registrato
ν, *f*	frequenza
o-	orto
P	poise
p	protone
p	pressione
p-	para
p.a.	peso atomico
p.e.	punto di ebollizione
p.f.	punto di fusione
pH	concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)
p.m.	peso molecolare
p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ppm	parti per milione
p.s.	peso specifico
p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
Π	pressione osmotica
Q	quantità di calore
q	carica elettrica
R; r	roentgen
ρ	densità
®	nome registrato
rad	rad (dosimetria delle radiazioni)
rem	rem (*rad equivalent man*; dosimetria delle radiazioni)
rep	rep (*roentgen equivalent physical*; dosimetria delle radiazioni)
RNA	acido ribonucleico
SDH	sorbitolo deidrogenasi
sec	minuto secondo
sin.	sinonimo
s.l.m.	sul livello del mare
T	temperatura termodinamica
t	tonnellata
t	temperatura
τ	vita media (*mean life*)
$T_{1/2}$	tempo di dimezzamento (*half-life*)
U.	unità
U.I.	unità internazionale
U.V.	ultravioletto
V	volt
V	volume (come grandezza fisica)
VES	velocità di eritrosedimentazione
v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
W	watt
W, *A*	lavoro
Ω	ohm

Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità

d	deci	(10^{-1})
c	centi	(10^{-2})
m	milli	(10^{-3})
μ	micro	(10^{-6})
n	nano	(10^{-9})
p	pico	(10^{-12})
h	etto	(10^{2})
k	chilo	(10^{3})
M	mega	(10^{6})
G	giga	(10^{9})
T	tera	(10^{12})

Simboli matematici

circa uguale	≈
differente	≠, ≠
infinito	∞
logaritmo decimale di *x*	log *x*
logaritmo naturale di *x*	ln *x*
maggiore	>
maggiore o uguale	≥, ≥, ≥
meno	−
minore	<
minore o uguale	≤, ≤, ≤
molto maggiore	≫
molto minore	≪
per cento	%
per mille	‰
più	+
più o meno	±
proporzionale	∼, ∝
radice quadrata di *a*	$\sqrt{a}$
radice ennesima di *a*	$\sqrt[n]{a}$
sommatoria	Σ
uguale	=
valore medio di *x*	$\bar{x}$

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Volume IV

CISTEINA - DIAGNOSI

Digitized by Google

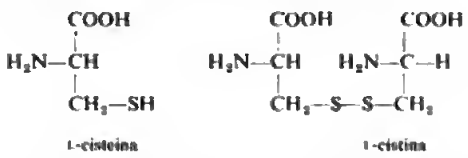
C

CISTEINA

F. *cystéine.* - I. *cysteine.* - T. *Zystein.* - S. *cisteina.*

La cisteina è un aminoacido solforato presente in molte proteine (v.), importante non solo per il metabolismo intermedio cui partecipa la sua catena carboniosa, ma anche e soprattutto per le trasformazioni cui va incontro l'atomo di solfo che questo aminoacido possiede. La presenza di solfo nelle proteine è dovuta alla presenza della c., oltre che a quella della metionina (v.). Il suo prodotto di ossidazione è la cistina (v.), che si forma da 2 molecole di c. per sottrazione di 2 atomi di idrogeno a livello dei 2 gruppi sulfidrilici della c. stessa, che così si trasformano in ponte disolfuro.

La c. è l'ac. α-amino-β-mercaptopropionico, o 2-amino-3-mercaptopropionico, la cui forma stereoisomera L- è quella naturale, presente nelle proteine e come aminoacido libero; la sua formula di struttura viene qui riportata insieme a quella della cistina:



L-cisteina L-cistina

Il p. m. della c. è 121,2; il p. f. è a 240 °C con decomposizione. La c. naturale (serie L) è destrogira in HCl 5*N* con $[\alpha]_D^{25} = +6,5°$, mentre è levogira in acqua con $[\alpha]_D^{25} = -16,5°$; è altamente solubile in acqua e in etanolo; è anche solubile in ac. acetico glaciale e NH_4OH. La c. ha 3 gruppi ionizzabili nella molecola, con pI = 5,02; pK_1 (—COOH) = 1,71; pK_2 (—SH) = 8,3; pK_3 ($—NH_3^+$) = 10,78.

Il nome c. fu dato nel 1884 da Baumann, che aveva ottenuto l'aminoacido per riduzione dalla cistina. Esso è presente in molte proteine, ma durante l'idrolisi acida viene trasformato in cistina. Nell'idrolisi alcalina (così come anche la cistina) viene distrutta completamente. La presenza di c. nelle proteine viene anche svelata da una reazione caratteristica al nitroprussiato (formazione di colore rosso). La c. è anche trasformata facilmente in cistina in soluzioni alcaline o neutre, specie in presenza di ioni metallici. La reazione di Sullivan è altamente specifica per la c. (colore caratteristico rosso scuro con 1,2-naftochinonsulfonato di sodio in ambiente fortemente riducente), e così la reazione con la formaldeide, che produce l'ac. tiazolidincarbossilico. Si ricordano qui brevemente alcuni metodi per il riconoscimento e il dosaggio della c. e della cistina. Un metodo basato sul dosaggio del solfo alcalilabile è stato usato nei primi lavori di chimica delle proteine e adoperato per il dosaggio della cistina presente nelle stesse (nelle proteine i gruppi sulfidrilici appartenenti a residui di c. possono reagire tra loro e formare ponti disolfuro, anche se detti residui sono molto distanti lungo la sequenza di aminoacidi che forma la catena polipeptidica; proprio questi legami sono tra quelli che maggiormente contribuiscono alla stabilità della molecola proteica). Un altro metodo è rappresentato dall'idrazinolisi che decompone sia la c. che la cistina a idrogeno solforato; il metodo è stato largamente usato per il loro dosaggio nei preparati biologici. La titolazione acidimetrica dei gruppi sulfidrilici permette di dosare la c. in soluzioni dello stesso aminoacido allo stato puro. Il riconoscimento della c. e della cistina mediante cromatografia su carta può essere effettuato o con il test al nitroprussiato o con il reagente iodoplatinico; il primo permette una differenziazione tra i due aminoacidi. La sintesi chimica della cistina e della c. è ottenuta con varie procedure, per le quali si rimanda a trattati specializzati.

Oltre che essere presente nelle proteine, la c. si trova allo stato libero in vari tessuti e liquidi dell'organismo; pur essendo presente nel sangue essa non è stata riscontrata nelle urine dato che viene escreta come cistina. La c. e la cistina non sono aminoacidi essenziali in quanto possono essere facilmente sintetizzati a partire dalla metionina.

Le vie metaboliche che giungono e che si dipartono dalla c. sono molteplici: essa si forma negli animali superiori attraverso un processo chiamato transolfurazione, perché conduce al passaggio del solfo dalla metionina alla c. In questo processo la metionina viene trasformata in adenosilmetionina (il più noto donatore di metili esistente nei tessuti) che viene demetilata ad adenosilomo-

Digitized by Google

cisteina, scissa successivamente in omocisteina e adenosina. L'omocisteina, che contiene il solfo della metionina, si condensa con la serina (v.) a formare un composto chiamato cistationina, che viene poi scisso in c. e omoserina. In questo modo la c. possiede lo scheletro carbonioso e il gruppo aminico provenienti dalla serina, mentre l'atomo di solfo proviene dalla metionina.

In vari microrganismi e nelle piante si verifica la biosintesi diretta della c. a partire da serina e da solfato inorganico.

Il catabolismo della c. avviene secondo varie vie metaboliche. Una di queste è la reazione di desolfidrazione, che porta alla formazione di ac. piruvico, ammoniaca e idrogeno solforato; si tratta di una reazione Vit. B_6-dipendente, che pare sia catalizzata da un enzima identico alla cistationasi, che scinde la cistationina in omoserina e c.: in realtà è la cistina che viene scissa in tiolcisteina, ammoniaca e ac. piruvico. Altra reazione è la transaminazione con ac. α-chetoglutarico, che porta ad ac. glutammico (v. GLUTAMMICO ACIDO) e ac. tiolpiruvico. Quest'ultimo va soggetto a varie reazioni metaboliche, tra cui si ricordano la desolfurazione, la transolfurazione, la riduzione a tiolacetato. Alla fine il solfo è ossidato a solfato. L'insieme delle reazioni sopra descritte sembra si verifichi essenzialmente nei mitocondri; nel citoplasma, invece, esiste un enzima che ossida la c. ad ac. cisteinsolfinico, che può essere ossidato a sua volta fino ad ac. cisteico. L'ac. cisteinsolfinico viene anche transaminato (con l'ac. α-chetoglutarico) ad ac. β-solfinilpiruvico, composto che non è mai stato isolato, però, come prodotto della reazione. Comunque, i prodotti finali della via metabolica sarebbero poi l'ac. piruvico (v. PIRUVICO ACIDO) e il solfito, a sua volta ossidato a solfato. L'ac. β-solfinilpiruvico può anche essere direttamente desolfinato ad alanina (v.) e solfato. Per finire è da segnalare che l'ac. cisteinsolfinico può essere decarbossilato ad ipotaurina, che è poi ossidata a taurina (v.), composto che può a sua volta formarsi anche per decarbossilazione dell'ac. cisteico.

Diverse malattie congenite del metabolismo sono legate al metabolismo della c., in particolare alle reazioni metaboliche che conducono alla sua sintesi dalla metionina. Ricordiamo la cistationinemia (v. AMINOACIDEMIA) con cistationinuria (v. AMINOACIDURIE), in cui si ha un difetto a livello dell'enzima cistationasi con accumulo della cistationina nel sangue e aumentata escrezione nelle urine, e la omocistinuria (v.), in cui si ha aumento nelle urine di omocistina derivata dalla omocisteina. Questo ultimo composto viene escreto a seguito di un blocco nella cistationinasintetasi, enzima che sintetizza la cistationina da omocisteina e serina. Sulla base della frequenza, questa è la seconda malattia congenita del metabolismo degli aminoacidi.

V. anche: AMINOACIDI (I, 1470); CISTINA.

Bibliografia

Dawson R. M. C., Elliott W. H., Jones K. M., *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon, Oxford.
Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry of the Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.
Mahler H. R., Cordes E. H., *Basic Biological Chemistry*, 1968, Harper & Row, New York.
Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1964, 3 ed., McGraw Hill, New York.

FRANCESCO SALVATORE

CISTERNA CHILI O DI PECQUET: v. LINFATICO SISTEMA.

CISTICERCOSI

F. *cysticercose*. - I. *cysticercosis*. - T. *Zystizerkose*. - S. *cisticercosis*.

La cisticercosi è una malattia parassitaria determinata dalla presenza nell'organismo umano di *Cysticercus cellulosae*, la forma larvale (cisticerco) di *Taenia solium*, uno dei grandi cestodi di cui l'uomo è l'ospite definitivo (v. TENIASI).

Tutti i reperti di cisticerchi di altre specie citati per l'uomo: *C. bovis* di *T. saginata*, *C. tenuicollis* di *T. hydatigena*, *C. fasciolaris* di *T. taeniaeformis*, *C. pisiformis* di *T. pisiformis*, vengono oggi considerati estremamente dubbi; in effetti, ogni volta che è stata compiuta una rigorosa determinazione dei cisticerchi trovati nell'uomo, si è sempre e soltanto identificato *C. cellulosae*. Un caso sicuro di infestazione da cisticerco di *Taenia crassiceps*, specie parassita allo stato adulto della volpe ed a quello larvale (*Cysticercus tenuicollis*) di roditori, è stato rilevato in Canadà nel 1972 (Freeman e coll., 1973) in una ragazza di 17 anni; il parassita, che presentava numerose gemme all'estremità caudale, era situato subito sotto l'epitelio pigmentato della retina.

Ospite abituale di *C. cellulosae* è il maiale, che contrae la parassitosi ingerendo uova o intere proglottidi gravide di *T. solium*, emesse con le feci dall'uomo portatore della forma adulta. L'oncosfera (fig. 1) fuoriesce dall'uovo nel duodeno e, aiutandosi con gli uncini di cui è dotata, penetra nella mucosa

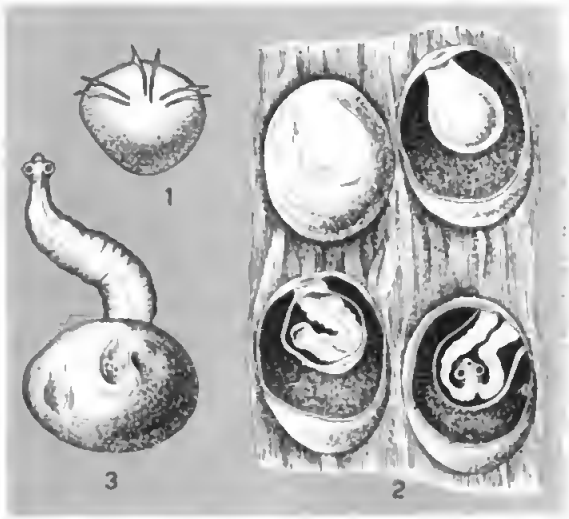


Fig. 1. *Taenia solium*. 1) Oncosfera. 2) Quattro stadi dello sviluppo del cisticerco. 3) Cisticerco evaginato. (*Da Sprehn*).

raggiungendo venule o vasi linfatici; può così essere veicolata al cuore destro, ai polmoni, al cuore sinistro e, con la grande circolazione, pervenire nei più diversi organi e tessuti ove si svilupperà nel cisticerco mediante perdita degli uncini, formazione della vescicola e invaginazione di un punto di essa con formazione dello scolice. Lo sviluppo è rapido: già dopo 3 settimane la larva è lunga 1,6 mm e lo scolice è visibile; in 9-10 settimane il cisticerco è completo, presentandosi come una vescicola ovoide o sferoide di 8-15 mm di lunghezza e 5-8 mm di larghezza, uniformemente traslucida salvo una piccola zona opaca biancastra corrispondente al punto di invaginazione dello scolice.

Nel corpo di *C. cellulosae* si possono distinguere 3 parti: la vescicola, il collo e lo scolice. La vescicola, a parete sottile, è piena di un liquido chiaro, giallastro, di aspetto albuminoide; al centro della zona opaca presenta un forellino o ilo, che porta ad un'invaginazione detta *receptaculum capitis*; la parete si

Digitized by Google

mostra al microscopio di struttura complessa, tristratificata e fornita di peculiari caratteristiche (tra le quali la principale è la superficie tubercolata da cui risulta un tipico aspetto dentato) che consentono di differenziarla da quella delle larve vescicolari di altre specie di cestodi. Il collo parte dal fondo del *receptaculum capitis* e sostiene lo scolice. Quest'ultimo, invisibile dall'esterno, è in tutto identico allo scolice della forma adulta mostrando evidenti le 4 ventose ed il rostello munito di 22-32 uncini (fig. 2). Scolice e collo possono essere svaginati mediante modica pressione sulla vescicola.

I cisticerchi sono principalmente localizzati nei muscoli striati, ove si sviluppano, secondo le ricerche di Šlais (1967), nel sistema linfatico, ma possono ritrovarsi in altri organi quali il polmone, il fegato, il rene, il cervello.

L'uomo contrae la c. per ingestione delle uova di *T. solium* per lo più con l'acqua o con cibi contaminati. I portatori della forma adulta possono autoinfestarsi sia trasportando direttamente le uova dalla regione anale alla bocca mediante le dita, sia contaminando gli alimenti, sia per passaggio nello stomaco, a seguito di contrazioni del verme o di movimenti antiperistaltici, di proglottidi gravide e loro digestione con liberazione di numerose uova (è a questo meccanismo che si attribuiscono le gravi c. generalizzate).

Oltre che nelle forme tipiche i cisticerchi di *T. solium* si rinvengono, nell'uomo, in quella detta racemosa, irregolare, lobulata, con diametro massimo di 3-6 cm; questa, già indicata come *C. racemosus*, è una forma degenerata di cisticerco, priva all'interno di scolice, che si reperta nella c. cerebrale, quasi sempre localizzata nello spazio subaracnoideo e nei ventricoli.

La longevità dei cisticerchi nell'uomo è alquanto variabile: talvolta molto breve, di pochi mesi, come è per lo più in quelli localizzati nel sottocutaneo; talvolta di 20 anni e più. Per le c. oculare e cerebrale la durata media è stata calcolata, rispettivamente, in 3-4 anni (von Graefe) e in 3-6 anni (Wagner e Mayer). Quando il cisticerco muore, subisce di norma un processo di degenerazione calcarea; però può anche suppurare.

Il numero dei cisticerchi nel corpo umano può andare da uno solo o pochissimi fino ad alcune migliaia; nel primo caso la c. si dice localizzata, nel secondo generalizzata.

Nella c. generalizzata i cisticerchi si trovano in tutti gli organi, ma di preferenza nel tessuto sottocutaneo, nei muscoli e nei centri nervosi; altre sedi, in ordine di frequenza, sono il miocardio, l'apparato digerente, il polmone, il rene, l'occhio, le ossa.

Nella c. localizzata la distribuzione per organi risulta all'incirca la seguente: 46% regione oculare, 41% sistema nervoso, 10% sottocutaneo e muscoli, 3% altri organi. Le statistiche sulla frequenza relativa dei cisticerchi nei vari organi sono però di scarso valore; poichè spesso, in particolare nelle localizzazioni muscolare e sottocutanea, la parassitosi passa inavvertita, esse non sono basate su tutti i casi di c. ma quasi solamente su quelli diagnosticati clinicamente o *post mortem*.

La c. non mostra predilezioni di età, di sesso o di razza; la sua diffusione è maggiore ove le condizioni dell'igiene personale sono più scadenti, e ciò spiega la sua più elevata frequenza nelle classi socio-economicamente meno favorite.

La distribuzione geografica della c. è cosmopolita, seguendo ovviamente quella della forma adulta. Nell'Europa occidentale, centrale e meridionale, con l'eccezione della Spagna, questa parassitosi è oggi molto rara; in Italia, ad es., negli ultimi 20 anni ne sono stati rilevati solo 5 casi (Aceto, 1953; Baruffaldi e Zava, 1955; Paci, 1961; Piazza e Gaddo, 1962; D'Andrea e coll., 1964). Una diffusione ancora più o meno elevata è invece segnalata per l'Europa orientale e cioè in Polonia, Romania, Bulgaria,

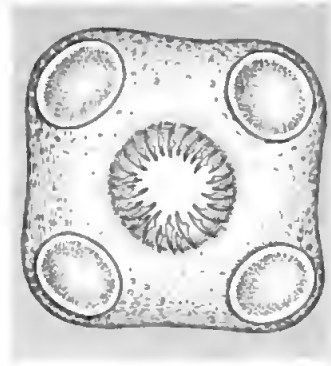


Fig. 2. *Cysticercus cellulosae*, scolice visto dall'alto. (*Da Raillet, ridisegnata*).

Russia, nonchè Jugoslavia. Per gli altri continenti, alte incidenze sono riportate per vari paesi africani, asiatici e dell'America latina.

L'azione patogena svolta dai cisticerchi è in relazione alla loro localizzazione e al loro numero. Il meccanismo patogenetico principale è dato dalle azioni meccaniche; è per il semplice fatto della presenza fisica del parassita che si ha, nella c. oculare, lo scollamento della retina, o, nella c. cerebrale, l'atrofia di centri nervosi per compressione sui medesimi, il rammollimento cerebrale per compressione di arterie, versamenti sierosi per compressione di vene. Minore importanza rivestono le azioni irritative e infiammatorie, che determinano per lo più soltanto la produzione di una membrana avventizia sclerotica intorno al parassita. Praticamente trascurabili sono infine le azioni tossico-allergiche, cui si deve solamente la produzione di una più o meno sensibile eosinofilia ematica, oltre ad una eosinofilia locale nella membrana avventizia circondante il parassita.

La c. è, abbastanza frequentemente, causa di morte.

In due inchieste condotte in Messico essa è stata trovata come causa di morte nel 2,8% di 884 autopsie effettuate in un ospedale (Macias e Maqueo, 1958), e nel 3,5% di 3767 autopsie effettuate, nel corso di 6 anni, in un altro; inoltre in quest'ultimo le morti per c. corrispondevano all'1,9% della mortalità totale (Briceño e coll., 1961).

La c. si presenta ovviamente con aspetti assai diversi a seconda della localizzazione e del numero dei cisticerchi.

La *c. cerebrale* è la forma più grave, responsabile della totalità dei casi mortali. In relazione alla sede dei parassiti se ne classificano una forma meningea, una ventricolare, una parenchimatosa ed una mista; la prima e la seconda sono quelle predominanti. La diagnosi è difficile per la varietà dei sintomi clinici; il 50% circa dei casi è asintomatico, essendo la c. cerebrale scoperta in autopsia o occasionalmente in radiologia; una parte presenta segni localizzati, quali convulsioni focali e alterazioni di natura motoria o sensoria (forma parenchimatosa); un'altra, segni di aumentata pressione endocranica, con idrocefalo e atrofia del nervo ottico e del chiasma (forme meningea e ventricolare); un'ultima, e la maggiore, segni misti delle due precedenti (forma mista). I sintomi più abituali sono: cefalalgie, attacchi epilettiformi, paralisi, stordimenti, disturbi della vista, della parola e della deambulazione e, spesso, vomito, vertigini, etc. La malattia può passare per lungo tempo inavvertita, per esplodere poi con la più grave sintomatologia, tra cui cefalalgia, convulsioni, tremiti, agitazione, delirio, dispnea, cui seguono prostrazione, coma e morte. Oppure possono aversi per anni manifestazioni epilettiformi e disturbi psichici fino alla demenza,

Digitized by Google

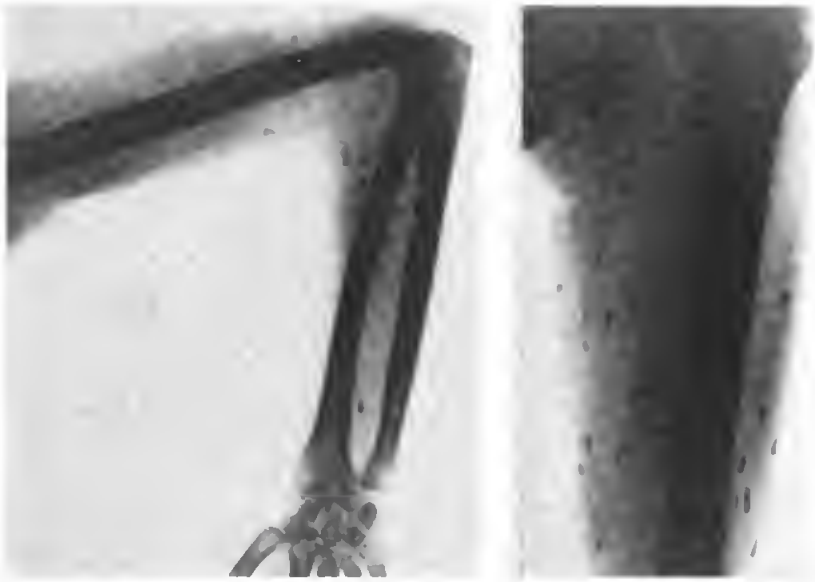


Fig. 3. C. muscolare generalizzata. *A sinistra*: radiografia dell'omero destro. Visibilità dei parassiti calcificati nelle parti molli del braccio e dell'avambraccio destri. *A destra*: radiografia del femore sinistro. Visibilità dei parassiti calcificati nelle parti molli della coscia sinistra. (*Ist. Radiologia medica, Univ. di Roma*).

che poi cessano improvvisamente mentre compaiono convulsioni, agitazione, febbre e infine il coma che si conclude con la morte.

Nella *c. oculare* il cisticerco è prevalentemente localizzato nella retina e nel corpo vitreo, quindi nella congiuntiva, poi nella camera anteriore, più di rado nelle altre parti. Nella localizzazione nel corpo vitreo si hanno disturbi della visione, quali diminuzione del potere visivo e sensazione di punti lucenti od oscuri davanti agli occhi, congiuntivite, lacrimazione, deformazione dell'occhio, cornea iniettata, talora con macchie grigiastre, e inoltre cefalalgia frontale, più o meno continua e violenta; l'oftalmoscopia consente quasi sempre una buona visione del parassita. Pressochè identica è la sintomatologia nella localizzazione retinica; all'esame oftalmoscopico si vede la retina sollevata come da un tumore, ma presentante movimenti ondulatori e contrattili. Quando è localizzato nella congiuntiva, il parassita risiede per lo più nell'angolo interno dell'occhio presentandosi come un piccolo tumore mobile; non dà luogo a gravi disturbi salvo, talora, una discreta infiammazione. Nella localizzazione nella camera anteriore, di cui viene occupato il centro, il sintomo più comune è l'irite. Quando risiede nell'orbita, il cisticerco provoca soprattutto deviazione del globo oculare ed esoftalmia, ma può anche dar luogo a disturbi cerebrali in conseguenza dell'infiammazione del territorio circostante. Analoghi a questi sono i disturbi che si notano nella localizzazione nella capsula di Tenon; mentre, infine, quando si trova nella palpebra e nella cornea il parassita non provoca in genere fatti degni di nota.

La *c. muscolare* è in genere ben tollerata. Solo in casi di infestazione intensa si osservano dolori muscolari, in specie alla nuca, ai lombi e alle gambe, e talvolta un senso di stanchezza generale, fatica muscolare e crampi di uno o più muscoli (fig. 3).

La *c. sottocutanea* non dà, in genere, alcun disturbo, salvo talvolta un dolore locale. I cisticerchi non sono mai aderenti alla pelle e possono riconoscersi alla palpazione per la loro forma sferica od ovoide, per le dimensioni, che vanno da quelle di un pisello a quelle di una nocciola, per la consistenza fibrosa o cartilaginea, e per la mobilità.

Nella *c. cardiaca* la sintomatologia è assai spesso nulla e allora la diagnosi di c. è scoperta autoptica; si possono tuttavia osservare tachicardia, dispnea, rumori anormali. I cisticerchi possono risiedere sia nel miocardio che nell'endocardio, o nei pilastri, o nella cavità.

La *c. della laringe* può essere caratterizzata da raucedine o da disturbi nella deglutizione. Quella della *vescica* dà dolori, tenesmo vescicale, pollachiuria. Nella *c. ossea*, infine, la sintomatologia è nulla.

La *diagnosi* di c. è in genere facile nella c. oculare, in quanto l'esame oftalmoscopico consente per lo più di rivelare la presenza del parassita, e nelle c. sottocutanea e muscolare quando le cisti siano superficiali e quindi avvertibili all'esplorazione. Assai difficile, se non impossibile, è invece la diagnosi di c. cerebrale in quanto la sintomatologia di questa forma è comune ad altre malattie nervose, come tumori e sifilide cerebrali, epilessia; il suo accertamento avviene in effetti, molto spesso, *post mortem*.

Ottimi mezzi diagnostici risultano, quando i cisticerchi siano calcificati, la radioscopia e la radiografia, che in effetti hanno messo in evidenza casi insospettati per anni. Di scarso ausilio, in quanto insufficientemente specifiche, sono ancora le reazioni sierologiche (fissazione del complemento, reazioni di precipitazione), che potrebbero rendere grandi servizi nella c. cerebrale.

La *prognosi* è sempre benigna, salvo che nella c. cerebrale, nella quale invece è molto spesso infausta. Nella c. oculare l'esito è frequentemente la perdita della funzionalità dell'occhio, e ciò anche quando si sia provveduto alla rimozione del parassita.

Non esiste una *terapia* medica della c.; l'unico trattamento efficace è quello chirurgico dell'estirpazione del parassita. I risultati sono buoni in molti casi di c. oculare e anche in certi casi di c. cerebrale (pochi parassiti localizzati nel quarto ventricolo o alla base del cranio).

La *profilassi* individuale contro la c. è basata sull'igiene personale e nell'evitare di ingerire alimenti vegetali crudi non ben lavati. Quella generale coincide con quella attuata contro la diffusione della forma adulta; in effetti, in tutti i paesi in cui è stato introdotto un efficace servizio di controllo negli stabilimenti di mattazione suina si è verificata una rapida drastica riduzione sia della teniasi nel maiale sia della frequenza della c. nell'uomo.

Digitized by Google

Bibliografia

Márquez-Monter H., *Cysticercosis*, in Marcial-Rojas R. E. ed., *Pathology of Pratazoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

Šlais J., *The Morphology and Pathogenicity of the Bladder Worms Cysticercus cellulosae and Cysticercus bovis*, 1970, Academia, Praga & Junk, Aia.

MARCELLO RICCI

CISTICO CONDOTTO: v. FEGATO E VIE BILIARI.

CISTI CUTANEE

F. *kystes cutanées*. - I. *cutaneous cysts*. - T. *Hautzysten*. - S. *quistes de la piel*.

Generalità

Le cisti cutanee sono neoformazioni benigne a sviluppo intraepidermico, intradermico o sottocutaneo, di dimensioni molto varie, con parete ben definita e contenuto liquido o semisolido. Costituiscono un gruppo disparato ed eterogeneo di manifestazioni patologiche a varia localizzazione. Correntemente vengono chiamate, per la maggior parte, cisti sebacee, termine che in base alla moderna revisione della loro patogenesi ed istopatologia non deve essere più accettato indiscriminatamente, poichè la maggioranza delle c. c. non sono di origine sebacea.

Si presentano, da un punto di vista generale, come tumefazioni mollicce o duroelastiche, ricoperte da epitelio normale tranne in caso di complicazioni infiammatorie; abitualmente indolenti, possono diventare dolenti per infiammazioni sovrapposte. In questo caso la cute diventa eritematosa, calda, edematosa, e se non si verifica la risoluzione precoce del processo infettivo si ha l'evoluzione verso la suppurazione con apertura spontanea all'esterno, fuoruscita di pus e spesso obliterazione definitiva della cisti; tuttavia la recidiva non è rara per il riformarsi della cisti da residui della parete della stessa.

La struttura generale è quella di una cavità le cui pareti sono formate da epitelio, con un contenuto liquido, semiliquido o semisolido, con caratteri vari; la forma è rotondeggiante od ovoidale. Le dimensioni variano molto, e la cisti può essere paragonata a una capocchia di spillo, a un pisello, a una noce; può essere anche più grande, e talvolta gigantesca. La classificazione delle c. c. è necessariamente empirica, comprendendosi sotto la comune denominazione alterazioni di tipo e natura molto differenti. Nella trattazione verranno descritte le lesioni seguenti: cisti dermoidi; milio; cistoadenoma apocrino; cisti cheratigene: epidermiche (epidermoidi) e pilari; steatocistoma multiplo; cisti mucoidi. Sono solo accennati l'idroadenoma (v.) e l'idrocistoma (v.).

Cisti dermoidi

Sin.: cisti disrafiche.

Si considerano come inclusioni di tessuto epidermico in profondità, per dislocazione lungo fessure embrionarie, quindi con una *patogenesi* di tipo malformativo nel corso del normale processo di sviluppo.

L'*istopatologia* dimostra una parete formata da epidermide, con annessi cutanei o allo stato embrionario di abbozzo o più o meno completamente sviluppati (ghiandole sebacee, sudorifere e follicoli piliferi). La cavità contiene sebo, cheratina, spesso peli e capelli, talvolta cartilagine e tessuto osseo.

Clinicamente si presentano come tumori rotondeggianti od ovoidali, duri o duroelastici, ricoperti da cute normale. Presenti fin dalla nascita, aumentano lentamente di volume e possono raggiungere dimensioni cospicue. Talvolta sono in comunicazione con la superficie attraverso tragitti fistolosi (fistole disrafiche). Hanno sede elettiva in quelle regioni ove si sono verificate le saldature embrionarie e perciò sono più frequenti all'estremità cefalica (orbite, collo), allo sterno, alla regione sacrale e perincogenitale (ad es. cisti pilonidale sacrococcigea). La degenerazione maligna è eccezionale. L'unico *trattamento* è l'asportazione chirurgica, con plastica ricostruttiva se necessario.

Milio

Sin.: grano di milio; milia; mili; cisti epidermiche; nevi cistici.

Il termine designa piccole cisti sottoepidermiche o di origine cheratinica.

La *patogenesi* del milio del volto indica, in base alla *istopatologia*, la derivazione dal colletto indifferenziato delle ghiandole sebacee connesse ai follicoli dei peli folletti. Negli altri casi la derivazione può essere ricondotta ai dotti sudorali o a residui di ghiandole sebacee che abbiano subito coartazione o danni da processi traumatici e cicatriziali. Il corpo biancastro che si estrae dal milio è un granulo composto da lamelle di cheratina. Queste piccole cisti possono infatti comparire in seguito ad abrasioni traumatiche, dopo la dermoabrasione terapeutica, nelle sedi di dermatosi cicatriziali (ustioni; dermatosi bollose). È talvolta possibile osservare l'eruzione improvvisa, in giovani donne soprattutto, dopo esposizione prolungata al sole.

Sintomatologia: il milio si presenta come una sferula bianca o giallastra di 1-2 mm di diametro, raramente più grossa, situata subito al disotto dell'epitelio. Le lesioni possono essere uniche, isolate, o più o meno numerose; in questo caso raggruppate o diffuse. Si osservano più frequentemente al volto (fig. 1), soprattutto sulle gote e sulle palpebre; localizzazioni diverse si hanno di solito soltanto in sedi di cicatrice. Sono abbastanza frequenti ad ogni età, anche nel lattante.

La *diagnosi* è facile, essendo l'aspetto molto tipico.

La *cura* consiste, ove ciò sia richiesto, nell'incisione molto superficiale dell'epitelio e nella espulsione del granulo con leggera compressione laterale, seguita da medicazione antisettica. La recidiva è rara. La risoluzione spontanea si osserva talvolta nel lattante.

Idroadenoma

Sin.: siringoma, idroadenoma eruttivo.

La trattazione di queste lesioni tra le c. c. è giustificata più dall'aspetto istopatologico che dalla sintomatologia,

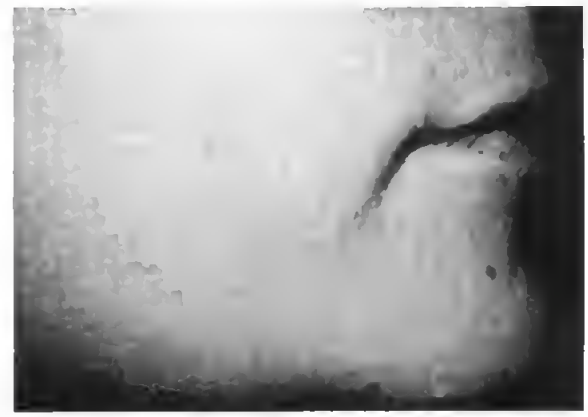


Fig. 1. Mili (grani di milio).

Digitized by Google

spesso non evocatrice di una formazione chiaramente cistica.

L'idroadenoma è in genere considerato un nevo o una malformazione tardiva sviluppatasi dalle ghiandole sudorali. Per la trattazione v. IDROADENOMA.

Idrocistoma

Si tratta di una lesione patogeneticamente ravvicinabile alla precedente. Istologicamente si trovano cisti intradermiche simili a quelle dell'idroadenoma, solitamente più grosse. Nella patogenesi avrebbe un ruolo importante il calore. Per la trattazione, v. IDROCISTOMA.

Cistoadenoma apocrino

Si tratta di un tumore cistico benigno che origina dalle ghiandole apocrine. Probabilmente ha un'origine malformativa. L'istologia rivela nel derma cavità multiple, circondate da epitelio formato da cellule cuboidali o a colonna, più esternamente da cellule mioepiteliali e da una capsula fibrosa. All'interno della cavità possono sporgere piccole masse solide epiteliali; nelle cellule epiteliali esiste un pigmento bruno differente dall'emoglobina e dall'emosiderina; il contenuto della cisti è paS-positivo.

La lesione è rara, senza predilezione di sesso, di reperto più facile nell'età adulta. Per lo più unica, si presenta come un nodulo traslucido ben delimitato, emisferico, del colore della cute normale, o grigiastro o blu-brunastro. A lento sviluppo, può raggiungere 1 cm di diametro; la sede abituale è all'orbita, particolarmente nella porzione laterale.

La terapia consiste nell'asportazione chirurgica.

Cisti cheratigene

Sin.: comunemente cisti sebacee; ateroma; steatoma; cisti epiteliali; cisti epidermiche o epidermoidi; cisti pilari; *tannes* e *taupes* degli AA. francesi.

Negli ultimi anni gli AA. di lingua inglese hanno particolarmente contribuito al chiarimento istologico ed etiopatogenetico dell'argomento; perciò si ritiene opportuno seguire essenzialmente la divisione classificativa da loro proposta in cisti epidermiche (o epidermoidi) e cisti pilari.

La distinzione è più netta *dal punto di vista istopatologico*, perciò è consigliabile, per chiarezza, partire da questo piuttosto che dal dato clinico.

La *cisti epidermica* (epidermoide secondo la dizione inglese), più o meno regolarmente sferica, uniloculare, ha sede nel derma; la parete è formata da epitelio cutaneo simile a quello normale di superficie, ma con cellule che si appiattiscono e si cheratinizzano man mano che procedono verso la cavità cistica; lo strato granuloso è ben visibile. Il centro (cavità della cisti) è ripieno di lamelle cheratiniche più o meno dense e birifrangenti; fra esse è possibile osservare cristalli di colesterolo, e spesso un pelo attorcigliato. All'esterno della cisti il confine con il derma può essere simile a quello papillare della cute, oppure rettilineo per distensione dell'epitelio. Un certo grado di reazione infiammatoria è spesso presente, e può assumere il carattere della reazione granulomatosa da corpo estraneo, probabilmente per fuoruscita nel derma di parte del contenuto cistico. Un tragitto (dotto) cheratinizzato può spesso unire la cisti alla superficie cutanea.

Si prospettano due *ipotesi patogenetiche*: distruzione infiammatoria (come nel corso dell'acne) di una ghiandola sebacea, reazione connettivale e successiva riepitelizzazione della cavità ascessuale infiammatoria; oppure metaplasia cheratinica dell'epitelio di una ghiandola sebacea per inclusione, nel corso di un processo infiammatorio, di un frammento di pelo.

Le *cisti pilari* si presentano spesso multiple, hanno sede nel derma e molto più raramente mostrano segni di reazione flogistica circostante. La parete è formata da epitelio cutaneo, le cui cellule si appiattiscono e tendono a disintegrarsi procedendo verso il centro della cisti; lo strato granuloso non è visibile, la cheratinizzazione è scarsa e incompleta (al microscopio elettronico non sembra procedere oltre la fase di ispessimento delle membrane). Il contenuto della cisti è pastoso e non è birifrangente. Spesso queste cisti hanno rapporti con le radici dei peli e si prospetta l'*ipotesi patogenetica* della loro derivazione da residui di radici pilari dislocate da processi traumatici o infiammatori.

Le cisti cheratigene di ambedue i tipi possono andare incontro alla calcificazione, scoperta di solito soltanto all'esame istologico. Attorno ad esse si può produrre la cosiddetta iperplasia pseudoepiteliomatosa; essa pone delicati problemi diagnostici istologici con la vera degenerazione epiteliomatosa spinocellulare, che molto raramente può verificarsi per le cisti pilari soprattutto del capillizio. Segni di discheratosi e di proliferazione parietale non sono infrequenti e non devono indurre ad una erronea diagnosi di tumore.

La *sintomatologia* clinica è la seguente: le *cisti epidermoidi* si presentano come rilievi di forma sferica più o meno salienti sul piano cutaneo, di dimensioni variabili da pochi millimetri a qualche centimetro, duroelastiche o molli, indolenti, aderenti alla pelle e con essa mobili sui piani profondi, ricoperte da cute di colorito normale. In sedi a cute sottile possono presentare un colore giallastro per maggiore visibilità del contenuto. Hanno localizzazione elettiva alle zone seborroiche, e cioè, in ordine decrescente di frequenza, al viso, collo, spalle, petto, scroto e capillizio (fig. 2). Presentano spesso ma non sempre un orificio puntiforme nerastro, dal quale con la pressione si può far uscire una sostanza pastosa biancastra di odore rancido.

La suppurazione per infezione piogenica è frequente, con i sintomi dell'infiammazione. Sono frequenti durante o dopo l'acne giovanile; possono essere uniche o multiple, anche in grande numero.

Le *cisti pilari* non si presentano molto diverse da quelle epidermoidi, ma, solitamente, isolate e meno numerose, raggiungono dimensioni più grandi, anche di 4-5 cm; aderenti alla cute, sono più mobili sui piani profondi; spesso hanno frequenza familiare; si localizzano di solito ad una zona

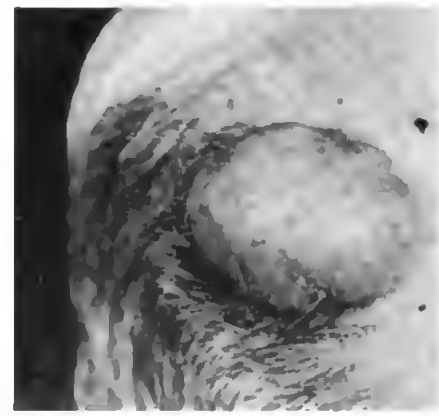


Fig. 2. Cisti epidermoide del capillizio.

Digitized by Google

limitata e soprattutto al capillizio; mancano sempre di quell'orifizio, facoltativo del resto, descritto per le cisti epidermoidi. È possibile l'infezione con suppurazione e apertura all'esterno.

Semplificando e tenendo presente che soltanto l'esame istologico permette una precisazione, si può dire che le *tonnes* (cisti sebacee) degli AA. francesi corrispondono di più alle cisti epidermoidi degli AA. di lingua inglese; mentre le *loupes* (cisti sebacee del capillizio) dei primi altro non sarebbero che le cisti pilari di questi ultimi.

Le cisti epidermoidi sono molto più frequenti di quelle pilari, si riscontrano particolarmente nei giovani e negli adulti, sono molto rare nell'infanzia.

La loro etiopatogenesi è di solito infiammatoria, per processi flogistici (ad es. acne) perifollicolari che compromettono profondamente il follicolo pilosebaceo; talvolta la causa è traumatica, per traslazione in profondità di un frammento epidermico.

Le cisti pilari possono essere familiari, e in questo caso sembrano ereditarsi attraverso un meccanismo autosomico di tipo malformativo.

La *diagnosi* non è in genere difficile e deve prendere in considerazione, per escluderli, per lo più altri tumori benigni della cute.

La *terapia* è chirurgica. Si deve aver cura di non intervenire su cisti che abbiano di recente subito processi infiammatori. Per l'asportazione, si incide cautamente la cute e si mette a nudo la parete della cisti, avendo cura di non farla rompere per non provocare la fuoruscita del contenuto, difficile da rimuovere completamente e possibile causa di reazione infiammatoria; si sutura poi la cute, eventualmente curando l'emostasi, e resecando parte della cute soprastante, distesa dalla cisti.

Le cisti infiammate vanno trattate come un ascesso, con incisione evacuativa, drenaggio e disinfezione, e antibiotici per via generale. Le cisti, raramente, possono aprirsi anche spontaneamente senza subire un processo infiammatorio, marsupializzandosi; in corrispondenza dell'orificio si può produrre un corno cutaneo molle.

Steatocistoma multiplo

Sin.: sebocistomatosi; malattia policistica epidermica ereditaria.

Si tratta di formazioni cistiche multiple ripiene di sebo. È una malattia rara, spesso con carattere ereditario dominante, che colpisce ugualmente ambedue i sessi. Si manifesta precocemente nell'adolescenza, e viene allora denominato da alcuni AA. steatocistoma multiplo di Pringle; o nella giovinezza, prendendo in tal caso il nome di sebocistomatosi di Günther. È considerata da Sezary una malattia nevica. Il numero delle cisti è variabile fino a centinaia di elementi. La localizzazione più frequente è al tronco e alla radice degli arti, con particolare predilezione per lo sterno. La forma precoce si aggrava alla pubertà.

Le cisti hanno sede dermica, dimensioni variabili da pochi mm a 2 cm e anche più, sono sferiche, molli elastiche, ricoperte da cute normale, talvolta di colore giallastro se hanno sede superficiale. Non è mai visibile il punto nero che è spesso presente nelle cisti epidermiche, ma possono coesistere comedoni, manifestazioni acneiche e seborrea.

L'*istologia* dimostra la loro localizzazione nel derma medio. Le pareti della cisti sono formate da epidermide cheratinizzata; si possono osservare lobuli di ghiandole sebacee adiacenti e in comunicazione con la cisti, oppure nel contesto della parete stessa. Talvolta anche radici di peli possono avere rapporto con la cisti, e così pure si possono osservare peli nell'interno di questa. Si può quindi considerarla, almeno in questi casi, una varietà di cisti dermoidi. Il contenuto è oleoso, composto di sebo più o meno alterato. Talvolta le cisti possono suppurare e aprirsi all'esterno, con quadri anche gravi e diffusi, cronici e di difficilissima cura.

L'unica terapia possibile, ma non necessaria se non per esigenze estetiche, è l'asportazione chirurgica, inattuabile tuttavia nei casi estesi e diffusi.

Cisti mucoidi

Sin.: cisti mixoidi, cisti sinoviali delle dita.

La lesione si presenta come un piccolo nodulo sferiforme cutaneo, molle o di consistenza gommosa, il più spesso unico, talvolta multiplo, di dimensioni variabili da pochi millimetri a 1-2 cm.

Di solito l'epidermide soprastante è normale, ma può essere ruvida o verrucosa; il colore biancastro e talvolta traslucido. Si manifesta più frequentemente nella donna e nell'età adulta. Le sedi di elezione sono le pieghe cutanee articolari delle mani e dei piedi, soprattutto alle falangi distali; la localizzazione periungueale può dare luogo ad una distrofia dell'unghia (solco longitudinale).

Il volume della cisti può subire fluttuazioni e raramente può verificarsi l'apertura all'esterno con fuoruscita di liquido mucoso filante.

L'*istologio* rivela nel derma superficiale o medio un focolaio circoscritto e spesso mal delimitato, nel quale sono presenti fibroblasti fusiformi o stellati sparsi in una massa amorfa di sostanza fondamentale mucosa, con qualche cavità cistica non costante.

L'epitelio può presentare alterazioni secondarie, come ipereheratosi e acantosi o atrofia, raramente ulcerazione. Mancano normalmente segni di flogosi.

La patogenesi è riportata ad una proliferazione circoscritta di fibroblasti con abnorme produzione di ac. ialuronico che si accumula in sede.

L'*etiologio* traumatica sembra la più probabile anche se spesso non è dimostrabile, mentre le vecchie teorie di una derivazione tendinea o articolare sono da respingere.

Per la *terapia* sono stati utilizzati i raggi X, con scarso successo. L'asportazione chirurgica è sconsigliabile perché seguita, abitualmente, da recidiva; più recentemente le infiltrazioni con preparati cortisonici hanno dato buoni risultati.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1968, Blackwell, Oxford, Edinburg.

MARIO BONELLI

CISTI E CISTOMI

F. *kystes*. - I. *cysts*. - T. *Zysten*. - S. *quistes*; F. *kystomes*. - I. *cystomas*. - T. *Zystomen*. - S. *quistomas*.

Definizione

Le *cisti* sono formazioni patologiche a genesi varia, reperibili in organi e tessuti diversi. Hanno forma vescicolare, globosa; sono delimitate da una parete continua, costituita da uno strato di connettivo provvisto o meno di rivestimento interno epiteliale, mono- o pluristratificato. Il contenuto è fluido, semifluido o pastoso. La cavità può essere unica oppure composta da più concamerazioni, comunicanti tra loro o meno.

I *cistomi* sono formazioni patologiche a genesi esclusivamente neoplastica, distinte quindi dalle precedenti su base istologica, e nelle quali il carattere prevalente

Digitized by Google

è quello della presenza di cavità cistiche, uniche (uniloculari) o multiple (pluriloculari); assumono aggettivazione diversa connessa con i diversi aspetti morfologici che possono manifestare.

Si fa presente che secondo una classificazione di Letulle, alcune cisti rientrano nei *disembrioni cistici semplici*, altre nei *disembrioni teratoidi cistici* (o dermoidi).

Cisti

Le cisti possono essere congenite o acquisite. Un cenno a parte meritano tra tutte le cisti linfatiche e le cisti parassitarie.

Cisti congenite (teratoidi)

Dette altrimenti cisti epiteliali e cisti sierose; fra esse si annoverano:

a) *cisti vere*, da proliferazione epiteliale autonoma, reperibili in diversi organi e tessuti. Hanno dimensioni variabili da microscopiche a molto voluminose; assumono forma varia, sia intrinseca che per adattamento all'ambiente in cui si sono sviluppate; possono essere uniche o molteplici, peduncolate, sessili, a grappolo, e possono modificare sensibilmente la morfologia ed i rapporti degli organi vicini;

b) *cisti ad epitelio vibratile*, con sede di sviluppo: 1) in centri nervosi, per anomala proliferazione di resti del neuroepitelio; 2) nel territorio degli organi derivati dagli archi branchiali; 3) nell'esofago (parte alta orale e parte bassa aborale), per introflessione della mucosa esofagea fetale; 4) nella pleura, per eterotopie da germinazioni tracheali, branchiali o polmonari fetali; 5) nel fegato, forse da canali biliari aberranti; 6) nella regione sacrococcigea, per anomalie del tubo neurale; 7) negli organi sessuali femminili, per anomalie del condotto di Wolff-Gartner;

c) *cisti branchiali o branchiogene*, ad accrescimento lento, derivate da residui degli archi branchiali; hanno contenuto poltaceo, ateromatoso, e dimostrano tendenza a fistolizzarsi verso l'esterno. Possono svilupparsi nella parte alta e laterale del collo, nel pavimento della bocca, nel timo, nella tiroide, davanti allo sterno;

d) *cisti enterogene*, con contenuto denso, filante, mucinosimile, di derivazione dal tubo intestinale e in rapporto con il dotto onfalomesenterico, oppure da invaginazione della mucosa intestinale;

e) *cisti sebacee* (v. CISTI CUTANEE);

f) *cisti sierose* (v. CISTI CUTANEE);

g) *cisti dermoidi* (v. CISTI CUTANEE; TERATOMA).

Cisti acquisite

Si distinguono in: *a)* cisti da riassorbimento e *b)* cisti da ritenzione di secreto.

a) Le cisti *da riassorbimento* sono secondarie a imperfetta riparazione di processi flogistici con centro in colliquazione necrotica, a stravasi di sangue con distruzione parziale di parenchimi molli, o a raccolte in cavità preformate.

b) Le cisti *da ritenzione* si formano per obliterazione dall'interno o dall'esterno di condotti escretori in ghiandole a secrezione esterna: nelle ghiandole sebacee (cosiddetti ateromi del cuoio capelluto e dello scroto); nei reni, per strozzamento del glomerulo o dei tubuli, da processo flogistico cronico interstiziale (interruzione del nefrone); nel pancreas e nelle ghiandole salivari, per formazione di calcoli nei condotti escretori; in certe mastopatie, per proliferazione dello stroma connettivale mammario; nelle palpebre, per ritenzione delle ghiandole di Meibonio, etc.

Cisti linfatiche

Sono in rapporto con i vasi o con gli spazi linfatici; hanno un rivestimento interno endoteliale. La loro formazione può determinare gravi modificazioni degli organi e tessuti colpiti: elefantiasi, macrocheilia, macromelia, macroglossia, cisti delle ghiandole surrenali e retroperitoneali in genere, etc. Riconoscono patogenesi malformativa o da impedimento al regolare deflusso del circolo linfatico (v. LINFATICO SISTEMA).

Cisti parassitarie

Si tratta per lo più di larve di cestodi (v.), parassiti molto frequenti nella patologia umana. Gli embrioni esacanti dei cestodi perforano la parete intestinale e penetrano nei vasi sanguigni e linfatici. Raggiungono quindi il fegato ed eventualmente il polmone e da questo la circolazione generale, disseminandosi in tutti gli organi e tessuti, dove l'embrione si sviluppa trasformandosi in larva: all'interno di questa si forma una cavità contenente liquido.

L'esempio più tipico di cisti parassitaria è dato dalla cisti di echinococco (cisti idatidea), che può raggiungere anche un diametro di 25 cm. Le cisti idatidee si sviluppano prevalentemente nel fegato e nel polmone. La cisti è costituita da uno strato laminare che isola il parassita inteso in senso stretto dai tessuti dell'ospite, e da una membrana germinativa simile, come struttura, al tegumento dei cestodi. Dalla membrana germinativa si formano le vescicole proligere, che per un certo tempo vi rimangono attaccate, e che contengono gli scolici. Le vescicole proligere sporgono e poi cadono nella cavità cistica, ripiena di un liquido relativamente limpido (liquido idatideo). Per maggiori particolari v. ECHINOCOCCOSI.

Cistomi

Sono riferibili a proliferazione tipica o atipica dell'epitelio ghiandolare, da cui prendono origine, accompagnata da analoga proliferazione del connettivo che ne viene a costituire la parete. La proliferazione può verificarsi verso l'esterno e generare formazioni cistiche figlie, o verso l'interno e generare formazioni papillifere che rappresentano allora introflessioni della matrice epiteliale. Vanno distinti da tutti i tumori con formazioni cistiche dovute a rammollimento di zone di tessuto neoplastico.

I cistomi più frequenti sono quelli ovarici, essenzialmente di 2 tipi: il cistoadenoma sieroso e il cistoadenoma mucinoso (v. ANNESSI UTERINI, *tumori dell'ovaio*). Piuttosto raro è il cistoma pancreatico (v. PANCREAS, *tumori*).

Bibliografia

Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.

Aschoff L., *Anatomia patologica generale*, 1930, UTET, Torino.

Lustig A., Galeotti G., *Trattato di patologia generale*, 1916, Soc. Ed. Libraria, Milano.

Robbins S. L., *Pathology*, 1967, 3 ed., Saunders, Philadelphia, London.

Rondoni P., *Il cancro*, 1946, Ambrosiana, Milano.

REO.

CISTIFELLEA: v. FEGATO E VIE BILIARI.

CISTINA

[ingl., der. del lat. *cystis* gr. med. 'vescica urinaria'; v. testo]. - F. *cystine*. - I. *cystine*. - T. *Zystin*. - S. *cistina*.

La cistina è il prodotto di ossidazione della cisteina (v.) e la sua formula di struttura è:

$$HOOC-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-CH_2-S-S-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$$

Digitized by Google

Ha vari nomi derivanti dalla sua struttura chimica, quali β, β'-diamino-β, β'-dicarbossidietilsolfuro, bis(β-amino-β-carbossietil)-disolfuro. Il p. m. è 240,31, il p. f. è a 258-61 °C con decomposizione. La c. naturale (serie L) è levogira, $[\alpha]_D^{25}$ = —232 in HCl 5*N*; è scarsamente solubile in H_2O, mentre lo è in acidi e in alcali; è insolubile in etanolo, benzene e cloroformio. È un anfolita con pI = 5,06; i valori di pK sono i seguenti: pK_1 e pK_2 (per i 2 gruppi —COOH) 1,65 e 2,26; pK_3 e pK_4 (per i 2 gruppi $—NH_3^+$) 7,85 e 9,85.

Wollaston nel 1810 ottenne l'aminoacido da calcoli urinari vescicali, e poiché pensava si trattasse di un ossido lo chiamò ossido cistico. Berzelius nel 1833 usò poi il termine c. Nel 1899 Morner isolò il composto da idrolizzato di materiale corneo. La c. è un componente importante delle cheratine, ed è presente in molte altre proteine. È presente nel sangue umano in quantità pari a 0,8-5,0 mg/100 ml plasma, e viene eliminata con le urine in quantità oscillanti tra 0 e 200 mg/24 h. È presente anche nel latte umano in concentrazioni 0,15-0,57 mg/100 ml. Non è un aminoacido essenziale per la nutrizione umana, analogamente alla cisteina; solo per il pulcino sembra che la sua aggiunta alla dieta migliori l'accrescimento dell'animale. La L-cistina è un precursore nella biosintesi della penicillina.

Per il metabolismo v. CISTEINA. Si ricorda che la c. è ossidata anche ad opera della L-aminoacidossidasi.

Circa le malattie legate al metabolismo della c., si ricorda che la prima aminoaciduria (v. AMINOACIDURIE) osservata è stata proprio la cistinuria (v.), che si pensò fosse un classico errore congenito del metabolismo. Gli studi successivi hanno mostrato che si tratta di un difetto nel sistema di riassorbimento tubulare per alcuni aminoacidi tra cui l'ornitina (v.), l'arginina (v.), la lisina (v.) e la c. I pazienti affetti da questa malattia sono pressoché normali tranne che per la facilità a formare calcoli di c. L'ordine di grandezza per l'escrezione di questo aminoacido, in questa malattia, è di ca. 1 g al giorno. Altra malattia è la cistinosi (v.), malattia congenita che provoca cistinuria ed elevate concentrazioni di c. in vari organi e tessuti, con precipitazione di questo aminoacido data la sua scarsa solubilità. L'accumulo di c. in questi tessuti è molto dannoso, con conseguenze anatomiche gravi che conducono all'esito letale.

V. anche: AMINOACIDI (I, 1470); CISTINOSI; CISTINURIA.

Per la bibliografia v. CISTEINA.

FRANCESCO SALVATORE

CISTINOSI

F. *cystinose*. - I. *cystinosis*. - T. *Zystinosis*. - S. *cistinosis*.

SOMMARIO

Generalità (col. 17). - **Genetica** (col. 18). - **Sintomatologia clinica** (col. 18). - **Sintomatologia biochimica** (col. 18). - **Diagnosi** (col. 19). - **Anatomia patologica** (col. 21). - **Patogenesi** (col. 22). - **Terapia** (col. 22).

Generalità

La cistinosi è stata descritta fin dal 1903 da Abderhalden che, all'autopsia di un bambino di 22 mesi, aveva messo in evidenza un sovraccarico viscerale di cistina. Nel 1924 e nel 1926, Lignac riferì tre casi anatomici e fece una prima descrizione clinica parziale della malattia. Successivamente, sono state pubblicate più di 100 osservazioni. È un'affezione ereditaria, che si manifesta fin dalla prima infanzia, ed è caratterizzata da depositi generalizzati di cistina. La sua evoluzione è fatale. Il suo meccanismo patogenetico non è del tutto noto. La durata della sua evoluzione dipende in primo luogo dal danno renale.

La c. è stata per un certo periodo di tempo confusa con la cistinuria (v.).

Genetica

La trasmissione della c. avviene mediante un gene autosomico recessivo. In 1/3 dei casi la malattia colpisce più di un bambino di una stessa famiglia; in 1/6 dei casi esiste una consanguineità dei genitori. La frequenza dell'affezione tra la popolazione è stimata di 1 su 40.000, e la frequenza del gene anomalo di 1 su 200. Si è ricercato se erano possibili anomalie di minore entità a carico dei genitori eterozigoti, ma solo in due famiglie è stata riscontrata una iperaminoaciduria isolata. Invece lo studio dei leucociti e dei fibroblasti in coltura mostra che, negli eterozigoti, il tasso di cistina contenuto in queste cellule aumenta di ca. 6 volte, e questo dato permette il riconoscimento dei portatori del gene anomalo.

Sintomatologia clinica

Le manifestazioni cliniche sono in rapporto con le lesioni renali, del tubo digerente, oculari, epatiche, della milza e dei linfonodi, lesioni dovute ad un sovraccarico di cristalli di cistina.

In genere i disturbi s'iniziano nel 1° anno di vita, talora più tardivamente. L'aspetto clinico abituale è quello di una nefropatia con una predominante insufficienza tubulare. È presente nel corso dei primi mesi una iperaminoaciduria latente, in seguito compaiono la sete, la poliuria, l'instabilità termica, la stipsi, le difficoltà di alimentazione con vomito, il rallentamento della crescita staturoponderale. In questo contesto clinico, può sopravvenire una crisi di disidratazione acuta. Successivamente, le turbe della crescita diventano sempre più evidenti. Le manifestazioni oculari compaiono talora in un tempo relativamente precoce, sotto forma di una fotofobia che andrà ricercata con cura nell'anamnesi: essa è un sintomo molto suggestivo della malattia; è dovuta alla presenza, a livello della cornea, di cristalli di cistina che si possono vedere, all'esame con la lampada a fessura, come una moltitudine di piccoli punti brillanti. D'altra parte molto spesso esistono zone di depigmentazione retinica visibili all'esame del fondo dell'occhio.

Questi bambini sono in genere ipotrofici, pallidi, ipotonici, con masse muscolari poco sviluppate (fig. 1). Il fegato è in certi casi aumentato di volume. Lo studio clinico e radiologico dello scheletro mostra segni di rachitismo, malgrado un adeguato apporto di Vit. D: anomalie metafisarie, talora deformazioni ossee con immagini di fratture o di zone di riassorbimento osseo; talvolta esiste solamente un'ipertrasparenza della trama ossea. L'urografia mostra un normale aspetto morfologico dei reni e delle vie urinarie, ma il mezzo di contrasto è spesso diluito a causa della poliuria.

Sintomatologia biochimica

Lo studio della funzionalità renale permette di mettere in evidenza in molti pazienti delle clearance glomerulari normali o poco diminuite. Sono invece in primo piano i segni di insufficienza tubulare. Talvolta si tratta di una iperaminoaciduria isolata o di un'acidosi ipercloremica con difetto di concentrazione delle urine; più spesso la c. determina una tubulopatia complessa, tipo sindrome di Fanconi-De Toni-Debré: proteinuria, glicosuria con glicemia normale, ipofosfatemia con abbassamento del coefficiente di riassorbimento tubulare del fosforo, acidosi, difetto di concentrazione delle urine, ipokaliemia con

Digitized by Google

kaliuria elevata. L'iperaminoaciduria è di tipo generalizzato: favorisce soprattutto la glicina, la isoleucina, la fenilalanina, la lisina, l'arginina e la prolina; manca la taurina, l'istidina è normale, la cistina è solo un po' aumentata. L'aminoacidemia è normale. L'acidosi si accompagna ad una significativa eliminazione di bicarbonato con le urine e ad una relativa diminuzione dell'escrezione di radicali acidi (acidità) titolabili e dell'ammoniaca. Questo suggerisce che l'acidosi sia la conseguenza di una turba del riassorbimento dei bicarbonati all'altezza del tubulo contorto prossimale. Infine l'ipokaliemia, più o meno pronunciata, aumenta sotto l'effetto di una perfusione di soluzione glicosata.

Diagnosi

La diagnosi di c., di fronte a questo quadro di insufficienza tubulare cronica, è stata basata per lungo tempo sulla ricerca nei tessuti di cristalli esagonali o rettangolari di cistina, birifrangenti alla luce polarizzata. I due mezzi più usati per la loro ricerca erano l'esame della congiuntiva e della parte sottoepiteliale della cornea con la lampada a fessura, e l'esame di uno striscio di midollo osseo al microscopio polarizzatore. Questa ricerca era spesso rapidamente positiva e senza possibilità di dubbi, ma in certi casi osservati risultava per lungo tempo negativa; fatto questo che sviava la diagnosi. Attualmente è possibile facilitare la diagnosi di c. mediante il dosaggio della cistina leucocitaria, che aumenta costantemente (più di 80 volte il tasso normale) e molto precocemente.

L'evoluzione della c. porta alla morte entro qualche anno. Diversi episodi acuti possono accelerare la fine, in particolare crisi di disidratazione con acidosi, ipokaliemia, collasso circolatorio (Cherry e coll.) e complicazioni infettive sovrapposte. In assenza di fatti accidentali, l'evoluzione della malattia porta progressivamente e inesorabilmente all'insufficienza renale totale, dopo un primo stadio in cui è predominante l'insufficienza tubulare (Brodehl e coll.). Il danno glomerulare si nota inizialmente per una diminuzione delle clearances glomerulari e una iperazotemia costante e progressiva. Nello stesso tempo la tubulopatia sembra migliorare con una diminuzione della aminoaciduria, della glicosuria, della perdita urinaria di bicarbonati e un aumento della percentuale di riassorbimento del fosforo. Ma questi fatti non sono che la conseguenza del basso tasso di filtrazione glomerulare, che porta ad un miglior equilibrio glomerulotubulare. Nel periodo terminale, il tasso ematico dell'urea si innalza bruscamente, l'acidosi si accentua con un'ammoniogenesi pressoché nulla; si possono osservare iperkaliemia, un'iperfosfatemia con ipocalcemia responsabile di crisi di tetania, come in tutte le insufficienze renali totali. La morte sopraggiunge nella maggior parte dei casi entro i 3 e i 12 anni. È stato recentemente notato che durante l'evoluzione della malattia sopravviene una lenta diminuzione della funzione tiroidea, e il reperto autoptico ha dimostrato un'atrofia tiroidea di grado variabile, talvolta molto accentuato.

Di fianco alla forma tipica, infantile, ad evoluzione rapidamente fatale, conosciuta da più tempo, si è distinta da qualche anno una forma dell'adolescente e dell'adulto che si differenzia dalla precedente per una nefropatia meno grave (semplice proteinuria con aminoaciduria) negli adolescenti, per la sua totale assenza di danno renale nell'adulto, e per la benignità della sua evoluzione. Tuttavia esiste un sovraccarico di cristalli di cistina a livello della cornea e della congiuntiva, che è stato all'origine della scoperta della malattia nei soggetti adulti.

L'aumento della cistina intracellulare (leucociti, fibroblasti) nell'adulto non è che 30-50 volte la quantità normale (da 2 a 4 μmoli/g di proteine: tasso normale = 0,08 μmoli/g di proteine), inferiore dunque della metà a

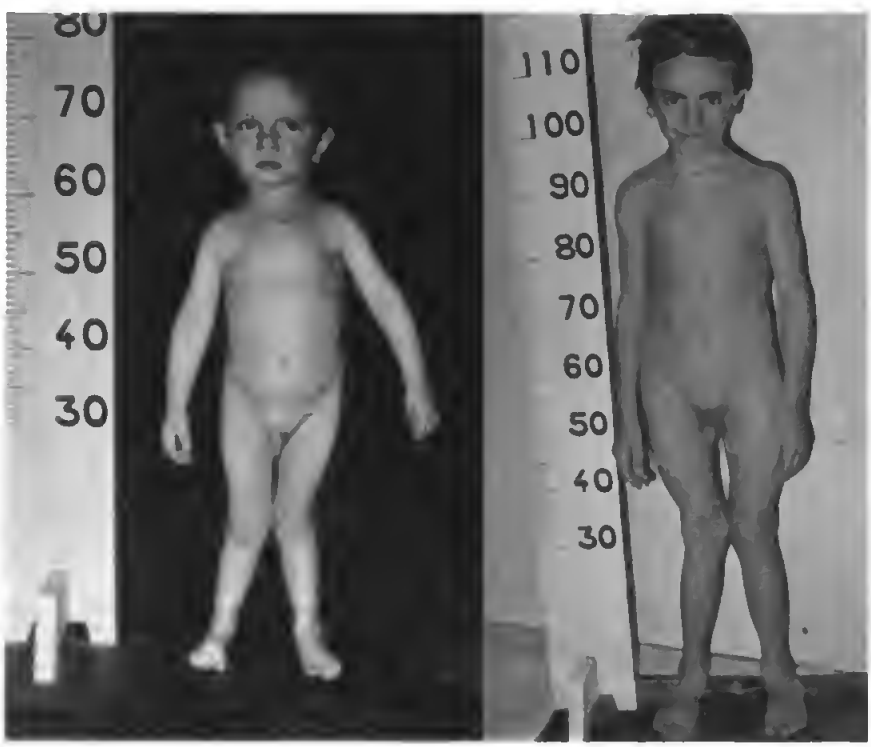


Fig. 1. *A sinistra*: bambino di 3 anni affetto da c. Notare il ritardo staturale e i segni clinici di rachitismo (rosario rachitico, deformazioni ossee). *A destra*: soggetto di 14 anni affetto da c. nello stadio dell'insufficienza renale globale.

Digitized by Google

quello che si ritrova nella forma infantile, intermedio tra i valori degli omo- ed eterozigoti per questa forma.

Quest'aumento è un po' più evidente nella forma clinica degli adolescenti (da 3 a 6 μmoli/g di proteine) (Schneider e coll.).

La gravità della prognosi sembra dunque dipendere dal grado di ritenzione cellulare della cistina.

Le differenze fenotipiche di queste tre forme di c. suggeriscono un'eterogeneità genetica del gene responsabile. L'esistenza di un sovraccarico cistinico dei fibroblasti in coltura dà la possibilità di una diagnosi prenatale della c. mediante amniocentesi e coltura delle cellule del liquido amniotico.

Anatomia patologica

Esiste una tesaurismosi cistinica di grado variabile a seconda degli organi, potendo la quantità di cistina superare di 500 volte il normale contenuto tessutale. I cristalli di cistina sono extracellulari, oppure sono situati nelle cellule reticoloistiocitarie. I depositi sono abbondanti soprattutto a livello dei gangli linfatici, del timo, della milza, del fegato, della sottomucosa intestinale, della cornea e del midollo osseo (fig. 2); sono rari nel rene, dove sono localizzati nel mesangio. I cristalli hanno una forma variabile: esagonale, rettangolare, oppure aghiforme o filiforme.

Lo studio dei leucociti generalmente non mostra la presenza di cristalli di cistina, ma il tasso di cistina è molto aumentato: 6 ± 2 μmoli di cistina per g di proteine, ossia più di 80 volte il normale tasso di 0,08 ± 0,06 μmoli. Il frazionamento cellulare mostra che il 75% della cistina accumulata si trova nella frazione granulare della cellula, e più particolarmente, sembra, nei lisosomi (Patrick e coll.; Schulman e coll.), fatto che spiega la lesione selettiva delle cellule che hanno attività di fagocitosi e di endocitosi. Aggiungendo a questa frazione delle sostanze detergenti liposolubili, si verifica l'aumento della quantità di cistina libera, il che fa supporre l'esistenza di una membrana separante lipidica. Lo studio dei fibroblasti in coltura permette di fare le stesse constatazioni di sovraccarico cistinico a livello delle strutture subcellulari (Schneider e coll.).

Dal punto di vista istologico la nefropatia si presenta sotto varie forme: rene di aspetto pressoché normale o con franca atrofia del tubulo prossimale; nefropatia globale glomerulo-tubulo-interstiziale con reni atrofici. Infatti, quando è ricercata con attenzione, la lesione tubulare sembra essere costante: essa predomina a livello del segmento prossimale dove l'epitelio prende un aspetto cubico e appiattito, con una membrana basale ispessita e di conseguenza con fusione delle cellule epiteliali in formazioni sinciziali. Al microscopio elettronico, le microvillosità sembrano diminuite così come il numero delle granulazioni. I mitocondri sono rigonfi. La lesione varia a seconda dello stadio evolutivo. Il tessuto interstiziale è ugualmente leso: presenta edema discreto con infiltrazione dapprima cellulare, poi fibrosa. Alcune di queste lesioni tubulo-interstiziali non sono specifiche.

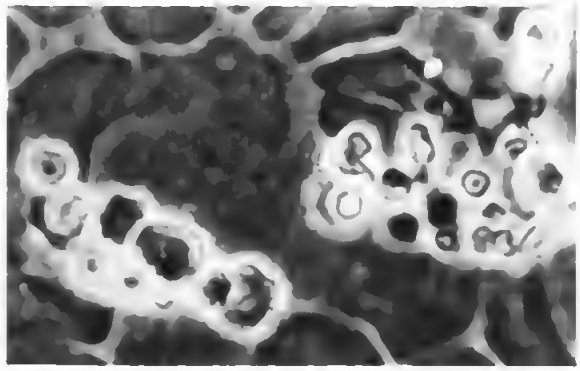


Fig. 2. Ammasso di cristalli di cistina su un frustolo di midollo osseo esaminato al microscopio polarizzatore.

Le lesioni ossee sono quelle di un rachitismo o di un'osteite fibrosa senza elementi particolari. In cambio, l'esame del midollo osseo porta spesso un contributo definitivo ai fini della diagnosi, mettendo in evidenza, al microscopio polarizzatore, i cristalli di cistina che si distribuiscono in maniera ineguale e spesso si raggruppano in ammassi.

Patogenesi

Nella forma infantile, sono le lesioni renali che sono all'origine della maggior parte dei disturbi e che sono responsabili dell'evoluzione fatale della malattia. Tuttavia, i rapporti esistenti tra la nefropatia e il sovraccarico cistinico non sono del tutto chiari. La nefropatia non sembra essere primitiva e responsabile della ritenzione della cistina. È attualmente ammesso che la c. sia il risultato di una turba generale del metabolismo, ma la natura di questa turba non è esattamente conosciuta. L'ipotesi di una turba della sintesi delle proteine, di un deficit di ATP, di un difetto di trasformazione della cistina in cisteina per perdita dell'attività della cistinoreduttasi, sono attualmente abbandonate, o non hanno trovato conferma. Attualmente si può affermare con sicurezza soltanto che il sovraccarico di cistina è intracellulare, e che questa è ritenuta essenzialmente nella frazione granulare delle cellule, dove è circondata da una membrana limitante, tenendo presente che questi requisiti sono caratteristici delle strutture lisosomali. D'altra parte, notevoli quantità di cistina leucocitaria sedimentano all'ultracentrifugazione assieme alle particelle lisosomali dense, all'interno delle quali sembrano essere contenute.

L'ipotesi attualmente proposta è che la membrana lisosomale non elimini correttamente la cistina e che questo disturbo, sommato ad un difetto della riduzione della cistina intralisosomale, possa spiegare il fenotipo della c. infantile.

Tuttavia i disturbi metabolici che provocano il sovraccarico di cistina sono ancora sconosciuti, benché sia stato suggerito che l'eccesso di disolfuri possa causare una deficienza dell'attività degli enzimi SH-dipendenti, il che potrebbe spiegare i disturbi della funzione renale e le lesioni cellulari progressive.

Terapia

È possibile curare alcuni disturbi della c. con risultati soddisfacenti. Bisogna inoltre: *a*) trattare il difetto di concentrazione delle urine con una dieta povera di consumi osmotici e un apporto di acqua adeguato all'apporto osmotico; *b*) correggere l'acidosi iperclorémica mediante il bicarbonato; *c*) compensare l'ipokaliemia con la somministrazione di potassio (citrato o bicarbonato); *d*) trattare le turbe dell'equilibrio calciofosforico (ipofosforemia, ipocalcemia, lesioni scheletriche) con Vit. D, inizialmente a forti dosi e con successivo adattamento della posologia in funzione dei risultati dei bilanci calcio-fosforici, o delle variazioni della calcemia e della calciuria, e delle modificazioni radiologiche.

Questi interventi terapeutici migliorano parzialmente lo stato dei malati. La prevenzione e la cura dei fenomeni acuti sono ugualmente efficaci. L'azione di questo trattamento sull'evoluzione della nefropatia è, d'altra parte, nulla. Gli sforzi effettuati per diminuire il sovraccarico di cistina, considerato responsabile delle lesioni renali, con l'aiuto di diete povere di aminoacidi solforati e di agenti chelanti della cistina, hanno prodotto effetti benefici variabili, ma nell'insieme scarsi, a breve scadenza, senza però dare un miglioramento accertato del sovraccarico di cistina e della prognosi a lunga scadenza. Queste

Digitized by Google

terapie, che portano ad una diminuzione della cistina plasmatica, non abbassano il tasso della cistina leucocitaria e non impediscono la comparsa di cristalli di cistina nel midollo osseo, nè l'aumento ulteriore del sovraccarico di cistina. D'altra parte, l'alterazione della funzione renale non sembra essere modificata.

Recentemente è stato proposto, per una terapia sperimentale, un agente riducente dei tioli, il dithiothreitol, che può ridurre *in vitro* il sovraccarico di cistina delle colture dei fibroblasti dei soggetti colpiti da c.

Il fatto che l'anomalia primaria della c. consista in un deficit geneticamente determinato di una funzione *intracellulare*, fa supporre che le cellule di un organo trapiantato, immune da tale deficit genetico, non dovrebbero accumulare i cristalli di cistina. È dunque possibile prendere in esame un trapianto renale per questi pazienti come per quelli di tutte le altre insufficienze renali.

Sei soggetti hanno subito un trapianto con i reni dei loro genitori (eterozigoti) (Lucas e coll.). La funzione del rene trapiantato, immediatamente dopo l'intervento, è stata buona, e non si è verificata una ricomparsa di segni di insufficienza tubulare. In due di essi si è assistito al rapido instaurarsi di una insufficienza glomerulare (entro 3-6 mesi) di origine non precisata.

Purtroppo, la biopsia dei reni trapiantati ha dimostrato un progressivo aumento della cistina nel rene; dal punto di vista microscopico, i cristalli si repertano quasi esclusivamente nella regione interstiziale. Attualmente il trapianto renale in questi pazienti va considerato ancora in fase sperimentale.

V. anche: FANCONI-DE TONI-DEBRÉ, SINDROME DI.

Bibliografia

Bickel H. *et al.*, *Acta Paediat.* (*Uppsala*), 1952, **42**, suppl. 90, 22.
Bickel H. *et al.*, *Acta Paediat.* (*Uppsala*), 1952, **42**, suppl. 90, 137.
Chan J. *et al.*, *Amer. J. Med.*, 1970, **48**, 678.
Crawhall J. C. *et al.*, *Amer. J. Med.*, 1968, **44**, 330.
Hambraeus L. *et al.*, *Acta Paediat. Scand.*, 1967, **56**, 243.
Lucas Z. *et al.*, *Amer. J. Surg.*, 1969, **118**, 158.
Patrick A. D. *et al.*, *J. Clin. Path.*, 1968, **21**, 571.
Schaerer K., *Ann. Paediat.* (*Basel*), 1964, **203**, suppl.
Schneider J. A. *et al.*, *Science*, 1967, **157**, 1321.
Schneider J. A. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1968, **279**, 1253.
Schneider J. A. *et al.*, *J. Pediat.*, 1969, **74**, 114.
Schulman J. D. *et al.*, *Science*, 1969, **166**, 1152.
Schulman J. D. *et al.*, *J. Pediat.*, 1970, **76**, 289.
Schulman J. D. *et al.*, *J. Pediat.*, 1971, **78**, 833.
Seegmiller J. E. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1968, **68**, 883.

JEAN-CLAUDE GABILAN

CISTINURIA

F. *cystinurie*. - I. *cystinuria*. - T. *Zystinurie*. - S. *cistinuria*.

La cistinuria è uno stato patologico congenito, caratterizzato dalla eliminazione con le urine di quantità elevate di cistina, sostenuto da una nefropatia tubulare, conseguenza di un difetto del trasporto della cistina e di altri aminoacidi nel rene e in altri organi. Tale difetto comporta l'abnorme eliminazione, oltre che della cistina, di altri aminoacidi, in particolare lisina, arginina, ornitina, L-cisteina e L-omocisteina. Tra questi solo la cistina è poco solubile nell'urina e la formazione di cristalli e calcoli renali, che ne consegue, riveste importanza clinica. Calcoli di cistina vennero per la prima volta descritti da Wollaston nel 1810 (*cystic oxyde calculus*), ma è solo agli inizi del secolo che la malattia venne inquadrata nel capitolo degli errori metabolici congeniti (Garrod, 1908).

La malattia litiasica cistinica costituisce un reperto raro (0,002% della popolazione e 0,5-2% di tutte le forme di calcolosi urinaria), tuttavia individui con c. di grado più o meno marcato sono riscontrati nello 0,25% della popolazione.

Mentre fino ad alcuni anni fa si riteneva che la sede dell'alterazione metabolica fosse esclusivamente renale (diminuito riassorbimento tubulare), studi recenti hanno evidenziato anche un contemporaneo difetto nell'assorbimento intestinale degli aminoacidi in causa.

Nelle urine normali la concentrazione di cistina varia da 10 a 200 mg/24 h (c. fisiologica). Si parla di c. o, meglio, di ipercistinuria quando la concentrazione dell'aminoacido supera i 200 mg/24 h; nei casi gravi l'escrezione urinaria quotidiana di cistina può raggiungere valori di 2-3 g. Di conseguenza la clearance della cistina e degli altri aminoacidi interessati risulta considerevolmente aumentata (in misura variabile tra il 40 ed oltre il 100% del filtrato glomerulare). Come precedentemente accennato, anche l'assorbimento di questi composti a livello intestinale è diminuito, per cui alcuni subiscono trasformazioni metaboliche ad opera della flora batterica intestinale; in particolare la lisina si trasforma, per decarbossilazione, in cadaverina e l'arginina in putrescina. Analogamente questa degradazione metabolica può avvenire in corso di infezione urinaria o nelle urine lasciate per alcune ore a temperatura ambiente con lo sviluppo del caratteristico odore di putrefazione delle urine stesse.

Il diminuito assorbimento intestinale e la perdita renale di questi aminoacidi spiegano presumibilmente il ritardo, in realtà modesto, nell'accrescimento ponderale e staturale dei bambini affetti dalla malattia.

L'ereditarietà dell'affezione è stata oggetto di numerosi studi; a tutt'oggi si possono distinguere, dal punto di vista genetico, almeno tre tipi diversi di c.

Tipo I: è il più comune; i pazienti sono omozigoti per un gene completamente recessivo; il trasporto attivo intestinale della cistina, della lisina, dell'ornitina e dell'arginina è assente. Gli eterozigoti invece risultano completamente normali.

Tipo II: il gene è incompletamente recessivo; i pazienti omozigoti hanno dal punto di vista renale le stesse alterazioni del tipo I, ma a livello intestinale esiste un normale assorbimento della cistina. Gli eterozigoti eliminano con le urine quantità abnormi di cistina e lisina, ma non arginina e ornitina; solo raramente la c. è così elevata da provocare formazione di calcoli.

Tipo III: anche in questo tipo il gene è incompletamente recessivo; gli omozigoti hanno alterazioni renali analoghe ai tipi precedenti, ma l'assorbimento intestinale degli aminoacidi in causa è normale. Negli eterozigoti l'escrezione urinaria di cistina e lisina è aumentata, ma raramente si verifica formazione di calcoli.

Per spiegare tali differenze Woolf (1966) ammette che nella c. il gene in causa regoli la produzione di una macromolecola essenziale per il trasporto degli aminoacidi a livello del tubulo renale. Il gene anomalo nel tipo I è recessivo, quindi gli eterozigoti possiedono quantità normali di tale macromolecola; invece nei tipi II e III i geni, incompletamente recessivi, determinano la produzione di macromolecole anomale, per cui negli eterozigoti si ha, in definitiva, la presenza di mezza macromolecola normale. Questa teoria potrebbe parimenti spiegare perché negli eterozigoti l'escrezione urinaria di cistina sia o normale (tipo I) o aumentata in modo modesto (tipi II e III).

L'assenza di arginina e di ornitina nelle urine degli eterozigoti è conseguenza della bassa escrezione di cistina: infatti questi due aminoacidi compaiono nelle urine solo quando la c. supera livelli critici, raramente raggiunti negli eterozigoti.

Clinicamente i tre tipi di c. si presentano con manife-

Digitized by Google

stazioni analoghe. Gli omozigoti in un momento più o meno precoce della vita, ma più comunemente nell'età infantile, formano calcoli urinari di cistina. La sede può essere variabile (bacinetto renale, ove può assumere l'aspetto della litiasi coralliforme, uretere, vescica). Se si sovrappone infezione urinaria la litiasi può divenire mista per la precipitazione di altri sali (per lo più fosfato di calcio, ossalato di calcio o fosfato magnesiaco ammonico).

La diagnosi dell'affezione si basa, teoricamente, sulla determinazione della clearance degli aminoacidi in causa. Dal momento però che il tasso di cistina nel plasma, come degli altri aminoacidi, è normale o solo moderatamente ridotto, la dimostrazione dell'escrezione urinaria abnorme di questi composti è sufficiente per porre la diagnosi dal punto di vista clinico. A tale scopo viene impiegata la cromatografia su carta o su strato sottile, la quale fornisce dati semiquantitativi sulla presenza di tutti gli aminoacidi contenuti nelle urine. Un test più rapido, ma qualitativo e limitato alla cistina, è la *reazione di Brand* o prova al nitroprussiato: a 5 ml di urina si aggiungono poche gocce di idrato di ammonio, quindi 2 ml di una soluzione di cianuro di sodio al 5%; dopo aver mescolato si attendono 10 min, durante i quali la cistina viene ridotta a cisteina, e infine si aggiungono alcune gocce di nitroprussiato di sodio al 5% preparato estemporaneamente; in presenza di eccesso di cistina si sviluppa un colore rosso porpora; una reazione falsamente positiva è data dalle urine contenenti corpi chetonici.

I pazienti affetti da litiasi cistinica hanno tutti una reazione di Brand intensamente positiva, mentre negli eterozigoti (tipi II e III) essa è solo debolmente positiva.

Di un certo interesse pratico è la ricerca nel sedimento dei tipici cristalli esagonali di cistina nelle urine concentrate del mattino (con peso specifico superiore a 1020), acidificate con poche gocce di ac. acetico glaciale e lasciate a sé per 24 h a temperatura ambiente o in frigorifero.

La solubilità della cistina urinaria è strettamente legata al pH del mezzo, aumentando essa proporzionalmente all'aumento di questo. Con valori di pH compresi tra 7,5 e 8,5 è possibile mantenere in soluzione da 600 a 1000 mg/l di cistina.

Il trattamento, a parte quello chirurgico, ha due scopi: *a)* tentare di ridurre la cistinuria; *b)* aumentare la solubilità della cistina nelle urine.

Per il primo si consiglia, in genere, una dieta carenziata ipoprotidica soprattutto nei riguardi delle proteine che contengono in misura maggiore i precursori della cistina cioè la metionina e la cisteina. In pratica si adottano diete ipoprotidiche con esclusione assoluta delle uova, anzi secondo alcuni AA. (Hamburger, 1966) sarebbe sufficiente la sola esclusione di queste, senza diminuire la razione proteica.

I risultati sino ad oggi ottenuti con la sola dieta sono però poco confortanti. Recentemente è stato introdotto nella terapia di questa affezione, e sembra con successo, un nuovo farmaco, la D-penicillamina. La D-penicillamina è una β-βdimetilcisteina, capace di formare con la cistina un complesso (cisteina-D-penicillamina disolfuro) 50 volte più solubile della cistina stessa. Tale complesso si forma nel plasma e nelle urine: in queste ultime ad un pH neutro o alcalino. La sperimentazione clinica ha dimostrato che il farmaco è capace di ridurre notevolmente la concentrazione di cistina nel plasma e nelle urine. Le dosi consigliate sono di 1,5-2 g al dì *per os* (30 mg/kg), associata a Vit. B_6 (50 mg/dì anch'essa *per os*) per ovviare ad alcuni effetti secondari del farmaco (nevriti, eruzioni cutanee morbilliformi, blocco della sintesi della Vit. B_6, febbre, etc.). Questa terapia è ancora piuttosto costosa, per cui in genere viene consigliata ai cistinurici con litiasi recidiva o che rispondono male agli altri trattamenti.

Il secondo indirizzo terapeutico riguarda i tentativi rivolti ad aumentare la solubilizzazione della cistina come tale presente nelle urine. Si ottiene da un lato con l'aumento della diuresi (che deve mantenere livelli costanti senza marcate oscillazioni) somministrando regolarmente sino a 500 ml di acqua ogni 4 h, dall'altro cercando di accrescere la solubilizzazione della cistina alcalinizzando le urine mediante bicarbonato di sodio fino a 25-30 g al dì nell'adulto, oppure con lo sciroppo di Eisenberg (ac. citrico 40 g, sodio citrato 60 g, potassio citrato 66 g, essenza di arancio 6 g, sciroppo semplice fino a 600 ml; dose media 5-6 cucchiai al dì). Il pH ottimale, controllato quotidianamente con cartine indicatrici, deve oscillare tra 7,5 e 8.

Seguendo questo schema si è riusciti ad ottenere la dissoluzione di calcoli cistinici anche molto voluminosi; talvolta però, pur usando la più accurata e costante alcalinizzazione, non si riesce a raggiungere lo scopo. Tale constatazione non toglie merito alcuno a questo tipo di trattamento, che rimane l'unico di indiscutibile valore soprattutto dal punto di vista profilattico.

La terapia chirurgica trova indicazione, in caso di litiasi, quando risulti vano ogni tentativo medico di sciogliere i calcoli oppure quando si sovrapponga una complicanza (blocco della via escretrice, anuria, infezione, etc.).

Bibliografia

Bartter F. C., *Ann. Intern. Med.*, 1965, **62**, 796.
Bracci U., Capra P., Miano L., *Chir. Urol.*, 1968, **10**, 415.
Dent C. E., Friedman M. *et al.*, *Brit. J. Med.*, 1965, **1**, 403.
Earll J. M., Kolb F. O., *Mod. Treatm.*, 1967, **4**, 539.
Frimpter G. W., *Amer. J. Med. Sci.*, 1968, **255**, 348.
Garrod A. E., *Lancet*, 1908, **II**, 1.
Hamburger J., *Néphrologie*, 1966, Flammarion, Paris.
Harris H., Mittwoch U. *et al.*, *Ann. Hum. Genet.*, 1955, **20**, 57.
Rosenberg L. E., *Science*, 1966, **154**, 1341.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1966, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Williams D. I., *Paediatric Urology*, 1968, Butterworths, London.
Woolf L. I., *Renal Tubular Dysfunction*, 1966, Thomas, Springfield.
Wollaston W. H., *Proc. Roy. Soc. (Biol.)*, 1810, **100**, 223.

PAOLO CAPRA E LUCIO MIANO

CISTITI

F. *cystites*. - I. *cystites*. - T. *Zystitis*; *Blasenentzündungen*. - S. *cistites*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 26). - **Cause predisponenti** (col. 27). - **Etiologia e patogenesi** (col. 27). - **Anatomia patologica** (col. 28). - **Sintomatologia** (col. 28). - **Diagnosi** (col. 29). - **Decorso** (col. 31). - **Terapia** (col. 32).

Definizione e generalità

Per *cistite* s'intende la flogosi acuta o cronica della vescica urinaria causata da un agente batterico o, raramente, parassitario. Si definiscono *c. abatteriche* i rari casi di flogosi vescicale da cause chimiche. La frequenza e la benignità della c. fanno sì che troppo frequentemente tale affezione non venga considerata meritevole di particolare attenzione. Per prevenire questo atteggiamento che si traduce in un indirizzo terapeutico sintomatico, senza alcun orientamento di ricerca etiologica, occorre considerare la c. una *affezione secondaria* della quale, in ogni caso, è necessario ricercare la causa primitiva. Purtroppo la diffusione e l'iniziale efficacia terapeutica

Digitized by Google

dei chemioterapici e degli antibiotici sono spesso causa di negligenza diagnostica.

Cause predisponenti

Dato che, in condizioni normali, la mucosa vescicale protegge l'urocisti contro l'infezione da germi contenuti nell'urina, affinchè tali germi siano causa di infezione occorre che si stabiliscano certi fattori predisponenti. A questo proposito occorre operare una prima distinzione fra le *c. del bambino* e quelle *dell'adulto*. La maggior parte delle infezioni vescicali dell'età pediatrica sono legate a malformazioni distrettuali o sistemiche delle vie urinarie a monte e a valle dell'urocisti che, il più delle volte, sono causa di ritenzione vescicale e spesso di reflusso vescicoureterale con possibilità di diffusione a monte dell'infezione. Anche nell'adulto la principale causa predisponente è rappresentata dalla stasi che è quasi sempre causata da ostacoli allo svuotamento della vescica legati ad affezioni acquisite di *natura organica*: *uretrale* (restringimenti), *cervicale* (disectasia, stenosi), *prostatica* (prostatite, adenoma, cancro); o di *natura funzionale*: *alterazioni nervose centrali* o *periferiche*. Ovviamente le compressioni estrinseche da tumori pelvici benigni o maligni, disturbando la funzione vescicale, favoriscono l'insorgere dell'infezione. Altre cause predisponenti sono rappresentate dai *fenomeni congestizi* a livello pelvico, comunque originati (errori dietetici, traumi, eccessi sessuali, etc.); da ricordare nella donna la congestione della mucosa vescicale durante le mestruazioni, legata a turbe della sfera endocrina e sessuale. Importanti sono anche le *alterazioni intrinseche* della parete comunque esse si verifichino (sclerosi, diverticoli, tumori). A proposito delle cause predisponenti nell'adulto occorre tener presente una distinzione fra i due sessi: nella donna prevalgono le cause predisponenti di tipo *congestizio*, nell'uomo quelle da *ostacolata svuotamento* della vescica. Un particolare interesse in ambedue i sessi rivestono alcune affezioni intestinali che vanno dalla stipsi cronica alle sigmoiditi, alle diverticoliti, alle coliti fermentative. Il meccanismo attraverso cui agiscono questi fattori intestinali va dalla semplice congestione pelvica al passaggio di germi nelle vie urinarie per via ematogena (sindrome enterorenale) e per contiguità. A ciò deve aggiungersi l'effetto muscolocontratturante di alcune tossine batteriche (*Escherichia coli*) sul detrusore.

Etiologia e patogenesi

Nell'urina vescicale possono essere identificati pressappoco tutti i germi; certe urine contengono germi isolati, senza che per questo esista infezione. Talvolta, anche se raramente, i germi proliferano nelle urine ristagnanti in vescica senza che per questo si possa parlare di c.; non esiste in tal caso vera piuria, che appare soltanto in caso di infezione vera e propria. La piuria (v.) dunque caratterizza la diagnosi di c. Fra i germi *aerobi* i batteri della flora intestinale (*Escherichia coli*, enterococco) sono di gran lunga la causa più frequente di c.; seguono lo stafilococco ed il *Proteus*; il gonococco ha perduto molta della sua importanza; gli altri agenti infettivi sono più rari. Più di rado riscontriamo i germi *anaerobi* fra cui relativamente più frequenti sono il *Micrococcus foetidus* e il *Bacillus ramosus*. In genere le c. sono polibatteriche con predominanza iniziale dei cocchi. Una forma particolare di c. è quella tubercolare; essa costituisce solo una delle manifestazioni di questa tbc d'apparato (v. TUBERCOLOSI UROGENITALE).

Molteplici sono le vie per cui l'infezione raggiunge la vescica. La via *uretrale* o *ascendente*, oggi meno frequente, era un tempo, per definizione, la causa della c., quando cateterismi e lavature vescicali erano frequenti e praticati senza copertura chemioantibiotica. Disgraziatamente, sia pure con frequenza infinitamente minore, si verificano ancora c. secondarie a cateterismi evacuatori, dilatazioni uretrali o manovre endoscopiche. Si riscontra tuttora la c. secondaria a vulvovaginite, specie nelle bambine. Intuitiva è la via d'infezione *discendente*, che si riscontra con frequenza notevole, anche se è ormai accertato che non è sufficiente, per aversi una c., una importante infezione pielorenale, ma occorrono cause predisponenti a livello vescicale. Ovvia è anche la via d'infezione per *contiguità* che è alla base delle c. secondarie ad infezione di organi contigui o ad apertura di cavità ascessuali (ovaio, sigma, appendice). Eccezionale è la via *ematogena*, che non può essere accettata se non nei casi in cui una c. insorga in corso di setticemia.

Anatomia patologica

La *c. acuta*, in genere diffusa a tutto l'organo, nelle donne può presentarsi circoscritta al collo ed al trigono e, talvolta, completamente asintomatica. Nei vari stadi della flogosi la mucosa può apparire iperemica (c. catarrale), uniformemente arrossata e ricoperta di focolai emorragici (c. emorragica: fig. 1, *a sinistra*), ispessita ed edematosa fino ad assumere aspetti cerebriformi (c. cerebriforme). In altri casi possono manifestarsi zone circoscritte di edema quasi sempre bolloso (fig. 1, *al centro*); in stadi più avanzati della flogosi possono aversi processi di tipo distruttivo: ulcerazioni (c. ulcerosa: fig. 1, *a destra*), chiazze di fibrina (c. fibrinosa), pseudomembrane (c. difteroide). Raramente la flogosi è così intensa da determinare la c. flemmonosa e gangrenosa. Sono riportati casi di c. enfisematosa caratterizzata dalla presenza di bollicine piene di gas. Istologicamente sono presenti i quadri caratteristici dell'infiammazione (iperemia, infiltrazione leucocitaria, edema). Nelle forme distruttive l'ulcerazione è in genere limitata alla mucosa e sottomucosa; l'interessamento della muscolare, eccezionale, si ha nella c. gangrenosa. Nella *c. cronica* la mucosa è biancastra, ispessita con attenuazione della trama vascolare. Le lesioni sono in genere diffuse ma, in un piccolo numero di casi, possono essere circoscritte. Talvolta la mucosa assume un aspetto minutamente irregolare (c. granulosa). Discusse sono le forme cistica e ghiandolare della c. cronica. Nei casi in cui è maggiore la proliferazione, la c. cronica assume aspetti vegetanti; altre volte si hanno manifestazioni di tipo corneo, a placche biancastre, che danno luogo al quadro della leucoplasia vescicale, che per alcuni AA. è un vero e proprio stadio precanceroso. L'instaurarsi di processi ulcerativi ricoperti da essudati stratificati di aspetto membranoso dà luogo alla c. pseudomembranosa che, quando è ricoperta in tutto o in parte da incrostazioni, diviene c. incrostata. I quadri istologici della c. cronica variano a seconda dei tipi sopra descritti. In genere si hanno quadri diversi a carico dell'epitelio mucoso: ammassi di cellule embrionarie ricchi di vasi (c. granulosa); cavità ripiene di liquido (c. cistica e c. ghiandolare); epitelio corneificato (c. leucoplasica); predominante proliferazione degli elementi connettivi e vascolari (c. vegetante); erosioni più o meno profonde (c. ulcerosa e c. pseudomembranosa). Le lesioni della sottomucosa sono più o meno estese a seconda del tipo e dell'intensità dell'infiammazione e dell'esistenza di concomitanti cause predisponenti. Eguale è il quadro per lo strato muscolare, con manifestazioni di vera e propria c. interstiziale che possono esitare in *restitutio ad integrum* o in sclerosi. Quadro simile e simili esiti si hanno qualche volta nei tessuti perivescicali.

Sintomatologia

Sebbene sia classico distinguere la sintomatologia della c. in acuta e cronica, in realtà si tratta di maggiore o minore intensità e durata di una triade sintomatica che è patognomonica della c.: *dolore*, *pollachiuria*, *modificazione delle urine* (piuria con o senza ematuria).

Il *dolore vescicale*, a sede ipogastrica, varia di intensità;

Digitized by Google

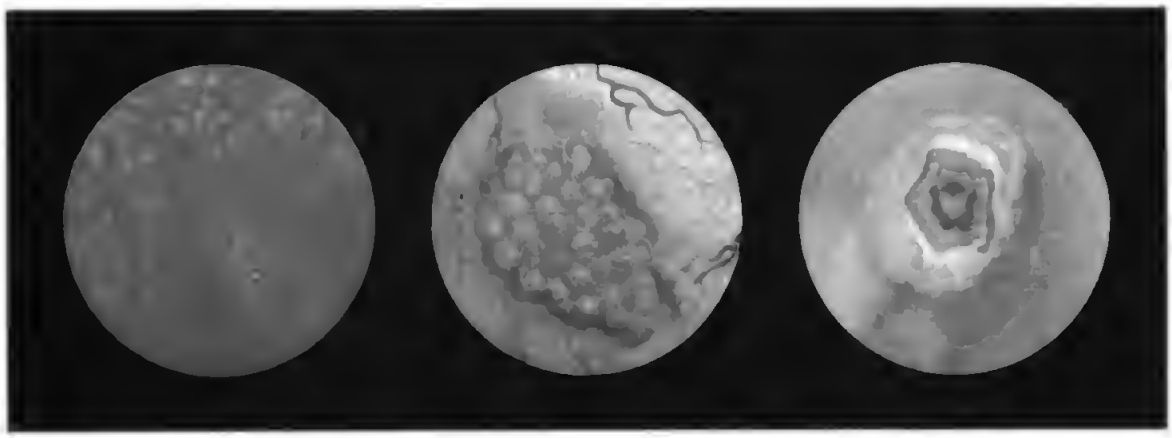


Fig. 1. *A sinistra*: c. acuta a forte impronta iperemica con iniziali stravasi ematici mucosi. *Al centro*: edema bolloso in c. *A destra*: c. ulcerosa. La mucosa vescicale è diffusamente arrossata; al centro del campo un'ulcera sanguinante. (*A sinistra*: *da Rocco Rossetti*; *al centro e a destra*: *da Erich Wossidlo*).

spesso è vivissimo e intollerabile coincidendo con le minzioni; la mucosa vescicale, divenuta iperestesica alla distensione, provoca il bisogno imperioso e doloroso di urinare, giungendo talora anche all'intolleranza di minime quantità di urina. Iniziata la minzione il dolore si attenua leggermente per riprendere con estrema intensità alla fine, spesso con irradiazione al meato urinario e al retto. Subito dopo, il dolore si calma ma per qualche tempo persiste una sensazione di bruciore. La regione vescicale rimane dolente e dolorabile, la pressione ed i movimenti si ripercuotono dolorosamente sulla vescica. Quando le minzioni sono molto ravvicinate il dolore è continuo e aumenta con la contrazione del detrusore.

La *pollachiuria* è direttamente proporzionale alla riduzione della capacità vescicale e all'iperestesia alla distensione, vale a dire all'intensità delle lesioni infiammatorie. La pollachiuria può essere così intensa da dar luogo ad una vera e propria falsa incontinenza di urina da intolleranza vescicale. Essa è notturna e diurna e si manifesta qualche volta con minzioni così ravvicinate da impedire totalmente il sonno. Può essere aggravata dai movimenti e da una poliuria renale riflessa.

La *piuria* determina la diagnosi di c. e costituisce l'indispensabile complemento degli altri sintomi; in sua assenza si parlerà di *cistalgia*. Essa è costante; può essere lieve, con urine chiare all'ispezione, rivelata solo dall'esame del sedimento. Abitualmente le urine appena raccolte sono più o meno torbide e possono arrivare ad avere un aspetto francamente purulento con presenza di fiocchi e di filamenti. Al termine della minzione l'urina può apparire nettamente purulenta, in alcuni casi addirittura putrida. Queste urine, lasciate a riposo, danno luogo alla precipitazione del pus, dei fiocchi purulenti, dei filamenti che formano sul fondo del recipiente un deposito sovrastato da urina più o meno chiara. Alla fine della minzione può apparire sovente un'ematuria, in genere limitata a poche gocce. È eccezionale che l'ematuria sia abbondante (c. emorragica).

Diagnosi

Non esistono segni generali diretti causati dalla c. Certo il dolore, l'insonnia alterano le condizioni generali, ma se esistono febbre e stato settico essi non sono da attribuire alla c. (tranne i casi eccezionali di gangrena) ma all'infezione primitiva (generalmente pieliti o pielonefriti).

L'anamnesi rivelerà precedenti affezioni genitourinarie e intestinali: in particolare nell'uomo le affezioni uretroprostatiche pregresse, nella donna le affezioni ginecologiche, puerperali e postpuerperali. Il riscontro di astenia, dimagramento, decadimento delle condizioni generali, rialzi termici serali, speciatmente nei casi recidivanti e ribelli, farà sospettare un'origine tubercolare. La comparsa della sintomatologia può essere preceduta di qualche giorno da disturbi intestinali, segni di sofferenza renale, comparsa di secrezioni uretrali o vaginali.

L'ispezione del paziente, oltre a rivelare eccezionalmente la presenza di tumefazioni ipogastriche o ipocondriache, farà riscontrare soprattutto la presenza di secrezioni uretrali o vaginali. La palpazione semplice o, meglio, la palpazione combinata informeranno sul volume e la sensibilità della vescica, permettendo in qualche caso di apprezzare la presenza di un calcolo, di un corpo estraneo, di una massa spugnosa dovuta ad un papilloma, d'infiltrazione secondaria ad un tumore maligno. La palpazione consente inoltre di esplorare gli organi contigui: prostata e vescicole seminali nell'uomo; utero e annessi nella donna; tubo digerente in ambedue i sessi.

L'esame citobatteriologico delle urine è indispensabile per l'esatta identificazione del o dei germi responsabili e consente l'attuazione di una terapia mirata capace di prevenire l'instaurarsi di una resistenza agli agenti terapeutici.

L'urografia è l'esame radiologico che non deve essere mai omesso in caso di c., avendo cura che, nel corso di esso, vengano praticati anche radiogrammi a vescica piena, durante e dopo la minzione (v. CISTOGRAFIA). È appena necessario sottolineare le utilissime informazioni che questo esame può dare sull'esistenza di lesioni congenite o acquisite a carico delle vie urinarie, lesioni che possono essere la vera causa predisponente della c. (malformazioni, calcoli, tumori, diverticoli).

La cistoscopia (v.), ovviamente nel momento in cui esistono le condizioni favorevoli (capacità sufficiente e chiarificabilità del mezzo), va eseguita specialmente in caso di dubbi diagnostici sollevati dai quadri urografici (calcolosi, neoplasie, tbc). L'esame cistoscopico consente di precisare la sede e l'estensione delle lesioni (c. diffusa, trigonale, laterale, apicale, emicistite) e di identificarne l'aspetto macroscopico (iperemia, arrossamento diffuso, emorragie più o meno circoscritte, edema più o meno accentuato, presenza di essudati fibrinosi o purulenti).

Digitized by Google

La diagnosi è facile quando esiste la classica triade: *dolore vescicale, pollachiuria* e *piuria*; occorre tenere presente che l'assenza di uno di questi segni non consente di parlare di c.; esistono infatti false c. (cistalgie, pollachiurie, altre manifestazioni vescicali senza infezione).

Con un minimo di attenzione la diagnosi differenziale non presenta particolari difficoltà. Nella donna va posta essenzialmente con le cistalgie e con le cistopatie disendocrine. Nel primo caso un'accurata indagine ginecologica metterà in evidenza la causa genitale (metroannessiti, cisti ovariche, fibromi uterini, tumori maligni del corpo o del collo dell'utero, ante- e retroversioni uterine accompagnate o no da ante- e retroflessioni, prolassi genitali più o meno accentuati). A proposito di questi ultimi è necessario sottolineare l'importanza dei cistoceli di grado modestissimo, addirittura appena accennati, nella genesi di cistalgie esclusivamente o prevalentemente ortostatiche, come pure l'importanza della stasi nei casi di cistocele più accentuato. Nel secondo caso la diagnosi sarà esattamente indirizzata dalla periodicità della cistalgia legata alla vita genitale della paziente.

Nell'uomo la diagnosi differenziale va posta essenzialmente con le uretroprostatiti che presentano anch'esse, in genere, la triade sintomatica caratteristica (dolore, pollachiuria, piuria); nell'uretroprostatite il bisogno di urinare è più imperioso che frequente, il dolore più perineale che ipogastrico.

In ambo i sessi la diagnosi differenziale va posta nei confronti della calcolosi, della presenza di corpi estranei, della fosfaturia, dei tumori maligni, delle ulcerazioni radiogene, parassitarie (schistosomiasi) e di Hunner (v. VESCICA URINARIA).

Gli esami radiologico e cistoscopico chiariscono il quadro in presenza di calcoli, corpi estranei, tumori, ulcerazioni. L'assenza di piuria, la chiarificazione delle urine con l'aggiunta di un acido metteranno in evidenza la fosfaturia. Specie nei giovani, di ambo i sessi, nelle forme recidivanti e ribelli è importante la diagnosi differenziale con la c. tubercolare. Difficile può essere la diagnosi di pericistite; occorre saper distinguere, durante l'evoluzione di una c., al momento della loro comparsa, i segni infettivi locali e generali. Nello stadio flemmonoso la cosa è più facile perché la tumefazione infiammatoria diviene evidente. Può trattarsi però di una suppurazione di origine intestinale od ossea, di una cisti suppurata dell'uraco. La diagnosi di gangrena vescicale è relativamente più facile grazie all'aspetto e all'odore caratteristici delle urine.

Decorso

L'evoluzione delle c. è variabile e dipende innanzitutto dall'etiologia, dai fattori predisponenti (soprattutto stasi), dal trattamento instaurato.

Le c. acute e subacute cedono, in genere, assai rapidamente al trattamento, talvolta senza recidiva. Ma più spesso, specie quando la causa primitiva non è stata identificata o è stata insufficientemente trattata e quando persistnno le cause della stasi, si ha la recidiva e di recidiva in recidiva si arriva allo stadio di cronicità della malattia. Le lesioni vescicali, stabilmente instaurate, a questo punto evolvono autonomamente e sono ribelli ad ogni trattamento. A poco a poco le lesioni anatomiche divengono vieppiù marcate e profonde fino ad interessare tutti gli strati della parete vescicale e il pericistio, che perdono le loro caratteristiche anatomiche e vengono sostituiti da tessuto fibrosclerotico. La capacità vescicale è ridotta ai minimi termini o addirittura scomparsa (vescica retratta), la pollachiuria è intensissima, il dolore vivissimo con profonda alterazione delle condizioni generali e risentimento delle vie escretrici sovrastanti (idronefrosi, reflusso), fino all'instaurarsi dell'insufficienza renale.

Le complicazioni sono rare quando le c. sono tempestivamente ed efficacemente trattate; in caso contrario si possono avere complicanze a carico delle alte vie urinarie.

L'infezione delle vie escretrici per via ascendente, secondaria ad una c. primitiva, si verifica tuttora, seppur raramente, nell'adulto. Nei bambini essa invece è più frequente per la facile insorgenza di reflussi vescicoureterali. Infezioni vescicali e renali possono essere secondarie ad una calcolosi, ma possono essere anche causa di litiasi, come il riscontro di calcoli fosfatici dimostra.

Le pericistiti e la gangrena vescicale, un tempo di osservazione corrente, sono divenute eccezionali, grazie ai progressi della terapia, ed il loro interesse è fortemente diminuito fino ad avere un valore poco più che storico. Sarà sufficiente ricordare le forme sclerolipomatose e le forme suppurative croniche di pericistite.

Terapia

Innanzitutto sono preminenti e indispensabili il riconoscimento e il preciso accertamento delle concause predisponenti e delle affezioni associate, in primo luogo la stasi, la calcolosi, i diverticoli, la patologia delle alte vie escretrici perché, nella maggior parte dei casi, qualsiasi terapia è inutile in assenza della rimozione di queste affezioni. Ovviamente per i particolari di tale trattamento rimandiamo ai capitoli relativi.

Importantissimo è il riconoscimento dell'agente etiologico, vale a dire del germe o dei germi responsabili, perché oggi non si può pensare di curare una c., specie se recidivante, senza aver praticato una urinocoltura (v.) che permetta di identificarli e di cimentarli, attraverso i test di laboratorio, con gli antibiotici e chemioterapici più adeguati (v. ANTIBIOGRAMMA).

A titolo orientativo, per i primi episodi, e nei casi in cui, eccezionalmente, l'urinocoltura e l'antibiogramma siano di difficile o impossibile esecuzione, riportiamo una tabella della sensibilità dei principali germi causa di c. ai vari antibiotici e chemioterapici (v. col. 33).

Per quanto oggi meno importanti, perché un efficace trattamento causale li rende rapidamente superflui, debbono essere menzionati i trattamenti sintomatici che un tempo rivestivano un'importanza molto maggiore. Sarà sufficiente ricordare i semicupi caldi, le perette sedative, le supposte calmanti, gli antispastici e gli analgesici per via orale e per via parenterale; meglio evitare, allorché sia necessario un trattamento sintomatico, i morfinosimili salvo i casi conclamati di dolore acutissimo e di vescica incontinente. Finché la pollachiuria e il dolore saranno intensi sarà opportuno anche raccomandare la limitazione dei liquidi ingeriti.

Nelle forme croniche o inveterate di vescica retratta con perdita definitiva, totale o pressoché totale, della capacità vescicale, sarà necessario prendere in considerazione la terapia chirurgica che deve mirare elettivamente al ripristino di una congrua capacità mediante ampliamento della vescica (ileocistoplastica o colocistoplastica). Quando ciò sia impossibile si dovrà pensare ad una esclusione della vescica con la creazione d'un neoserbatoio urinario (neovescica rettale nei suoi vari tipi: Mauclaire, Heitz Boyer Hovelacque, Gersuny Lowsley Johnson) o con la derivazione definitiva delle urine (ureterosigmoidostomia, ureteroileocutaneostomia, ureterostomia cutanea). Per i particolari di queste terapie chirurgiche, v. VESCICA URINARIA, *chirurgia*.

Digitized by Google

Batteri	Chemioantibiotici
Cocchi in genere	penicilline, eritromicine, tetracicline, streptomicina
Stafilococco	benzilpenicillina, se il ceppo è penicillinosensibile; se il ceppo è penicillinoresistente: meticillina, oxacillina; eritromicina; lincomicina
Bacilli: *Escherichia coli* Paracoli *Aerobacter* *Proteus*	sulfamidici (sulfisossazolo, sulfametizolo), nitrofurantoina, streptomicina, tetracicline, ampicillina, colimicina, ac. nalidissico
Piocianeo	carbenicillina, gentamicina, colimicina (o colistina)

Bibliografia

Bracci U., Giuliani L., in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1965, Sansoni, Firenze.
Campbell M. F., *Clinical Pediatric Urology*, 1951, Saunders, Philadelphia, London.
Couvelaire R., in *Nouveau précis de pathologie chirurgicale*, 1947, Masson, Paris.
Legueu F., *Traité chirurgicale d'urologie*, 1921, 2 ed., Alcan, Paris.
Lowsley O. S., Kirwin T. J., *Clinical Urology*, 1944, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Marion G., *Traité d'urologie*, 1940, 4 ed., Masson, Paris.
Mingazzini E., Alpi M., in *Trattato italiano di urologia*, 1957, ESI, Napoli.

LUCIANO GIULIANI

CISTOCELE

F. *cystocèle*. - I. *cystocele*. - T. *Zystozele; Blasenbruch*. - S. *cistocele*.

Affezione dovuta ad un'alterazione topografica della vescica in conseguenza del prolasso della porzione pelvica della parete vaginale anteriore, che si verifica generalmente in associazione ad un grado più o meno elevato di prolasso uterino, sebbene in alcuni casi possa esserne indipendente (fig. 1). L'etiologia del cistocele è soprattutto dovuta ad una deficienza della fascia prevescicale

Fig. 1. C. evidenziato mediante cistografia da eliminazione. (*Osservazione Bonanni*).

(porzione connettivale del setto vescicovaginale), la quale può essere d'origine congenita, quando il c. si verifica in vergini o nullipare, o acquisita quando si verifica nelle donne che hanno partorito. In quest'ultimo caso il rilasciamento della fascia prevescicale può essere dovuto a lacerazioni prodottesi durante il parto, in corrispondenza della parete vaginale anteriore o dei fornici, oppure a mancanza di sostegno alla parete vaginale anteriore da parte del perineo posteriore, difettoso in conseguenza di sfiancamento e di pregresse lacerazioni.

Gli stadi di formazione del c. sono i seguenti:

a) abbassamento della porzione intrapelvica della parete vaginale anteriore e abolizione del fornice anteriore;

b) abbassamento della vescica, che segue la parete vaginale anteriore, cui è intimamente connessa;

c) ipertrofia della parete vaginale anteriore e della base vescicale;

d) ipertrofia longitudinale del collo uterino o discesa dell'utero stirato in basso dalla parete vaginale prolassata oppure l'una e l'altra cosa assieme;

e) formazione di una sacca vescicale in corrispondenza del punto più declive dell'organo prolassato con separazione della vescica in due cavità, di cui una soprasfinterica e l'altra sottosfinterica (*vescica a clessidra*).

La sintomatologia di quest'affezione è data principalmente dalla irritabilità vescicale e frequentemente da cistiti; molto spesso vi è ritenzione urinaria paradossa, dovuta alla difficoltà che la donna incontra a emettere l'urina raccolta nella sacca cistocelica. La terapia può essere protesica (applicazione di pessario) oppure chirurgica.

V. anche: GENITALE FEMMINILE APPARATO.

PIERO CATTANEO

CISTOGRAFIA

F. *cystographie*. - I. *cystography*. - T. *Zystographie*. - S. *cistografia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 34). - **Tecniche cistografiche** (col. 37): *Cistografia da eliminazione e cistografia retrograda radiopaca*. - *Pneumocistografia*. - **Principali quadri cistografici** (col. 44): *Displasie*. - *Calcolosi*. - *Tumori*. - *Traumi*. - *Reflusso vescicoureterale*. - *Flogosi*.

Definizione e generalità

Per *cistografia* s'intende l'indagine radiologica della vescica urinaria dopo riempimento con mezzo di contrasto radiopaco o radiotrasparente.

Si ricorre a questa indagine contrastografica perché la vescica, di norma, non è apprezzabile all'esame radiografico diretto, in quanto situata dietro il pube e non costituita da elementi radiopachi; qualche volta può essere visibile se è fortemente distesa dall'urina e perciò sporge al di sopra del pube stesso.

Il preliminare e tassativo esame radiografico diretto della regione vescicale, previa pulizia intestinale (soprattutto per quanto riguarda il sigma e l'ampolla rettale), ci dà informazioni più precise sulla presenza e la sede di eventuali ombre da calcoli radiopachi (quelli diverticolari possono sfuggire all'esame cistoscopico) (fig. 1).

Ci può fornire notizie anche su una eventuale discesa in vescica di un calcolo dai distretti renali. Inoltre, nella c. retrograda, di cui si parlerà più sotto, ci indica l'esatta posizione del catetere rispetto alla linea mediana: se deviato cioè da un tumore vescicale o prostatico o da uno sviluppo asimmetrico di una ipertrofia prostatica, etc. Inoltre l'esame diretto è in grado di dimostrare numerose

Digitized by Google

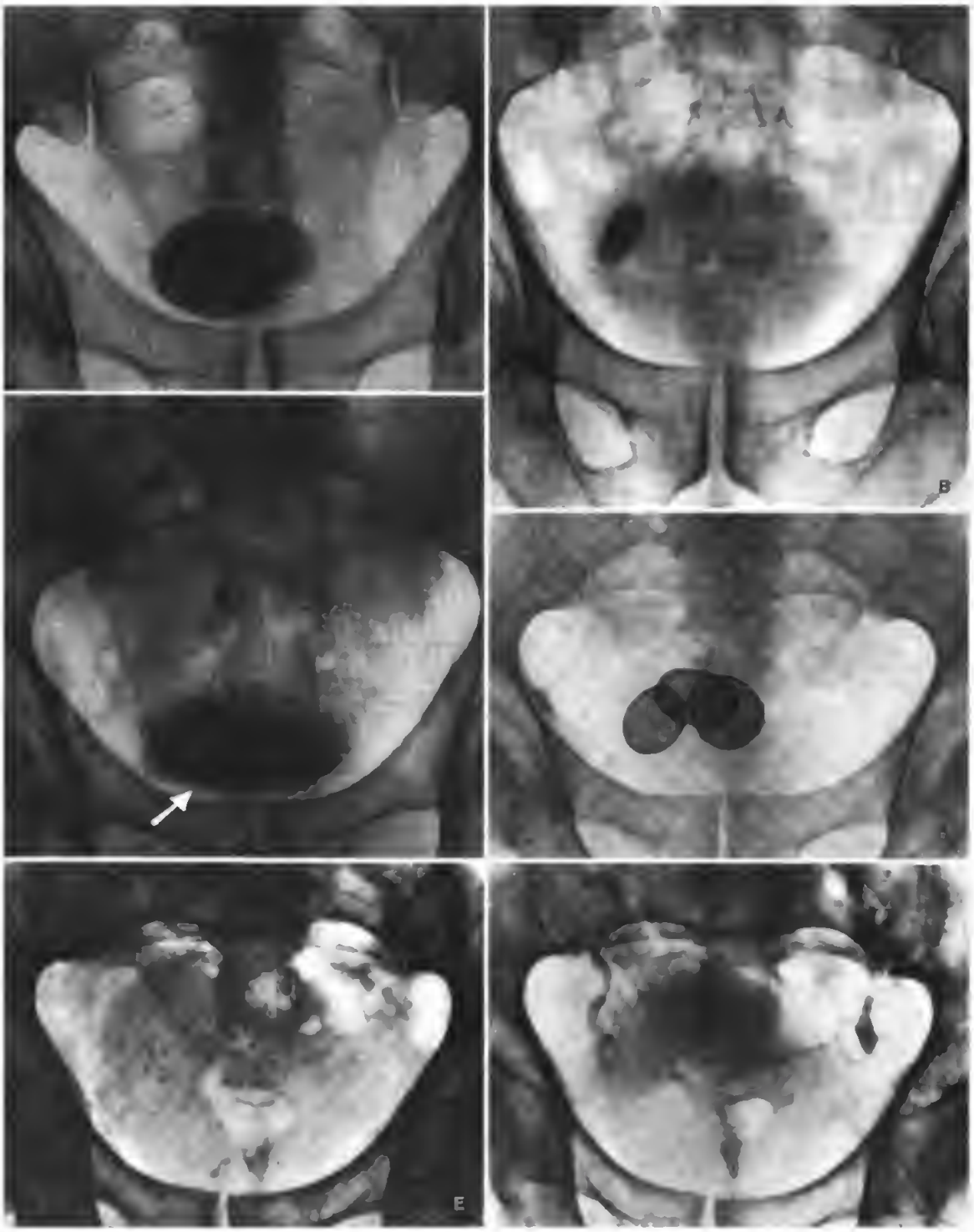


Fig. 1. *A*) Esame radiografico diretto della regione vescicale: grosso calcolo radiopaco della vescica. *B* e *C*) Esame radiografico diretto della regione vescicale e c. radiopaca: tipico calcolo vescicale, che nella c. si sposta, portandosi nel pavimento della vescica. *D*) Tre grossi calcoli modicamente radiopachi con evidente stratificazione calcarea (calcoli «a mantello»). *E* e *F*) All'esame diretto della regione ipogastrica si osserva calcolosi multipla, di piccole dimensioni, risultata, alla c., radiopaca con mantello radiotrasparente (questa stratificazione è più rara di quella del precedente caso).

Digitized by Google

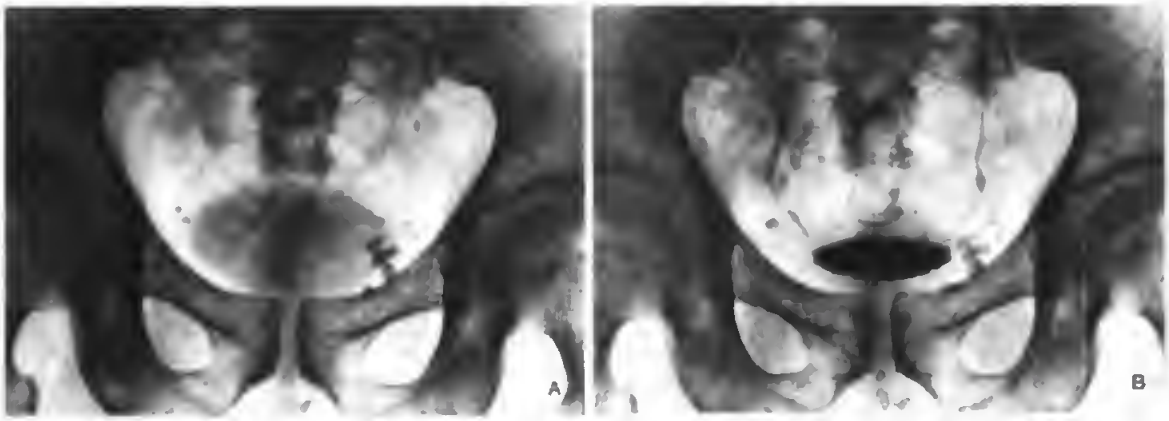


Fig. 2. Esame radiografico diretto (*A*) e c. radiopaca (*B*), dopo minzione: numerose immagini radiopache nel piccolo bacino, risultate, dopo svuotamento vescicale, trattarsi di fleboliti.

immagini radiopache vescicali non direttamente calcolotiche; nelle cistiti si possono avere incrostazioni calcaree che hanno un aspetto caratteristico e comunque orientativo; si può riscontrare la presenza di corpi estranei radiopachi, che però sono facilmente identificabili.

Nel piccolo bacino le radiopacità di non appartenenza vescicale sono svariate: fleboliti (fig. 2, *A* e *B*), fibromi uterini calcificati, calcificazioni vasali, linfonodi mesenterici, calcificazioni delle parti molli, prostatiche, calcolosi di un rene distopico, calcificazioni dei legamenti del piccolo bacino, etc.

Queste radiopacità possono essere facilmente e sicuramente localizzate sia con opportune proiezioni che con la c.

Tecniche cistografiche

A seconda delle varie modalità di esecuzione e della scelta dei mezzi di contrasto (radiopachi o radiotrasparenti) si hanno esami diversi con informazioni diagnostiche differenti, come risulta dal seguente schema:

- Cistografia
  - *da eliminazione* o *discendente* (in corso di urografia)
  - *retrograda*
    - radiopaca
      - cosiddetta funzionale
      - policistografia
    - radiotrasparente
      - c. gassosa o pneumocistografia
      - peripneumocistografia (parietografia)

Si ritiene opportuno a questo punto fare una precisazione: poiché comunemente si intende per c. quella radiopaca e retrograda, mentre quella gassosa viene definita *pneumocistografia*, pure qui ci si atterrà a questo uso comune; anche perché la c. opaca, retrograda, è quella più di frequente praticata e specificatamente elettiva per lo studio singolo della vescica.

Cistografia da eliminazione e cistografia retrograda radiopaca

La c. da eliminazione o discendente è parte integrante e tardiva dell'urografia (v.), ha carattere fisiologico e presenta un buon contrasto, un buon riempimento vescicale ed é utilizzabile in determinati, particolari quesiti diagnostici (fig. 3).

La c. retrograda radiopaca si ottiene iniettando in vescica, mediante un catetere introdotto attraverso l'uretra (o un tramite epicistostomico), un mezzo di contrasto radiopaco (fig. 4). Si eseguono i radiogrammi a piccolo, medio e grande riempimento (10, 50, 100-300 ml), quando non sia necessario riprenderne altri, meno distanziati, per motivi clinicodiagnostici, insorti nel corso dell'esame. Essa va sempre praticata sotto controllo radioscopico: infatti durante l'introduzione del mezzo di contrasto l'operatore può seguire le varie fasi del riempimento vescicale ed ha la possibilità di sorprendere, al loro primo apparire, immagini patologiche che potrebbero passare inosservate con il completo riempimento; oppure si potrà

Fig. 3. C. radiopaca, discendente o da eliminazione: vescica maschile, normale. Si osserva parziale opacizzazione dell'uretere di destra.

Digitized by Google

Fig. 4. C. retrograda: si rileva vescica bene opacizzata, modicamente contratta, a margini dentellati (lieve cistite).

procedere oltre, per avere una completa distensione del viscere, come è necessario, ad es., in caso di diverticolosi.

Il mezzo di contrasto, impiegato nella c. retrograda, va usato tiepido, da solo o diluito in acqua distillata o bidistillata sterile, a seconda della sua concentrazione.

Fig. 5. C. discendente: vescica normale di donna; si osservi il maggior sviluppo del viscere secondo il diametro trasversale e l'impronta da organi genitali sul contorno superiore di sinistra.

Gli odierni mezzi di contrasto radiopachi, liquidi, iodati, offrono un'ottima rappresentazione morfologica e funzionale della vescica, non sono irritanti né tossici, conservano un'opacità uniforme per tutta la durata dell'esame, sono idrosolubili e diffusibili completamente. Altri mezzi di contrasto sono il Ba, il Br, l'Ag e l'olio iodato: ora però sono caduti in disuso. V. anche: CONTRASTO, MEZZI DI.

Le proiezioni principali della c. sono: quella anteroposteriore e quella obliqua destra e sinistra; il tubo radiogeno va inclinato in senso craniocaudale in modo da evitare al massimo il pube. In alcuni casi sono utili la proiezione laterolaterale, quella a paziente prono e quella in posizione ortostatica; a volte si può praticare la proiezione assiale con paziente semiseduto.

A piccolo riempimento si possono vedere bene la morfologia della plicatura mucosa, la presenza di neoformazioni o di piccoli calcoli radiotrasparenti o radiopachi, l'impronta di una prostata ingrandita. Inoltre è ben visibile il toro interureterico (fig. 6), che corrisponde ad una banda radiotrasparente distesa tra i due sbocchi ureterali.

Seguono quindi il medio e il grande riempimento. Con questi ultimi si mettono bene in evidenza difetti di riempimento più grossolani, irregolarità delle pareti vescicali, diverticoli, reflussi vescicoureterali, impronta prostatica; più raramente fistole vescicovaginali (nella proiezione laterolaterale).

In ogni caso va sempre praticato il radiogramma postminzionale, oltre che per la necessità di completare l'indagine, anche perché possono sorgere e risolversi quesiti clinici che nel corso dell'esame condotto secondo le classiche proiezioni sono risultati di ardua o incerta interpretazione.

1. *Forma.* – Nella c. opaca a medio e grande riempimento la vescica appare, nella proiezione anteroposteriore, come un'immagine radiopaca a limiti regolari, netti, rotondeggianti; la forma della vescica dipende dall'età, dal sesso (rotondeggiante nell'uomo [fig. 3], a maggior diametro trasversale nella donna [fig. 5], con impronta uterina nel suo contorno superiore), dal grado e dalla modalità di riempimento (se discendente o retrograda), dall'elasticità delle pareti (flogosi, neoplasie), dalla pressione intraddominale. Di frequente si osserva la cosiddetta vescica quadrangolare (fig. 7).

2. *Sede.* – La vescica può risultare spostata *in toto* (piuttosto raramente) oppure solo in parte per tumefazioni del piccolo bacino (fig. 8), tumore del sigma o retto, tu-

Fig. 6. C. discendente, dopo parziale svuotamento minzionale: si rileva il «toro interureterico», che appare come una banda radiotrasparente distesa tra i due sbocchi ureterali, e, parzialmente, il bassofondo vescicale.

Digitized by Google

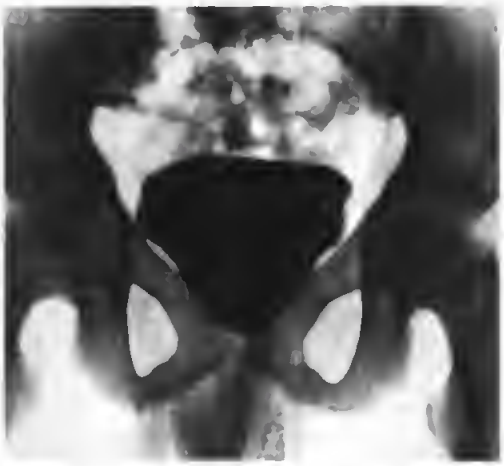


Fig. 7. C. da eliminazione nella proiezione anteroposteriore (*a sinistra*), ed obliqua posteriore (*a destra*): tipico aspetto di vescica «quadrangolare»; in anteroposteriore si riscontra la presenza di un doppio fondo vescicale, ben chiarito dalla proiezione obliqua.

more dell'utero, sarcomi retroperitoneali, gravidanza dopo il II o III mese, ipertrofie, cistocele (v.); o neoplasie (fig. 9) prostatiche che comprimono il viscere.

3. *Dimensioni.* – Le dimensioni della vescica variano in rapporto alla presenza di condizioni patologiche; è più grande della norma nei casi di ritenzione vescicale (sclerosi del collo [fig. 10], ipertrofia prostatica, alterazioni nervose [fig. 11]) e nell'atonia; è più piccola in altre malattie (cistite, tbc) e in stato di ipertonia.

4. *Capacità.* – Varia da 200 a 400 ml.

5. *Contenuto.* – In genere il contenuto visibile nella vescica è costituito, come già detto, dalle calcificazioni che vanno differenziate, mediante l'introduzione del mezzo di contrasto, da quelle appartenenti al piccolo bacino.

Lo studio della funzionalità della vescica, infine, assume molta importanza nei casi di diverticolosi, di neoplasie, di pazienti sottoposti ad interventi operatori sulla vescica o sulla prostata.

Nelle vesciche con diverticolo (fig. 12), specie se di dimensioni discrete, durante la minzione si svuota prima la vescica e poi il diverticolo.

Nelle forme neoplastiche lo svuotamento vescicale è incompleto perché la neoplasia, specie se maligna, impedisce una completa contrazione delle pareti vescicali, che possono essere infiltrate o edematose. In quelle operate si trovano ugualmente alterazioni di svuotamento, in rapporto sia alla sede, sia all'estensione dell'intervento.

In questi ultimi tempi si studia la vescica praticando la cosiddetta *c. funzionale* (fig. 13, coll. 45 e 46) molto importante per lo studio dell'incontinenza, soprattutto femminile, e serve a vedere eventuali alterazioni degli angoli uretrovescicali e la situazione del collo vescicale stesso. Si esegue riprendendo radiogrammi «sotto sforzo» o durante la minzione, in ortostatismo, nelle proiezioni oblique accentuate o in quella laterolaterale.

Esiste infine un'altra metodica cistografica, la *policistografia* (fig. 14), che consiste nel riprendere in serie alcuni aspetti vescicali a differenti riempimenti. Si rende necessaria per studiare l'elasticità delle pareti vescicali.

Pneumocistografia

Si ottiene introducendo con catetere un mezzo di contrasto radiotrasparente (fig. 15).

Questa indagine va condotta con estrema cautela e

Fig. 8. C. da eliminazione: vescica dislocata a destra, nel piccolo bacino.

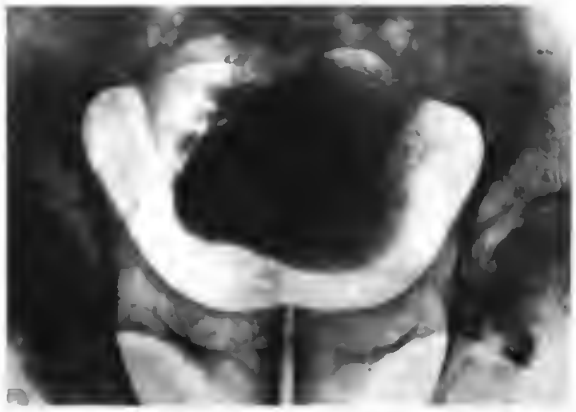


Fig. 9. C. discendente. Si osserva sollevamento della vescica dal pavimento pelvico per una compressione dal basso derivante da un aumento delle dimensioni della prostata. In questo caso si tratta di una neoplasia maligna prostatica: la vescica presenta irregolarità del bordo inferiore, a piccole frange.

Digitized by Google

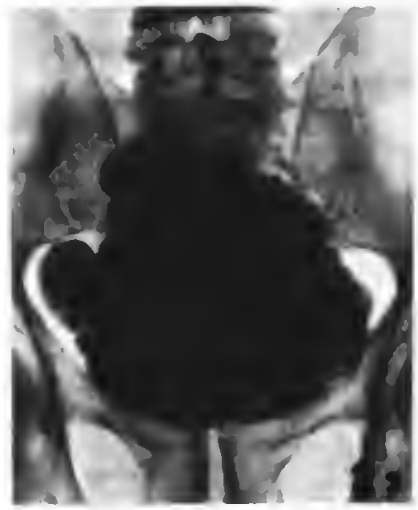


Fig. 10. C. retrograda: si osserva una vescica enormemente dilatata (*a sinistra*) con numerosissime formazioni diverticolari parietali. Dopo minzione spontanea, lo svuotamento è scarsissimo (*a destra*). Il viscere presenta il tipico aspetto di vescica «da sforzo», secondario al notevole stato di sclerosi del collo vescicale.

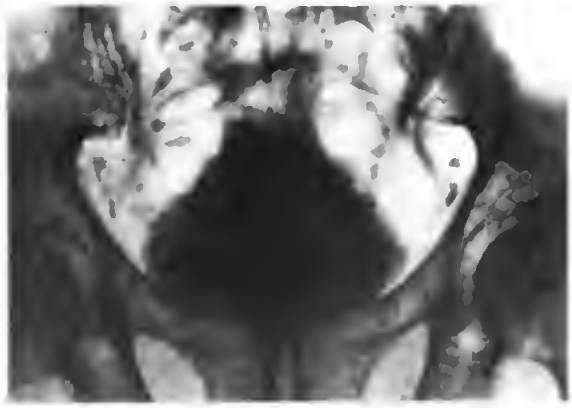


Fig. 11. C. da eliminazione: vescica tendenzialmente triangolare «ad albero di abete» (vescica neurologica iniziale).

Fig. 12. C. retrograda opaca: diverticoli vescicali multipli, di varia forma e sede.

previa opportuna pulizia intestinale come per la c. opaca retrograda.

Il mezzo di contrasto preferibile è l'O_2, perché è più facilmente assorbibile da parte dei tessuti, qualora non fuoriesca tutto al termine dell'esame. La quantità da introdurre varia in rapporto alla capacità vescicale del paziente e allo stato patologico esistente. In condizioni normali se ne possono introdurre dai 100 ai 300 ml.

In casi patologici, soprattutto se infiammatori, è bene non praticare una forte distensione del viscere: si potrebbero produrre lacerazioni della mucosa, se non addirittura, in casi estremi, rotture vere e proprie.

In genere, dopo una piccola introduzione di gas, si fa una sospensione dell'immissione del contrasto (che deve essere comunque sempre molto lenta), per proseguire dopo qualche minuto fino a che il paziente non avverta lo stimolo a mingere. L'esecuzione è piuttosto semplice e senza pericoli; si debbono usare radiazioni di bassa penetrazione. Spesso questo esame viene completato e seguito dall'indagine con mezzo di contrasto radiopaco; altre volte viene usata la tecnica proposta dal Vallebona e consistente nella introduzione aggiuntiva di mezzo di contrasto radiopaco (10-50 ml) e facendo fare movimenti opportuni al paziente.

La pneumocistografia è utile principalmente per lo studio della calcolosi radiotrasparente, delle neoplasie vescicali, soprattutto se vegetanti, anche perchè permette di stabilire se si tratti di tumore peduncolato o sessile. Inoltre è utile in presenza di corpi estranei, sempre radiotrasparenti, e nelle voluminose ipertrofie prostatiche: permette cioè la visibilità diretta del reperto, che si presenta circondato da mezzo di contrasto radiotrasparente.

In questi ultimi tempi si è associata a tale indagine la *peripneumocistografia*, che è molto utile tra l'altro, per lo studio dello spessore delle pareti vescicali (parietografia, fig. 16, *A* e *B*).

Questa indagine comunemente si pratica associandola alla c. gassosa e consiste nell'introduzione di gas nello scavo pelvico e nello spazio perivescicale.

Principali quadri cistografici

Displasie

Esse sono l'assenza della vescica, l'estrofia, le modificazioni di forma, la malattia del collo, la diverticolosi. La malattia displastica più frequente è la diverticolosi (v.). Radiologicamente essa appare come un'estroflessione della parete vescicale; le dimensioni dei singoli diverticoli possono variare da pochi millimetri di diametro a quelle di una grossa arancia.

Digitized by Google

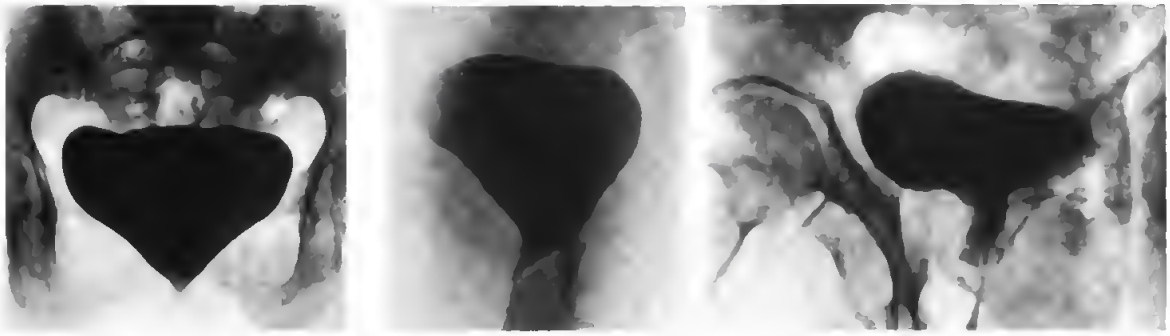


Fig. 13. C. cosiddetta « funzionale »; cistogrammi eseguiti in ortostasi e « sotto sforzo ». *A sinistra*: si noti, nella proiezione antero-posteriore, « l'incuneamento » del collo vescicale. *Al centro*: nella proiezione laterolaterale dello stesso caso si osserva chiaramente l'alterazione dell'angolo uretrovescicale anteriore e di quello posteriore. *A destra*: c. « funzionale » in un paziente prostatectomizzato; si noti come il collo vescicale sia « beante » e parte dell'uretra prostatica presenti irregolarità dei contorni, per esiti del pregresso intervento operatorio.

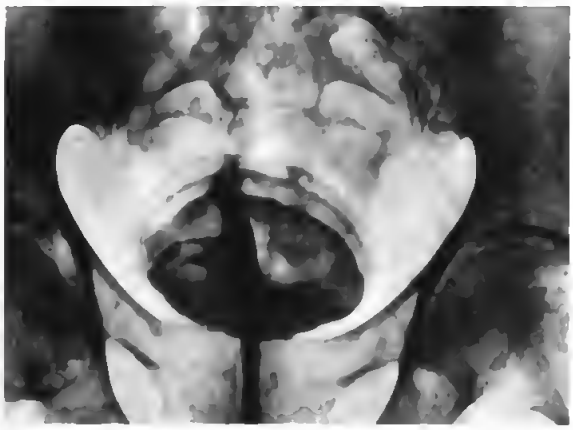


Fig. 14. Policistografia: si noti l'aspetto seriato delle pareti vescicali.

Spesso sono dotati di un peduncolo piuttosto ristretto e non visibile (possiede un cercine muscolare a guisa di sfintere che segue coordinatamente le fasi del detrusore). Sia questo tramite, sia il diverticolo sono visibili solo qualche volta dopo che il paziente ha orinato, o dopo che gli sia stato praticato un cistogramma « sotto sforzo ». Le sedi più frequenti sono la cupola (perché vi è l'inserzione dell'uraco), la regione del trigono e la parete posteriore. Lo svuotamento avviene piuttosto tardivamente e in 2 tempi: prima si svuota la vescica, quindi il diverticolo nella vescica. Questa evenienza è la più frequente.

A volte nella formazione diverticolare può essere presente una bolla gassosa determinata dai germi della putrefazione o dalla presenza di un tramite fistoloso con il retto-sigma.

I diverticoli possono andare incontro a rottura; determinare infiammazioni locali (cistite, diverticolite, pericistite), o a distanza (pielite, pielonefrite); oppure si può avere, raramente, la degenerazione in neoplasia.

Calcolosi

La calcolosi vescicale può essere primitiva o secondaria, cioè proveniente dai distretti renali superiori.

Quella primitiva può costituirsi intorno ad un nucleo di formazione del calcolo dovuto a corpi estranei introdottisi in vescica, o per uno stato di cistite. Come nelle vie urinarie superiori, si osservano più spesso calcoli di fosfati, urati, ossalati, etc. Quelli primitivi vescicali sono di fosfati e urati. Raramente sono puri; spesso si presentano misti, a mantello, con vari strati (nucleo di urati e mantello di calcio).

Fig. 15. C. gassosa o pneumocistografia: si rileva una buona distensione delle pareti vescicali. Nel contorno di sinistra si mette in evidenza una piccola tumefazione sessile.

I calcoli possono essere (fig. 1, *A*, *B*, *C*, *D*, *E* e *F*) unici o numerosi, mono- o pluristratificati, e possono avere dimensioni variabili da quelle di una piccola lenticchia a quelle di una formazione che occupi tutta la cavità vescicale. Quelli piccoli, se numerosi, possono essere sfaccettati; quelli grandi, invece, sono più soggetti alla stratificazione.

Con la c. opaca si mettono in evidenza calcoli radiotrasparenti (fig. 17) e calcoli radiopachi (fig. 1), purché di dimensioni apprezzabili, opacizzando parzialmente la vescica. Diversamente si può ricorrere alla pneumocistografia, con la quale si rivelano con maggiore evidenza quelli radiotrasparenti in quanto si vedono direttamente per il contrasto con le parti circostanti costituite dal gas. Se un calcolo si presenta situato troppo lateralmente rispetto alla regione vescicale, si può avere il sospetto che sia posto in un diverticolo vescicale, in un ureterocele, o in un uretere ectasico.

Digitized by Google

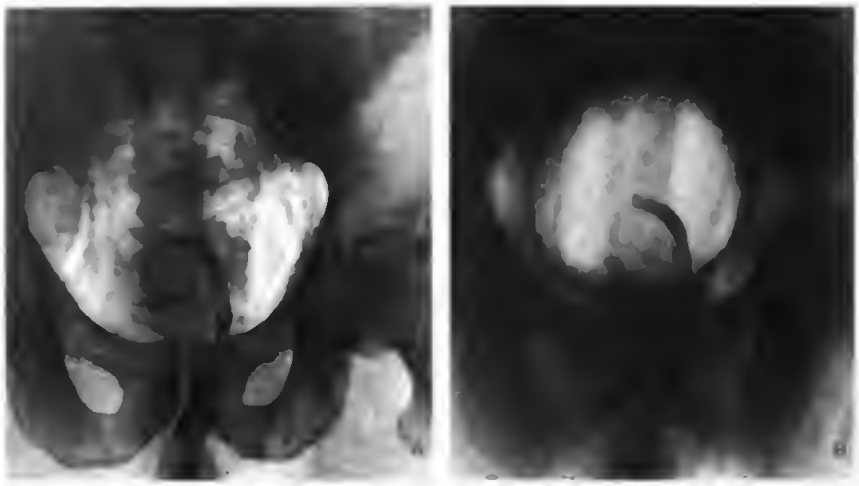


Fig. 16. *A* e *B*) Peripneumocistografia o parietografia; in *B* si nota il necessario completamento dell'indagine mediante tomografia. Risulta chiaramente lo stato e la delimitazione delle pareti vescicali, comprese fra le due bande radiotrasparenti del mezzo di contrasto gassoso.

La diagnosi differenziale radiologica fra calcolo radiotrasparente e ipertrofia prostatica (lobo medio) si basa sul fatto che in sede di c. si osserva, nell'ipertrofia prostatica, « la continuità della base di impianto con il contorno inferiore della vescica di cui non si distinguono esattamente i lineamenti » (Turano).

Tumori

Anche per la visualizzazione dei tumori la c. deve essere praticata secondo precise indicazioni. Si potranno avere dati sulla sede, dimensioni, estensione, interessamento della parete vescicale da parte della neoplasia.

Con la c. opaca nei casi con tumore benigno si osservano difetti di riempimento a margini netti, regolari, con capacità vescicale conservata; alla minzione lo svuotamento è per lo più completo. Nei casi con tumori maligni (fig. 18, *A*, *B*, *C*, *D* e *E*) si riscontra ugualmente un difetto di riempimento a margini irregolari, sfrangiati, e riduzione della capacità vescicale. Si osserva inoltre rigidità della parete vescicale corrispondente. È proprio in questi casi che la c. opaca risolve i quesiti senz'altro in modo più esauriente di quella gassosa: le immagini lacunari e l'aspetto infiltrativo delle pareti vescicali sono infatti scarsamente desumibili con la c. gassosa.

Un'altra metodica da praticare per studiare meglio l'elasticità delle pareti vescicali è costituita dalla *policistografia* (fig. 14). Si tratta, come già detto, di una c. con ripresa in serie di alcuni aspetti vescicali a vari riempimenti. La pneumocistografia (fig. 15), completata sempre con tomografia, risulta utile nei casi in cui si tratti di neoplasia peduncolata ovvero sessile, purché vegetante, con parete vescicale poco distensibile o poco infiltrata; proprio in questi casi la neoplasia risalta attraverso il contrasto gassoso.

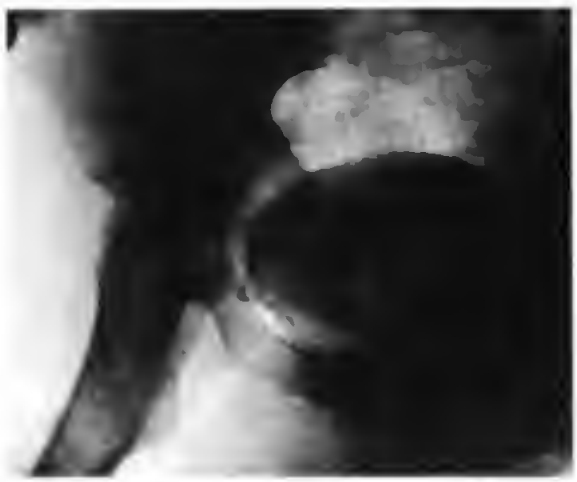


Fig. 17. C. da eliminazione, proiezione obliqua: grosso difetto di riempimento da calcolo radiotrasparente sul pavimento della vescica.

La diagnosi differenziale può essere fatta con una grave cistite, che può dare contorni irregolari e difetti di riempimento; con coaguli ematici, che però si modificano da un esame all'altro; con calcoli radiotrasparenti che, se non sono intradiverticolari, si spostano; con l'ipertrofia prostatica, che dà il tipico arco sottovescicale; infine con le bolle di gas nel retto; con l'ureterocele « a ferro di cavallo » (Turano); con l'utero fibromatoso.

Traumi

L'esame diretto mette in evidenza qualche frattura del bacino. L'introduzione del mezzo di contrasto liquido o gassoso (da praticare non prima di 15 giorni dal trauma) mostrerà la fuoruscita di questo dalla vescica e lo spandimento nei tessuti circostanti. In questi casi però si preferisce praticare l'urografia allo scopo di controllare contemporaneamente la funzionalità dei distretti renali superiori.

Reflusso vescicoureterale

Questa alterazione, che veniva denominata *uretere forzato*, è dovuta ad una insufficienza dell'orifizio vescicale dell'uretere, per la quale si verifica reflusso di urina lungo l'uretere fino ad arrivare successivamente nelle cavità renali (« urinare nel rene »). Questo fenomeno si verifica durante la minzione o in uno stato di sovradistensione vescicale. Si può tuttavia ugualmente ottenere in corso di c. opaca retrograda.

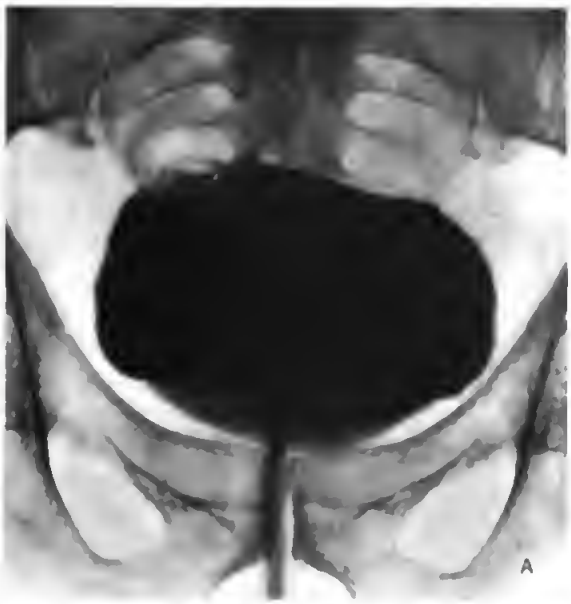
L'entità e la facilità del reflusso dipendono dalla gravità dell'insufficienza. I motivi di questa alterazione sono di vario ordine: di tipo nervoso (incoordinazione tra detrusore e sfintere interno con aumento della pressione endovescicale, che produce l'apertura degli sbocchi vescicoureterali); da difetto di innervazione a partenza dal rachide lombosacrale (fratture, etc.); di tipo displastico; da acalasia dello sbocco ureterovescicale; di tipo meccanico (notevole ritenzione cronica, diverticolo ureterale nella sede dello sbocco, calcolosi, etc.); di tipo anatomico (per infiltrazione degli sbocchi da infiammazione, neoplasie, parassiti, etc.).

Flogosi

Nelle manifestazioni infiammatorie della vescica in genere l'esame radiologico non è indicato, soprattutto nelle fasi iniziali: ciò perché la sintomatologia risulta patognomonica.

Le alterazioni della mucosa vescicale che si osservano nelle cistiti sono le più svariate e sono dovute a molteplici *noxae* e

Digitized by Google



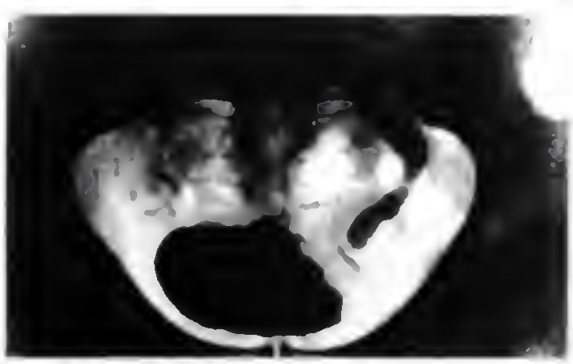


Fig. 18. C. opaca da eliminazione e retrograda: vari tipi di neoplasie maligne. Si osservano grossolani e marcati difetti di riempimento, parietali, in *A* e *B*; in *C* e *D* questi interessano pressoché completamente la vescica i cui margini sono irregolari, anfrattuosi, infiltrati; la capacità vescicale è ridotta. In *E* oltre alla neoplasia interessante il margine laterale di sinistra si osserva una stenosi filiforme del tratto dell'uretere iuxtavescicale, con dilatazione e urostasi soprastenotica.

Digitized by Google

Fig. 19. C. discendente: si osserva vescica in sede, di forma rotondeggiante, notevolmente contratta e ipertonica. Si mette in evidenza ipotonia dell'uretere sinistro e lieve dilatazione del tratto iuxtavescicale.

subiscono modificazioni in rapporto allo stato evolutivo del processo morboso.

Nei casi lievi di infiammazione generica si può avere un aspetto vescicale forse più arrotondato della norma, ma soprattutto il viscere può presentarsi contratto, ipertonico.

Nelle forme non più recentissime e non più acute, recidivanti o cronicizzate, si possono avere gli aspetti più caratteristici e si può vedere la dentellatura delle pareti vescicali con il solito aspetto della vescica contratta, irritata; l'aspetto radiologico è dato dall'edema della plicatura mucosa.

Spesso nei casi di marcata ipertonia si ha una disomogeneità nella distribuzione del mezzo di contrasto, che in realtà non sussiste, ma è puramente funzionale. I difetti di riempimento sono dovuti a coaguli, frammenti di mucosa o grossolane granulazioni, quando l'interessamento flogistico abbia colpito, infiltrandole, la mucosa, la sottomucosa e la muscolare.

Quando poi ci troviamo di fronte ad uno stato infiammatorio cronico, allora si ha il quadro tipico costituito da una irregolarità totale dei contorni vescicali che si presentano tipicamente dentellati con numerosissime celle vescicali. In questo caso l'infiltrazione della parete vescicale ha determinato una proliferazione del connettivo interstiziale.

Nei casi di stasi e di vescica che presenta un ostacolo allo svuotamento, si ha un aspetto tipico dei contorni vescicali dovuto all'ispessimento della mucosa («da sforzo»): viene messo in evidenza quel tipico aspetto di margine «a doppio contorno», espressione peculiare di una vescica forzata.

Le lesioni specifiche della vescica sono costituite fondamentalmente dalla tbc. La vescica tubercolare non presenta un quadro caratteristico di per sé stesso. Si apprezza tuttavia nella fase iniziale una vescica modicamente ipotonica, che successivamente si riduce di dimensioni per acquistare un aspetto ipertonico, piccolo, contratto (fig. 19). Occorre associare il quadro radiologico vescicale a quello clinico, nonché, a quello generale dell'apparato urinario alto. A lungo andare se sopravvengono calcificazioni parietali, si arriva ad un aspetto radiologico di *vescica grinza*.

Bibliografia

Arrigoni G., Vaccheri M., *Radiologia urologica — semeiotica e diagnostica*, 1962, Ambrosiana, Milano.
Boreau J., Vasselle B., *Atlas Radiol. Clin. Presse Méd.*, 1953, 8.
Bracci U., *Semeiotica e diagnostica urologica*, 1950, Macri, Firenze.
Gil Vernet S., *Patologia Urogenital*, II/2, 1955, Ed. Paz. Montalvo, Barcellona.
Turano L., *Diagnostica radiologica dell'apparato uropoietico*, 1948, Universo, Roma.
Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, III, 1967, UTET, Torino.

GIANDANIELE BONANNI

CISTOPIELITE

F. *pyélocystite*. - I. *cystopyelitis*. - T. *Zystopyelitis*. - S. *cistopielitis*.

S'intende definire, con tale termine, le affezioni flogistiche dell'apparato urinario che interessano contemporaneamente la vescica ed il bacinetto renale. Rara, in realtà, come forma pura, la cistopielite interessa sempre, in modo più o meno evidente, oltre la vescica e il bacinetto renale, anche altre parti dell'apparato urinario: rene ed uretere. Può insorgere acutamente, come sindrome morbosa a sé stante, o rappresentare una complicanza di affezioni flogistiche localizzate in un qualsiasi punto dell'apparato urinario. Come agenti etiologici possono essere chiamati in causa tutti i germi che sono soliti attaccare le vie urinarie. Ne vengono descritte alcune particolari forme come la c. in gravidanza, la c. delle bambine, la c. tifosa, la c. da cateterismo.

V. PIELONEFRITE; v. anche: RENE E BACINETTO; CISTITI; PIELOGRAFIA.

RED.

CISTOSCOPIA

F. *cystoscopie*. - I. *cystoscopy*. - T. *Zystoskopie*; *Blasenbesichtigung*. - S. *cistoscopia*.

SOMMARIO

Definizione e premesse (col. 52). - **Strumentario** (col. 52). - **Indicazioni** (col. 57). - **Anestesia** (col. 58). - **Tecnica** (col. 59). - **Metodica dell'esplorazione cistoscopica** (col. 60). - **Cromocistoscopia** (col. 64). - **Fotocistoscopia** (col. 66).

Definizione e premesse

La cistoscopia è una particolare tecnica di esplorazione che permette di osservare la vescica urinaria nel suo interno (pareti e formazioni annesse). È una delle più importanti forme di endoscopia (v.) ed il più importante, indubbiamente, dei metodi semeiologici a disposizione dell'urologo. Questa tecnica, infatti, oltre a permettere l'ispezione della vescica urinaria, può dare, mediante adatti accorgimenti, preziosi ragguagli anche sulla funzionalità dell'apparato urinario alto: rene e uretere (v. sotto: *cromocistoscopia*).

Cistoscopi particolarmente attrezzati (cistoscopi operatori) permettono di eseguire in vescica, oltre alla più comune delle manovre urologiche, il cateterismo ureterico (v. CATETERISMO DELLE VIE URINARIE), i seguenti interventi: biopsie, asportazione di corpi estranei e di piccoli calcoli, elettrocoagulazione e resezione di neoformazioni (dai tumori all'adenoma prostatico), elettrocoagulazione e sezione dei meati ureterici (calcoli incuneati, stenosi, ureteroceli) e la cosiddetta *litotrisia*, ottenuta sia mediante un'azione meccanica di schiacciamento e triturazione del calcolo (cistoscopio litotritore) sia per frantumazione dello stesso che avviene per capacità disgregativa di onde elettroidrauliche (ad es., con l'apparecchio Ural II).

In genere gli strumenti moderni permettono anche l'ispezione dell'uretra e vengono detti *uretrocistoscopi* (v. URETROSCOPIA).

Strumentario

Esistono numerosi tipi di cistoscopio che, per lo più, prendono il nome dall'A. che li ha ideati. Tutti i diversi modelli moderni rappresentano, però, migliorato e perfezionato, il primitivo cistoscopio di Nitze, sul cui principio sono basati.

Si distinguono anzitutto: cistoscopi *a visione indiretta*

Digitized by Google

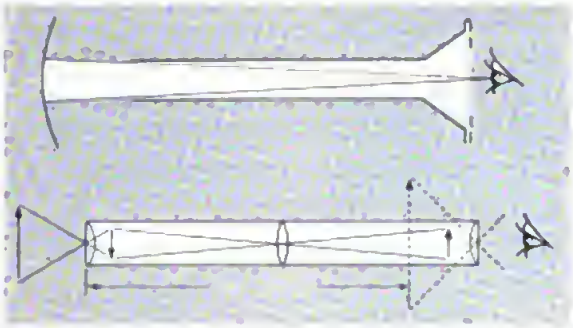


Fig. 1. *Sopra:* principio ottico del cistoscopio a visione diretta (il diametro del campo di esplorazione corrisponde al diametro del tubo esploratore). *Sotto:* sistema ottico del cistoscopio di Nitze. (*Da Macalpine, ridisegnata*).

e *a visione diretta* (fig. 1). Attualmente, dopo Nitze, tutti i cistoscopi di uso comune sono a visione indiretta; si valgono, cioè, di un dispositivo ottico che permette di trasportare, mediante un sistema di prismi e lenti, le immagini osservate attraverso la finestra esploratrice, all'estremità prossimale dello strumento e quindi all'occhio dell'osservatore (fig. 2). Sono generalmente detti anche cistoscopi a prisma, o con ottica a prisma. Per quanto riguarda l'uso, sono distinti in: cistoscopi esploratori (fig. 3) e cistoscopi operatori (figg. 4 e 5).

Nell'ispezione della cavità vescicale, il collo e le zone ad esso circostanti risultano più difficilmente esaminabili. Per ovviare a tali inconvenienti sono stati costruiti strumenti a visione *retrograda*; il loro uso, però, non risulta necessario che in rarissimi casi (fig. 6, *B*).

I moderni cistoscopi e uretrocistoscopi constano di tre parti tra loro indipendenti: la camicia, il mandrino, l'ottica.

Fig. 2. Schema del dispositivo ottico dei cistoscopi con ottica a prisma. T) Tubo metallico. F) Finestra. l) Obiettivo. p) Prisma. L, L', L") Lenti per la trasmissione e l'ingrandimento delle immagini. E) Superficie concava annerita ove si adatta l'occhio. (*Da Marion, ridisegnata*).

Fig. 3. Cistoscopio esploratore. *Sopra:* camicia. *Sotto:* tubo dell'ottica. (*Da Macalpine, ridisegnata*).

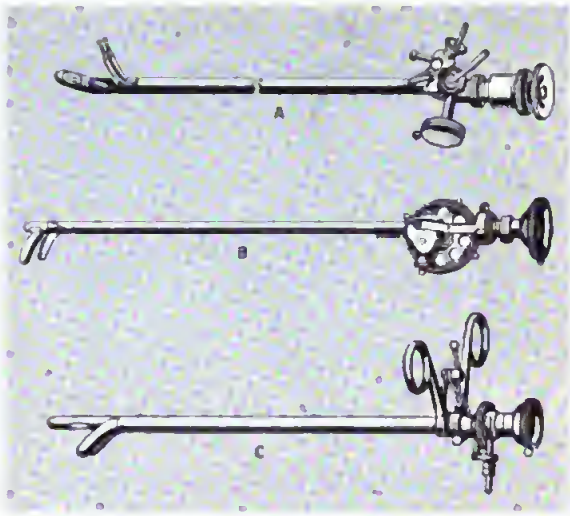


Fig. 4. Tipi di cistoscopio. *A*) Cistoscopio per cateterismo bilaterale. *B*) Cistoscopio litotritore. *C*) Cistoscopio per biopsia.

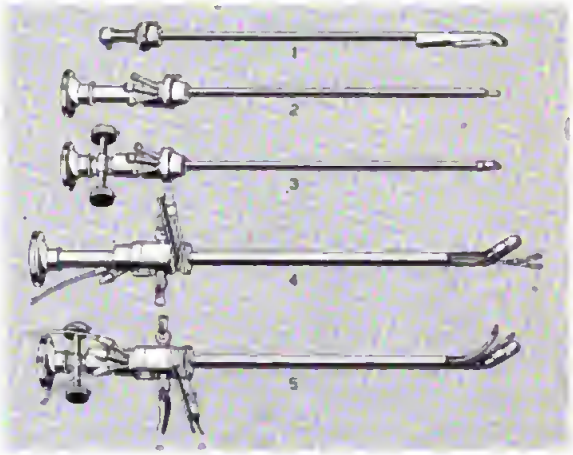


Fig. 5. Cistoscopio universale Bransford Lewis. 1) Mandrino. 2) Ottica a visione diretta. 3) Ottica a visione indiretta. 4) Camicia, ottica a visione indiretta e pinza per asportazione di calcoli ureterali. 5) Camicia con cateteri ureterali in posizione, ottica a visione indiretta. In 4) e 5) sono visibili i rubinetti per l'irrigazione continua (situati dietro l'attacco per il morsetto portacorrente). (*Da Cyclopedia of Medicine, Surgery and Specialties, ridisegnata*).

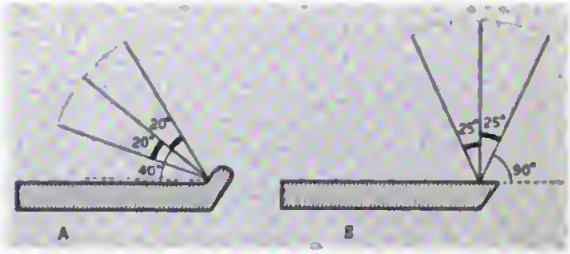


Fig. 6. Angolo di incidenza del campo di esplorazione. *A*) Cistoscopio ordinario. *B*) Cistoscopio a visione retrograda.

Digitized by Google

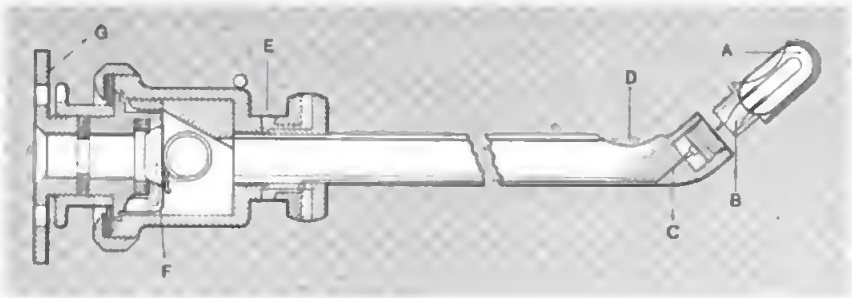


Fig. 7. Sezione schematica di cistoscopio esploratore. A) Lampadina. B) Filettatura per l'avvitamento della lampadina. C) Filo di contatto isolato. D) Finestra. E) Incastro isolante per il morsetto portacorrente. F) Valvola unidirezionale. G) Padiglione. (*Da Macalpine, modificata*).

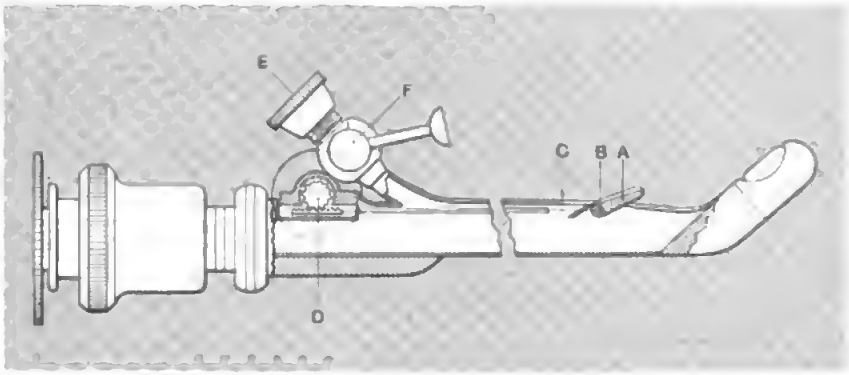


Fig. 8. Sezione schematica di cistoscopio per cateterismo ureterico. A) Unghietta di Albarran. B) Perno dell'unghietta. C) Tirante di comando. D) Volano con movimento a cremagliera collegato al tirante C. E) Raccordo per l'immissione del catetere ureterale. F) Rubinetto di chiusura del raccordo. (*Da Macalpine, modificata*).

La *camicia*, metallica e calibrata secondo la filiera Charrière, porta, all'estremità distale, una curva di tipo Mercier (da 35° a 55°) che ne interessa l'ultimo tratto per ca. 1 cm e 1/2 - 2. La tendenza attuale è di abolirla o di renderla appena accennata.

Fra i più interessanti di questi uretrocistoscopi retti è lo *Strahlzystoscope* di May ad irrigazione mirata: permette cioè di dirigere il getto d'acqua direttamente sulla lesione (calcolo, papilloma, tumore) rendendola così più chiaramente visibile.

Il diametro del cistoscopio (diametro della camicia) è compreso, generalmente, tra il 24 e l'11 Charrière; i più usati nell'adulto sono quelli con diametro di 16-21, nel bambino di 11-15. Alla camicia sono annessi, nella parte distale, la lampadina, che risulta incorporata nel cosiddetto *becco* del cistoscopio (fig. 7); l'*onglet* o unghietta di Albarran (fig. 8, *A*), unica o doppia, collegata all'estremità prossimale del cistoscopio o padiglione da uno o due fili o asticciole metallici (fig. 8, *C*) che ne permettono la manovra (per il cateterismo degli ureteri e per l'elettrocoagulazione).

Nella parte distale si trova, inoltre, un'apertura ovalare aperta verso l'alto, detta *finestra* (fig. 7, *D*), all'indietro rispetto all'angolo formato dalla curvatura di cui si è detto, dove viene ad allogarsi l'estremo distale del tubo dell'ottica, e che permette inoltre l'evacuazione delle urine e il passaggio dei liquidi di lavaggio. L'estremità prossimale o esterna della camicia, detta *padiglione* (fig. 7, *G*), porta la valvola ad incastro per la fissazione dell'ottica e il dispositivo di contatto per la corrente di alimentazione della lampadina (fig. 7, *E*). Esso è formato da due anelli metallici separati da un disco di sostanza isolante, sui quali si articola la pinza portacorrente. I due anelli sono in contatto rispettivamente con un filo isolato che va direttamente alla lampadina e con la camicia stessa che funge da conduttore.

Questo nei cistoscopi esploratori semplici; nei cistoscopi operatori e per cateterismo il padiglione comprende i diversi meccanismi che permettono le manovre proprie al tipo di strumento. Così: l'entrata a valvola o con rubinetto per i cateteri ureterici (fig. 8, *E*), l'entrata per la sonda da elettrocoagulazione (elettrodo), i volani o le leve di manovra per l'unghietta di Albarran (fig. 8, *D*), i bracci a snodo o a cremagliera per i cistoscopi da biopsia, da litotrisia, e resettori in genere.

Il *mandrino* (fig. 5, *I*), venendo ad occludere la finestra della camicia, trasforma quest'ultima in un catetere metallico compatto ed evita che, nell'introduzione dello strumento, i bordi della finestra stessa possano ledere l'uretra.

L'*ottica* è formata da un tubo che porta all'estremità distale, che si affaccia a livello dell'apertura ovalare situata all'estremo della camicia, l'obiettivo che raccoglie le immagini e, attraverso un prisma, le indirizza lungo l'asse interno del tubo. Quivi un sistema di lenti le raddrizza, mentre l'oculare, posto all'estremità esterna del tubo dell'ottica, le ingrandisce (fig. 2). L'oculare è posto al centro di una corona circolare convessa con la superficie di colore nero opaco e larga 1 e 1/2-2 cm; essa porta, in un punto della circonferenza, un indice di riferimento (generalmente una piccola sfera) corrispondente all'orientamento dell'obiettivo e che permette di rendersi conto dell'esatta posizione di quest'ultimo durante le manovre di esplorazione. Tale indice è, convenzionalmente, paragonato ad una lancetta di orologio che giri normalmente in un ipotetico quadrante situato sullo stesso piano dell'oculare, per cui le diverse posizioni dell'obiettivo vengono indicate a seconda dell'ora alla quale l'indice di riferimento verrebbe a trovarsi durante le manovre di rotazione (ad es. ore 2-7-11).

La corrente di alimentazione può essere fornita da una batteria a secco, da un accumulatore, oppure dalla rete stradale attraverso un trasformatore-reostato.

In questi ultimi anni è stata applicata la *fibroscopia*,

Digitized by Google

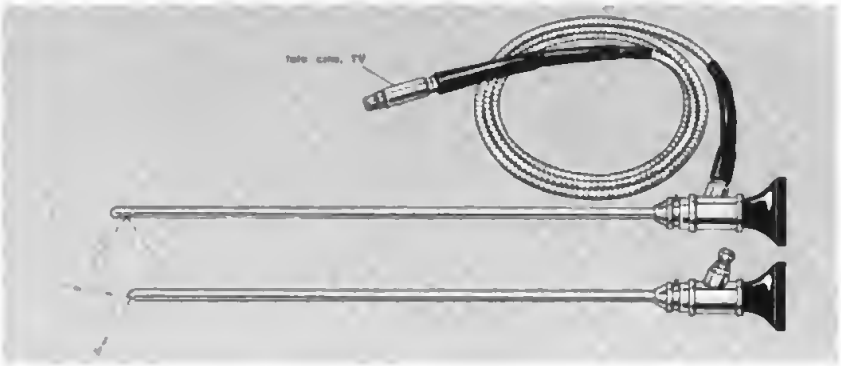


Fig. 9. Ottica di esplorazione con fibre ottiche incorporate e cavo inserito per fotografia, cinematografia e televisione.

cioè l'uso delle cosiddette *fibre ottiche* (v.), che vengono incorporate nell'ottica dello strumento (fig. 9) sia per l'illuminazione che per la trasmissione delle immagini. Ciò ha aperto il campo alla fotografia, alla cinematografia e alla visione televisiva del reperto cistoscopico.

I cistoscopi moderni di uso comune, particolarmente gli operatori, sono forniti di un dispositivo che permette l'irrigazione continua della vescica la quale consente di avere sempre un mezzo perfettamente trasparente, tranne che in casi eccezionali, e, soprattutto, pareti vescicali continuativamente ben distese. Il dispositivo consta di una via di entrata per l'acqua sterilizzata e di una via di uscita per lo scarico, ambedue munite di rubinetto e poste sull'estremità prossimale della camicia.

Disinfezione del cistoscopio. – Si usa generalmente conservare i cistoscopi (ottica e camicia) in tubi o sotto campane di vetro contenenti formaldeide in compresse. Qualche A. consiglia i vapori di formaldeide: in tal caso si usano particolari stufette la cui temperatura giunge a 40-50 °C e nelle quali il cistoscopio viene tenuto per 1 h ca. Prima dell'uso è buona regola immergere la camicia e l'ottica, e l'eventuale mandrino, in adatto recipiente, verticale od orizzontale, contenente un liquido disinfettante (formalina 3%, ossicianuro di mercurio o sublimato 1‰). La durata di questa immersione nel liquido disinfettante non dovrebbe mai essere inferiore ai 60 min. Recentemente sono state messe in commercio particolari stufe a vapori di ossido di etilene che assicurano una perfetta sterilità dello strumento.

Qualche tipo di cistoscopio può essere sterilizzato mediante ebollizione (esclusa l'ottica), e oggi, con l'introduzione di cementi sintetici nei metodi di fabbricazione, si tende a costruire cistoscopi interamente sterilizzabili con l'ebollizione. Dopo l'uso lo strumento deve essere accuratamente lavato, prima con acqua, poi con miscela di alcol-etere in parti uguali.

Indicazioni

Nell'ordine delle ricerche urologiche la c. segue, non precede, l'urografia (v.).

Ciò vale anche in caso di ematuria e non solo per quella iniziale o per quella terminale, nelle quali l'etiologia uretroprostatica o vescicale può essere affermata in via sia anamnestica che obiettiva, ma anche nella stessa ematuria totale.

Il concetto moderno di urografia *d'urgenza*, con cistografia di eliminazione e cistogramma postminzionale, permette di risolvere il quesito clinico: la c. conserva la sua indicazione ogni qual volta l'esame radiologico non sia stato sufficiente allo scopo. In questi casi potremo avere quattro eventualità: 1) eiaculazioni ureteriche bilateralmente ematiche (reni policistici, litiasi urinarie trasparenti, ematuria da filaria, nefropatie cosiddette ematuriche, emopatie, etc.); 2) eiaculazioni ureteriche ematiche unilaterali (calcoli del rene, litiasi, tbc urinaria, tumori papillari della via escretrice, etc.); 3) eiaculazioni ureteriche chiare, vescica patologica (tumori, calcoli, diverticoli, bilharziosi, porpore, invasioni da tumori di organi vicini o da flogosi intestinali, etc.); 4) eiaculazioni ureteriche chiare, vescica sana: in questi casi occorre proseguire l'indagine con un'accurata *uretroscopia* (v.) e ricercare nel canale uretrale l'origine del sanguinamento (adenoma prostatico, papilloma uretrale, diverticoli uretrali o prostatici, flogosi, etc.).

La c. è perciò estremamente valida nel perfezionamento di una corretta ricerca urocistografica.

Può essere richiesta per ragguagli sulla funzionalità renale (v. sotto: *cromocistoscopio*) o sulla localizzazione di un'affezione batterica sia aspecifica (eiaculazione ureterica torbida o piurica) sia specifica (edema e ulcerazione del meato, ulcerazione della cupola), sulla identificazione più precisa di corpi estranei, di calcoli endovescicali, per la localizzazione, ai fini chirurgici, del meato ureterico in rapporto ad un ostio diverticolare.

È da considerare inoltre come ricerca di base nella indicazione alla chirurgia endoscopica (elettrofolgorazione di neoplasie, elettroresezione di barra interureterica, di adenoma prostatico o di neoplasie) e nella classificazione clinica dei tumori vescicali, specie se venga associata, in anestesia generale, alla palpazione bimanuale della neoplasia.

Le controindicazioni cliniche alla c. sono: 1) la mancata distensibilità della vescica sia in via funzionale (flogosi in atto) che in via anatomica (vesciche grinze, vesciche retratte); il voler insistere in questi casi può portare anche ad una rottura dell'organo; 2) tutte le flogosi dell'uretra e dell'apparato genitale.

Le controindicazioni anatomiche sono legate alla impervietà dell'uretra nelle sue varie sezioni e all'eccessivo sviluppo endovescicale dell'adenoma prostatico.

Anestesia

Vengono usate soluzioni dei comuni anestetici ad azione locale per contatto: Novocaina® 5%, Nupercaina® 0,1-0,15%, Stovaina® 4%; secondo molti AA., buona regola è associarvi 1-2 gtt di adrenalina 1‰. La più attiva è la Nupercaina®; usate anche candelette filiformi alla Stovaina®. Le soluzioni sono iniettate nell'uretra anteriore mediante siringa di vetro con il cono incappucciato da 1-2 cm di tubo di gomma. A tale scopo vengono anche usate siringhe apposite, generalmente di materiale plastico, dette schizzetti o siringhe-schizzetto.

Digitized by Google

Introdotti nell'uretra anteriore 8-15 ml di soluzione, si pone all'estremità distale dell'uretra, generalmente a livello della base del glande, un compressore (per lo più a molla) e si lascia che il liquido agisca per almeno 8-10 min. Dopo questo tempo si sposta il compressore verso l'uretra posteriore massaggiando la stessa in modo da far progredire il liquido verso l'alto. Il compressore verrà quindi spostato in basso e lasciato *in loco* per almeno altri 8-10 min. Si può anche iniettare una sola dose di liquido anestetico (20-25 ml).

Il diminuito calibro dei cistoscopi più moderni ha reso sempre meno necessaria l'anestesia uretrale. Fra l'altro sono reperibili in commercio numerosi tipi di pomate per la lubrificazione dello strumento, addizionate con efficienti anestetici locali.

D'altro canto la maggiore maneggevolezza degli anestetici per via generale ha diffuso ulteriormente questa pratica non solo alla c. operativa ma anche a quella diagnostica.

Meno usate, perché più complesse, le anestesie periferiche: spinale, epidurale, peridurale (per queste tecniche v. ANESTESIA CHIRURGICA).

Tecnica

La c. deve essere preceduta da un trattamento chemioterapico o antibiotico, per almeno 48 h, proseguito, dopo l'esame, per alcuni giorni.

Tre condizioni sono richieste per l'esecuzione della ricerca: 1) pervietà dell'uretra al cistoscopio; 2) capacità vescicale sufficiente (50-60 ml almeno); 3) limpidità del liquido vescicale dopo o durante il lavaggio. La pervietà uretrale, entro certi limiti, può essere modificata mediante adatta terapia dilatante (v. URETRA).

La capacità vescicale può essere aumentata con l'uso di antispastici o anestetici locali e con adatta terapia, se la mancata distensibilità è di origine flogistica.

Il soggetto deve essere disposto, in posizione ginecologica, su un letto appropriato, che può anche essere un comune lettino ospedaliero a segmenti articolati. Esistono speciali tipi di letto da c., corredati da alcune particolarità, tra cui l'inclinazione comandata elettricamente, che facilitano notevolmente l'esecuzione dell'indagine.

Il soggetto deve avere il torace flesso sull'addome di ca. 30-35° (fig. 10). Eseguita l'anestesia (v. sopra) si introduce il cistoscopio (fig. 11). Prima di introdurre lo strumento è buona regola provare la sorgente luminosa.

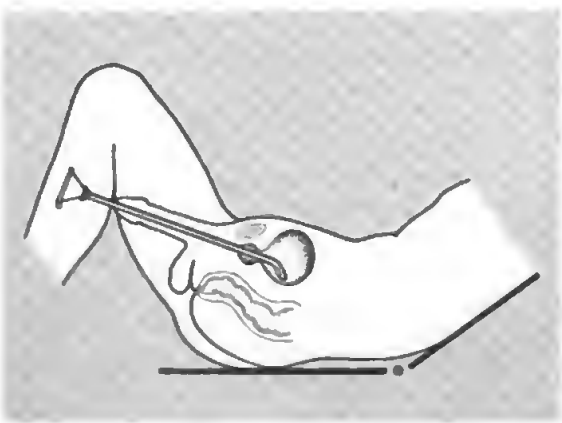


Fig. 10. Schema della posizione corretta del soggetto durante un esame cistoscopico. (*Da Macalpine, ridisegnata*).

La manovra di introduzione del cistoscopio, estremamente facile nella donna, può presentare difficoltà nell'uomo specie in caso di ipertrofia prostatica. Il cistoscopio deve essere introdotto con il mandrino, come un comune catetere metallico, ben lubrificato. Raggiunta la vescica, si raccoglie l'urina eventualmente presente e che, se si è avuto l'accortezza di far urinare preventivamente il paziente, rappresenta il *residuo vescicale*. Si riempie di acqua la vescica e poi la si svuota: ciò permetterà di valutarne la capacità. La quantità di acqua sterilizzata introdotta non deve essere inferiore, se possibile, a 100-150 ml, sino a quel tanto, cioè, per cui il paziente avverte un modico stimolo alla minzione. Estratto il mandrino, si introduce poi il tubo dell'ottica curando che assuma l'esatta posizione secondo l'apposito indice segnalatore. S'innesta quindi il morsetto della corrente di alimentazione e si procede all'ispezione. Se il mezzo appare torbido, si rinnoverà il liquido fino alla completa chiarificazione del prisma.

Metodica dell'esplorazione cistoscopica

Affinchè nessuna parte della cavità vescicale venga trascurata (fig. 12), è buona regola iniziare con il bottone indicatore rivolto in alto e con la finestra a livello del collo. Si introduce quindi lentamente lo strumento sino a toccare la parete posteriore; in tal modo si esplorerà tutta la cupola. Fatto ciò si ruota lo strumento, prima a destra, poi a sinistra, di 45-50°, ritirandolo lentamente per osservare le pareti laterali. Ruotando, invece, il bottone indicatore verso il basso e ritirando ancora lo strumento, si giunge ad esplorare la zona del trigono con le formazioni annesse (plica interureterica e orifici ureterali).

Bisogna manovrare lo strumento con delicatezza, curando, tra l'altro, di non ritirarlo troppo in fuori o di spingerlo troppo a fondo, perchè, in tal modo, si impedisce la visione (fig. 13, *B*). Se il campo d'esplorazione appare confuso, oscuro e opaco, si dovrà indagare la causa del fenomeno: escluso un difetto della lampadina e del sistema ottico, è bene accertarsi della buona distensione delle pareti vescicali oppure se, per caso, l'obiettivo non sia penetrato in un diverticolo o non sia appoggiato su un calcolo o infilato tra i villi di una massa papillomatosa (fig. 13, *D* e *E*).

L'orientamento, nell'interno della cavità vescicale, è fornito da alcuni punti di repere fissi che sono: bolla d'aria, collo, orifizi ureterici e plica interureterica.

La bolla d'aria è formata dall'aria che resta nella camicia del cistoscopio al momento dell'introduzione dello strumento e che viene spinta in vescica sia dal tubo dell'ottica che dal flusso del liquido di lavaggio. Questo punto di repere è ovviamente situato nella parte più alta del cavo vescicale ed è il primo che deve essere localizzato. Ciò si ottiene facilmente tenendo il cistoscopio nella posizione di introduzione (a ore 12) ed esplorando la cupola. Per gli altri punti di repere v. sotto.

Uno dei momenti più importanti dell'esplorazione cistoscopica è dato dalla ricerca degli sbocchi ureterici o meatoscopia.

Agendo in condizioni normali, talvolta la ricerca, per vari motivi, risulta più indaginosa, ed è necessario in qualche occasione ricorrere anche alla cromocistoscopia (v. sotto). Qualche volta il riconoscimento degli sbocchi viene facilitato da particolari condizioni patologiche: eiaculazioni ematiche, purulente, arrossamento, etc.

Lo sbocco o meato ureterico può avere diversi aspetti: a colpo d'unghia, a bocca di forno, a solco, puntiforme, a fossetta, a goccia, etc.

Digitized by Google

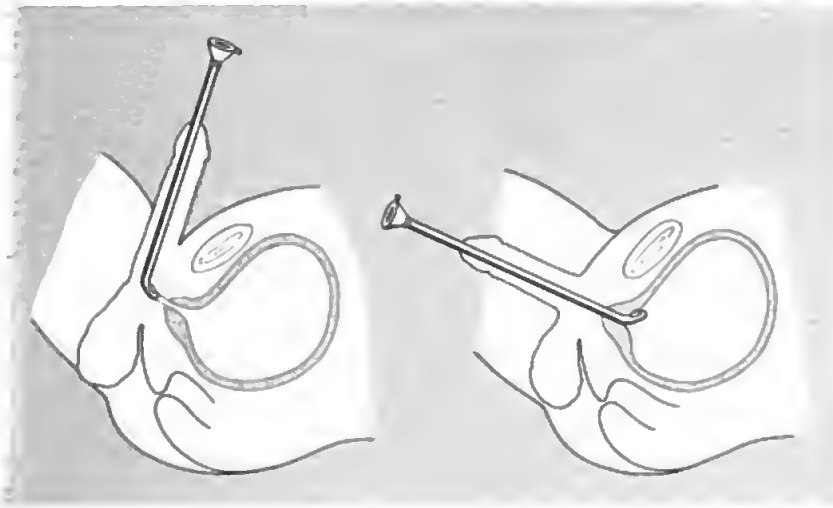


Fig. 11. Introduzione del cistoscopio. *A sinistra*: primo tempo. Lo strumento si arresta allo sfintere striato esterno, all'altezza dell'uretra membranosa. *A destra*: secondo tempo. L'abbassamento del padiglione del cistoscopio fra le gambe del paziente, modificando la direzione dello strumento e ponendolo in asse con l'uretra prostatica, ne facilita l'ingresso in vescica. (*Da Macalpine, ridisegnata*).

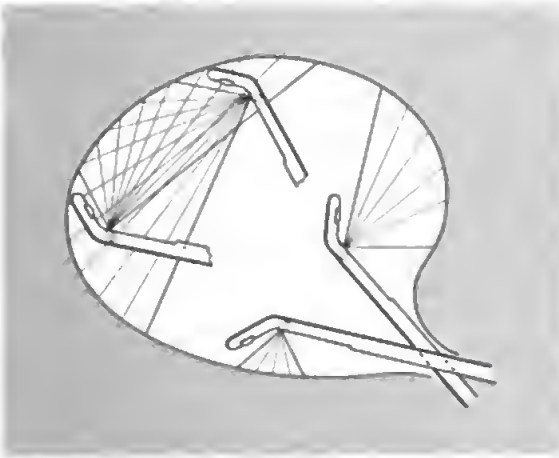


Fig. 12. Alcune posizioni del cistoscopio nella vescica e relativi campi di esplorazione. (*Da Macalpine, ridisegnata*).

Con la meatoscopia è possibile osservare l'eiaculazione normale di urina dallo sbocco, rivelata dal movimento di protrusione prima, e dall'apertura del meato poi, seguiti dalla visualizzazione di un vortice paragonabile a un'iniezione di glicerina nell'acqua. Si procede quindi, se indicato, al cateterismo mono- o bilaterale con la tecnica consueta (fig. 14) (v. anche: CATETERISMO DELLE VIE URINARIE).

Per lo studio endoscopico della vescica è utile distinguere nella cavità dell'organo 4 pareti, la regione del trigono e la regione del collo. Le pareti, dal punto di vista cistoscopico, vengono distinte in laterali (2) destra e sinistra, superiore o cupola, e posteriore. La parete superiore corrisponde alla parete anteriore della vescica anatomica, la parete inferiore a quella posteriore. Sulle pareti laterali è raro osservare lesioni localizzate e di grave entità: eccettuate le flogosi, che però risultano diffuse anche alle parti rimanenti dell'organo, le lesioni più frequenti e comuni a livello delle pareti laterali sono i diverticoli della vescica. Nella cupola vescicale bisogna distinguere due zone: la cupola propriamente detta, che viene identificata dalla presenza della bolla d'aria; la zona corrispondente alla faccia posteriore del pube e che, nelle vesciche ben distese, particolarmente nella donna, assume particolare risalto e, al disotto di essa, una zona, da qualche A. detta prepubica, compresa tra il margine inferiore del pube e il bordo del collo vescicale. La parete posteriore del fondo vescicale, limitata dalle pareti laterali, confina: in alto con la cupola, in basso con la regione del trigono; in questa regione

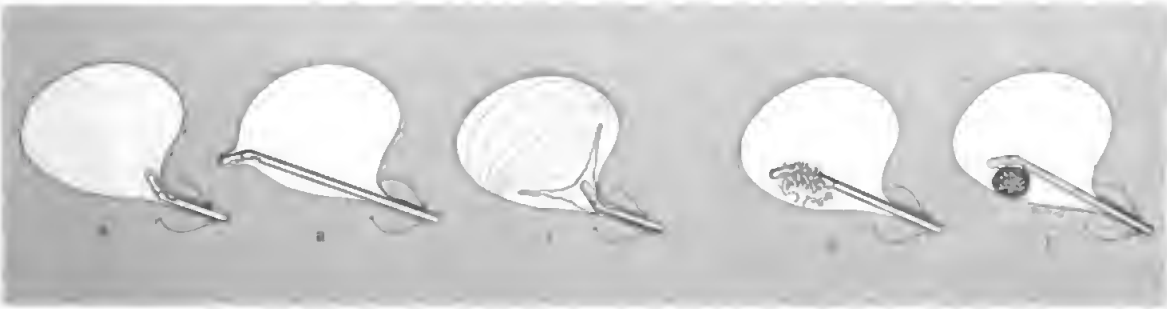


Fig. 13. Errori di tecnica durante l'esame cistoscopico. *A*) Cistoscopio poco introdotto. *B*) Invaginazione; cistoscopio troppo spinto. *C*) Vescica poco distesa. *D*) Estremità del cistoscopio tra le vegetazioni di un papilloma. *E*) Cistoscopio a contatto con calcolo. (*Da Macalpine, modificata*).

Digitized by Google

vengono a trovarsi di preferenza i corpi liberi endovescicali (calcoli, corpi estranei). La mucosa di queste regioni ha i medesimi caratteri della mucosa delle pareti laterali. Nella donna si osservano spesso due depressioni laterali, i cosiddetti *corni della vescica*, dovuti, oltre che alla particolare conformazione della vescica femminile, al rilievo longitudinale che il corpo dell'utero produce sul fondo della vescica.

La regione del trigono è di particolare interesse dal punto di vista cistoscopico. È di forma triangolare, con notevole variabilità da soggetto a soggetto; in questa regione si distinguono: 2 bordi, 1 base e 3 vertici o angoli. I bordi laterali non sono marcati da particolari formazioni anatomiche, mentre la base, rappresentata dalla linea che unisce tra loro i due sbocchi o meati ureterici, è rappresentata dalla bandelletta interureterica, dovuta alla salienza data dal muscolo interureterico. I vertici ad angolo del trigono sono rappresentati dai due sbocchi ureterici, in alto, e dal collo, in basso (vertici ureterali e vertice cervicale o uretrale). Abitualmente, nella regione del trigono, si osserva un notevole aumento della rete vascolare (più evidente verso il vertice inferiore), tanto che la zona appare di colorito più intenso (rosa-carminato) nei confronti delle rimanenti regioni.

La regione del collo costituisce la zona di passaggio tra vescica ed uretra; in questa regione si distinguono 4 labbra: 2 laterali, 1 superiore e 1 inferiore. Il labbro superiore appare nel campo cistoscopico ritirando lentamente lo strumento dopo aver identificato la bolla d'aria, e assume l'aspetto di una quinta di color rosso, a margine concavo verso il basso, che scende dalla parte superiore del campo di osservazione. Una delle più importanti modificazioni d'aspetto di questa zona è rappresentata dalla deformazione a V rovesciato (o a tendina), tipica per la presenza di adenoma della prostata. Le due labbra laterali sono tra loro identiche e pressoché uguali al labbro superiore. Il labbro inferiore è, invece, di aspetto diverso, poichè non appare limitato da un bordo netto, ma digrada progressivamente dal trigono ed è caratterizzato da un graduale aumento dell'intensità della colorazione, mentre si ritira lo strumento sino a che la finestra esploratrice viene a trovarsi nell'imbocco uretrale.

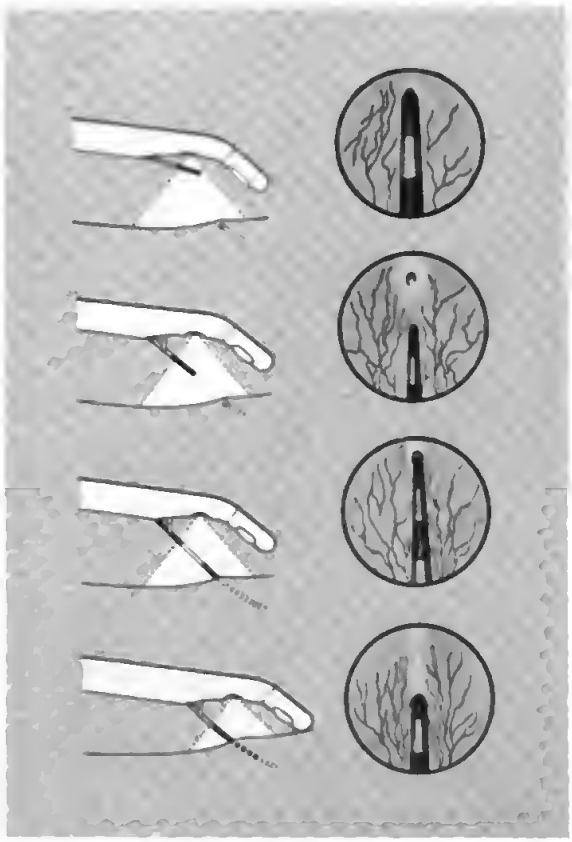


Fig. 14. Cateterismo ureteico. *Dall'alto in basso*: posizione di avvicinamento; manovra dell'unghietta di Albarran per flettere l'estremità del catetere; abboccamento del catetere; introduzione. *A destra*: le rispettive immagini cistoscopiche. (*Da Macalpine, modificata*).

Lo studio endoscopico della vescica deve tenere nel massimo conto le caratteristiche della superficie mucosa, il colore e la vascolarizzazione. Normalmente la superficie dell'organo è concava con differenze notevoli da zona a zona, senza salienze o depressioni molto marcate; salienze e depressioni che possono essere pronunciatissime, ad es., nella cosiddetta *vescica a colonna* o *a celle*, aspetto che si osserva nelle ipertrofie della muscolatura vescicale da ostacolo nel normale svuotamento. Il colore della mucosa normale può essere definito rosa acceso o rosa-aranciato, e varia a seconda della zona (più acceso sul trigono) e della distanza tra la finestra esploratrice e la superficie in esame. L'aspetto è liscio e lucente. L'interpretazione della colorazione, e specialmente delle due variazioni in più e in meno, è, come si è detto, direttamente dipendente dalla ricchezza della rete vascolare mucosa.

V. anche: CATETERISMO DELLE VIE URINARIE (III, 1243); CISTITI; EMATURIA; PROSTATA; UROLITIASI; VESCICA URINARIA.

Bibliografia

Couvelaire R., *L'ambulatorio di urologia*, 1971, UTET, Masson, Torino, Paris.
Macalpine J. B., *Cistoscopia e urografia*, 1951, Abruzzini, Roma.
Mingazzini E., *Trattato di urologia*, 1946, Ed. Italiane, Roma.
Staehler W., *Trattato di urologia*, 1963, Abruzzini, Roma.

MARIO ARDUINI

Cromocistoscopia

Per cromocistoscopia s'intende un esame della funzionalità renale separata, realizzato mediante lo studio endoscopico vescicale dell'eliminazione di una sostanza colorante iniettata al soggetto. Poichè detto studio fornisce ragguagli preziosi non solo sulla eliminazione della sostanza, ma anche sulle modalità dell'eliminazione (che, come vedremo, sono governate dalla meccanica pieloureterica), possiamo ritenerlo come metodo d'indagine non solo della funzione renale, ma anche della funzionalità pieloureterica. Esso fornisce, quindi, un quadro completo delle condizioni di funzione secretoria ed escretoria di tutto l'apparato urinario alto.

Tecnica. – La sostanza colorante quasi universalmente adottata è l'indaco-carminio, che viene introdotto per via endovenosa, alla dose di 20 mg (5 ml) in soluzione acquosa. L'uso del contasecondi e del cistoscopio a irrigazione continua è indispensabile. È opportuno praticare l'indagine in camera buia e riscaldata, per evitare turbamenti di funzionalità renale sostenuti dal raffreddamento corporeo dell'infermo, che deve restare sul letto d'osservazione più di 1/2 h.

Introdotto il cistoscopio e riempita modicamente la

Digitized by Google

vescica con soluzione fisiologica sterile, va fatta una rapida ma precisa ispezione della vescica, soffermandosi principalmente sulla identificazione e osservazione degli orifizi ureterici; a questo punto viene praticata l'iniezione endovenosa d'indaco-carminio. Bisogna quindi registrare tutto ciò che si osserva in vescica prima dell'inizio dell'eliminazione della sostanza colorante e per tutto il periodo di eliminazione (30-35 min).

Poiché la sostanza eliminata dal rene arriva in vescica attraverso l'eiaculazione ureterica, devono essere presi in considerazione due fenomeni: l'*eliminazione* e l'*eiaculazione*, perché, mentre il primo c'informa sul valore di funzionalità del rene, lo studio del secondo informa sulle condizioni delle vie escretrici.

L'*eiaculazione* può variare molto da un individuo all'altro anche in condizioni fisiologiche normali e anche nello stesso individuo da un lato rispetto all'altro. La forma dell'eiaculazione dipende da diversi fattori. I principali sono: *a*) forma dell'orifizio ureterico; *b*) forza di contrazione; *c*) stato di replezione vescicale. Tenendo conto di essi, le eiaculazioni si possono suddividere in normali e patologiche.

Sono *normali* (fig. 15) le eiaculazioni: *a*) a sbuffo di fumo, *b*) a ventaglio, *c*) a nastro. Sono *patologiche* le eiaculazioni: *a*) filiformi, *b*) *puffer*, *c*) vermicolari, *d*) frazionate sottili, *e*) a perdita.

Lo studio della forma patologica dell'eiaculazione può condurre alla conoscenza della causa dell'alterazione stessa: così la *filiforme*, che può essere breve, lunga o frazionata, è dovuta a stenosi congenita o acquisita dell'orifizio, con forte peristaltismo. Quella *puffer*, degli AA. di lingua tedesca, è come un piccolo sbuffo di fumo, ma emesso senza forza: si osserva quando il peristaltismo dell'uretere è arrestato per una qualsiasi ragione, ma la muscolatura dell'ultima parte è ancora capace di una breve contrazione locale. La *vermicolare* manca di ogni forza di proiezione: è come se il contenuto ureterico venisse espulso per la sola *vis* a tergo, o per una pressione che occasionalmente si eserciti su di un uretere paralizzato.

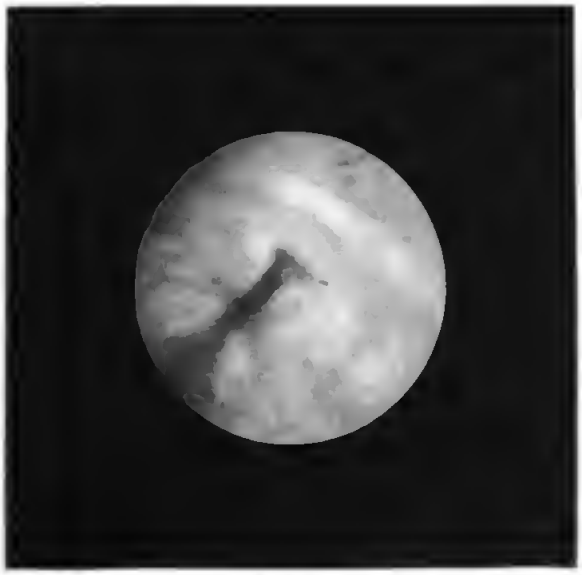


Fig. 15. Cromocistoscopia. Eiaculazione della sostanza colorante dal meato ureterale sinistro. Reperto normale con getto valido. (*Osservazione Rocca Rossetti*).

L'eiaculazione *a perdita* si osserva nella paralisi completa dell'uretere: si osserva un'emissione sottile e continua senza vera e propria eiaculazione.

La *lunghezza* dell'eiaculazione varia: generalmente è di 1,5-2 cm. La *durata* è in media di 2 sec, ma può variare di molto. La *frequenza* è inversamente proporzionale all'ampiezza e alla durata: in media si hanno 2-4 eiaculazioni al min.

Ciò che va accuratamente annotato durante l'osservazione può così riassumersi:

1) segnare il tempo d'inizio dell'eliminazione da ciascuno dei due lati; 2) seguire l'eliminazione durante la fase di crescenza dai due lati; 3) segnare il tempo in cui da ciascun lato si raggiunge il massimo d'intensità cromatica; 4) studiare frequenza, grandezza, numero, ritmo, forza, forma e direzione dell'eiaculazione; 5) osservare se le eiaculazioni di un lato sono sincrone con quelle dell'altro lato; 6) segnare il tempo in cui s'inizia la fase di decrescenza; 7) studiare come termina l'eliminazione da ognuno dei due lati.

A seconda dell'*intensità cromatica* le eiaculazioni possono classificarsi in: *a*) debolissime; *b*) deboli; *c*) discretamente colorate; *d*) fortemente colorate; *e*) coloratissime.

L'altro fenomeno che deve essere studiato è, come già detto, l'*eliminazione* del colorante, comparativamente nei due lati.

L'eliminazione può definirsi normale quando l'inizio avviene fra i 3 e i 5 min; la fase di crescenza è rapida in modo che verso i 10 min si raggiunge il massimo; questo fastigio dura 5 o 6 min, dopo di che s'inizia la decrescenza, e l'eliminazione termina verso i 30-35 min.

In quanto al valore della cromocistoscopia possiamo dire che i suoi dati, per quanto riguarda lo studio delle funzionalità, concordano con quelli del cateterismo ureterico e con quelli della funzionalità renale globale: quindi, in molti casi, essa può elettivamente sostituirsi al cateterismo degli ureteri e in molti casi può rimpiazzarlo quando esso sia impossibile. Alcune volte la cromocistoscopia può essere indispensabile quando l'endoscopista non riesce ad individuare lo sbocco ureterico per effettuare il cateterismo ascendente dell'uretere. In questo caso la comparsa del colorante indicherà facilmente l'orifizio ureterico.

Inoltre, nello studio della funzionalità ureterica, la cromocistoscopia è di un'utilità che non trova riscontro in nessun'altra ricerca: le atonie ureteriche, e specialmente le disfunzioni dell'ultimo tratto, possono mettersi bene in evidenza come in nessun altro modo sarebbe possibile.

RED.

Fotocistoscopia

Per fotocistoscopia s'intende la documentazione fotografica del reperto vescicale quale appare all'occhio dell'operatore attraverso il cistoscopio.

I suoi scopi sono essenzialmente didattici in quanto indicano al principiante l'orientamento e consentono la dimostrazione di reperti rari o di difficile interpretazione, ma anche la trasformazione in immagine reale e fedele del reperto cistoscopico (altrimenti suscettibile di interpretazione personale da parte dell'operatore) e l'effettivo controllo nel tempo delle eventuali modificazioni che il quadro vescicale può presentare.

Notevoli sono state le difficoltà che per lungo tempo hanno reso difficile una buona riproduzione fotografica dei reperti vescicali: prima fra tutte la necessità di avere a disposizione una potente sorgente luminosa dato il grande assorbimento di luce provocato dai colori intensi che assume la mucosa vescicale sede di processi patologici,

Digitized by Google

Digitized by Google

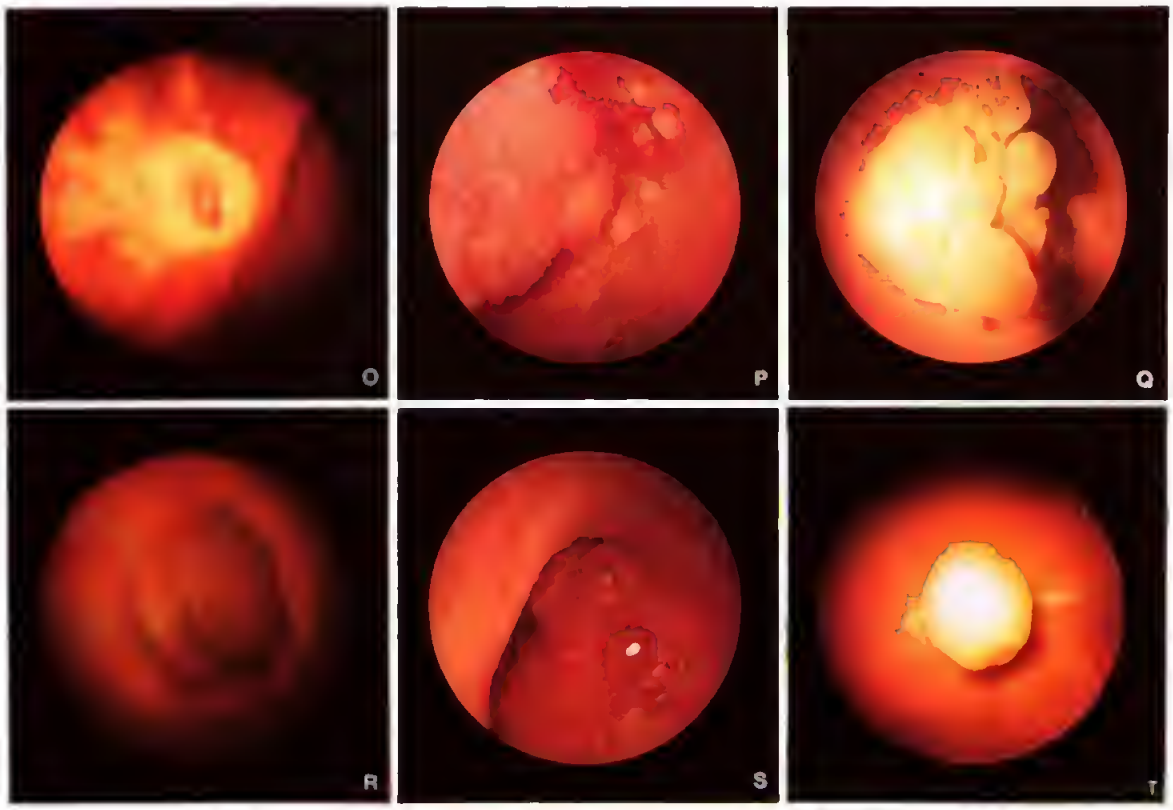


Fig. 16. Quadri fotocistoscopici. *A*) Bolla d'aria al culmine della cupola (uno dei punti di repere fissi, per l'orientamento nell'interno della cavità vescicale). *B*) Orifizio ureterale destro a fessura normale (altro punto di repere fisso). *C*) Calcolosi vescicale secondaria ad adenoma prostatico, mucosa iperemica con iniziale ipertrofia a colonna della parete vescicale. *D*) Figura panoramica di calcolosi vescicale migrata. *E*) Papilloma vescicale; notare la delicata iniezione vasale. *F*) Cistite tubercolare con visione particolare del meato. *G*) Meato sanguinante. *H*) Meato con calcolo sottogiacente. *I*) Meato cateterizzato. *L*) Teleangettasie. *M*) Diverticolo. *N*) Coaguli in vescica. *O*) Papilloma dopo folgorazione. *P*) Neoplasia. *Q*) Sarcoma botrioide. *R-S*) Neovescica rettale. *T*) Ureterostomia in vescica rettale. (*A-E*: *osservazione Rocca Rossetti*; *F-T*: *osservazione Cerulli*).

il facile opacamento del mezzo liquido provocato anche da un minimo sanguinamento o dall'eiaculazione di urina particolarmente concentrata o purulenta, la notevole dispersione di luce che si verifica a livello delle congiunzioni del sistema luce-fibra ottica e del cistoscopio-obiettivo. Il survoltaggio delle lampadine ad incandescenza prima, il lampo elettronico poi e infine l'impiego delle fibre ottiche (v.) hanno permesso di superare questa difficoltà mentre la introduzione di ottiche sempre più luminose e di pellicole sempre più rapide ha contribuito alla realizzazione di fotocistoscopie pressoché perfette. Nella fig. 16 sono riportati alcuni quadri fotocistoscopici.

Bibliografia

Rocca Rossetti S., Usai E., Binaghi G., *Urologia endoscopica*, 1970, Universo, Roma.

NICOLA CERULLI

CITIDINA: v. NUCLEOSIDI.

CITOCHIMICA

F. *cytochimie*. - I. *cytochemistry*. - T. *Zytochemie*. - S. *cytoquímica*.

Il termine citochimica significa letteralmente chimica delle cellule. Costituisce quella parte della istochimica (che peraltro è di gran lunga la preponderante) che si occupa della cellula e di quella parte della citologia che tratta della chimica cellulare.

Come si vede il termine istochimica è in effetti comprensivo anche della c.; tuttavia, nella letteratura, molte volte i due nomi appaiono affiancati: v., ad es. il titolo del libro del Lison (1947) « Histochimie et cytochimie animales » e quello della rivista di istochimica americana « Journal of Histochemistry and Cytochemistry ».

Ci si potrebbe riferire, per la differenza tra istochimica e c., a quelli che sono normalmente ritenuti gli ambiti della istologia e della citologia. Segnare una delimitazione tra isto- e citochimica non è però sempre facile ed essa non sempre è univoca. Engström e Finean (1958), considerando i limiti di finezza delle determinazioni, parlano, in termini di dimensioni lineari, delle localizzazioni e di peso di sostanza dimostrabile, di istochimica al disotto di 100μ e di 10^{-8} g e di citochimica al disotto di 1μ e di 10^{-12} g (= 1 pg). Questi due termini sarebbero riunibili, sempre secondo i due AA., in quello di ultramicrochimica, che peraltro ha avuto pochissimo seguito e si presta a confusioni potendo essere usato anche con altri significati. Dal punto di vista del limite di dimostrabilità e di sensibilità, inoltre, l'avvento di tecniche istochimiche in microscopia elettronica ha fatto sorgere il nome di ultraistochimica con evidente riferimento al termine ultrastrutture; dati i limiti del potere risolutore in microscopia

Digitized by Google

elettronica, si può pensare alla possibilità di mettere in evidenza localizzazioni aventi il peso dell'ordine di 10^{-6} pg e dimensioni di pochi Å lineari.

Il termine c. è usato, di preferenza e con ragione, dai biochimici, le cui ricerche sono generalmente attuate con le tecniche di omogenizzazione e centrifugazione differenziale o in gradiente di densità (v. CENTRIFUGAZIONE) e riguardano ben definiti organuli cellulari. Queste metodiche peraltro non permettono lo studio di singoli organuli ma di loro popolazioni ricavate da moltissime cellule spesso non tutte dello stesso tipo. Il materiale omogenizzato viene suddiviso in frazioni; ad es.: frazione nucleare, frazione mitocondriale, etc. Le singole frazioni si isolano centrifugando l'omogenizzato a velocità e a tempi diversi. Ciascuna frazione generalmente viene studiata coi normali metodi della biochimica, a volte anche solo di quella convenzionale; così ad es. si conosce bene il patrimonio di enzimi dei mitocondri (v). Integrando questi dati con quelli della microscopia elettronica si è giunti anche fino alla localizzazione delle attività enzimatiche in seno al mitocondrio; i risultati così ottenuti sono oltremodo importanti.

Per quanto fondamentalmente le condizioni della cellula siano uguali nei vegetali e negli animali, tuttavia, tenuto conto di alcune differenze costanti, anche di costituzione chimica (ad es. la membrana cellulosica e i cromoplastidi nei vegetali), può essere utile distinguere una c. animale e una c. vegetale. Come nell'istochimica si può pensare a una partizione in c. qualitativa e c. quantitativa. Sia nell'uno che nell'altro caso esistono problemi di specificità della diagnosi, di localizzabilità del prodotto di reazione, e per quanto riguarda la c. quantitativa anche di stechiometricità della reazione utilizzata. Questi problemi citochimici sono del tutto corrispondenti a quelli istochimici (v. ISTOCHIMICA). D'altronde anche le tecniche istochimiche, sia qualitative che quantitative, trovano nella più gran parte applicazione a livello di cellule singole e del resto lo studio di sostanze intercellulari non comporta tecniche sostanzialmente diverse.

Dal punto di vista concettuale lo studio funzionale delle cellule in termini chimici è appannaggio della c., senza alcun dubbio per quel che riguarda le funzioni generali della vita delle cellule; più discutibile è il collocamento che noi possiamo stabilire per le funzioni specializzate di singoli tipi cellulari. A seconda dei casi le loro caratteristiche si potrebbero anche far rientrare nell'ambito dell'istochimica generale o persino nell'ambito di quella speciale intesa nel senso di istochimica a livello anatomo-microscopico.

Come nella citomorfologia si descrivono dei cicli vitali delle cellule, così si hanno anche variazioni cicliche di sostanze rivelabili con metodi citochimici sia descrittivi sia quantitativi. I fenomeni relativi ai due aspetti possono avere interrelazioni o possono presentarsi isolatamente.

Accanto alle variazioni citochimiche che si avverano nei cicli cellulari funzionali normali se ne possono avere anche di legate ad interventi sperimentali (ad es. farmacologici) o a fattori patologici. Si può quindi parlare di c. normale, sperimentale, patologica.

Può essere interessante ricordare, a titolo di esempio, alcune caratteristiche del comportamento quantitativo dell'ac. desossiribonucleico nella moltiplicazione cellulare e nei tumori. Nella moltiplicazione cellulare per mitosi (v.) la duplicazione dell'ac. desossiribonucleico è premitotica e risulta cronologicamente interposta tra due fasi di accrescimento nucleare volumetrico (periodi G_1.S.G_2). Nei tumori (v.) invece le variazioni quantitative dell'ac. desossiribonucleico sono, almeno in molti casi, strettamente correlate con le alterazioni morfologiche nucleari.

Sempre in tema di acidi nucleici si possono ricordare gli interessanti dati finora raccolti sugli acidi ribonucleici e sul loro significato nella proteinosintesi. Si tratta di un insieme di nozioni, stabilite inizialmente per l'opera pionieristica di Caspersson (1950) e di Brachet (1957), che hanno saputo coordinare e interpretare anche una massa di precedenti osservazioni. In un continuo sviluppo, cui la c. ha sempre potuto dare un apporto di gran lunga preminente, queste concezioni hanno trovato il loro culmine nelle attuali vedute di biologia molecolare, che indicano le funzioni rispettive degli acidi desossiribonucleico e ribosonucleico nella proteinosintesi. Anche in una limitata esemplificazione non si devono dimenticare le possibilità tecniche, praticamente inesauribili, della c. nello studio degli enzimi mediante metodi sia istotopochimici sia di omogenizzazione e centrifugazione differenziale. I dati della citologia enzimatica permettono una interpretazione coerente e vivace dell'intero metabolismo cellulare. Infine par giusto ricordare quell'insieme di dati che la c. patologica ha permesso di raccogliere sulle tesaurismosi. Essi consistono nella identificazione e nella localizzazione non solo delle diverse sostanze tesaurizzate ma anche degli enzimi connessi con questo alterato metabolismo e permettono di dare una spiegazione completa e razionale della disfunzione a livello cellulare.

In termini quantitativi si può dire che in questi ultimi 25 anni l'apporto della c. alle conoscenze di biologia cellulare è stato di gran lunga preponderante rispetto agli altri rami della citologia, pur riconoscendo la grande importanza dei dati ultrastrutturali che la microscopia elettronica ha permesso di raccogliere nello stesso periodo. D'altra parte, come già ricordato, i dati ultrastrutturali non sono solo morfologici ma in molti casi anche chimici.

Intendendo la citologia nel suo senso più ampio e più attuale come la biologia della cellula, la c. trova posto accanto alla citomorfologia, alla citofisiologia e alla citofisica e con esse, integrandosi in molteplici interrelazioni, contribuisce in modo determinante alla costruzione di una visione biologica sempre più completa in tutti i suoi aspetti dell'attività vitale della cellula (v.).

V. anche: ISTOCHIMICA.

Bibliografia

Bourne G. H., *Cytology and Cell Physiology*, 1964, 3 ed., Academic Press, New York.

Brachet J., *Biochemical Cytology*, 1957, Academic Press, New York.

Brachet J., Mirsky A. E., *The Cell. Biochemistry, Physiology and Morphology*, I-VI, 1959-64, Academic Press, London.

Caspersson T. O., *Cell Growth and Cell Function*, 1950, Norton, New York.

Chèvremont M., *Cytologie et histologie*, 1956, Desoer, Liège.

Danielli J. F., *Cell Physiology and Pharmacology*, 1950, Elsevier, New York.

De Robertis E. D. P., Nowinski W. W., Saez F. A., *Biologia della cellula*, 1966, Zanichelli, Bologna.

Engström A., Finean J. B., *Biological Ultrastructure*, 1958, Academic Press, New York.

Frey-Wissling A., *Morfologia submicroscopica del protoplasma e dei suoi derivati*, 1951, Einaudi, Torino.

Graumann W., Neumann K., *Handbuch der Histochemie*, Bd. 1-7, 1958-64, Fischer, Stuttgart.

Grundmann E. *General Cytology*, 1966, Arnold, London.

Heilbrunn L. V., Weber F., *Protoplasmatologia - Handbuch der Protoplasmaforschung*, 1953, Springer, Wien.

Lehninger A. L., *The Mitochondrion. Molecular Basis af Structure and Function*, 1965, Benjamin, New York.

Levi G., *Trattato di istologia*, 1954, UTET, Torino.

Lison L., *Histochimie et Cytochimie animales*, 1947, Gauthiers-Villars, Paris.

Digitized by Google

Mellors R. C., *Analytical Cytology*, 1959, McGraw-Hill, New York.
Oster G., Pollister A. W. eds., *Physical Techniques in Biological Research*, III, *Cells and Tissues*, 1956, Academic Press, New York.
Palay S. L., *Frontiers in Cytology*, 1958, Yale Univ. Press, New Haven.
Pensa A., *Trattato di Istologia generale*, 1959, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Petermann M. L., *The Physical and Chemical Properties of Ribosomes*, 1964, Elsevier, Amsterdam.
Roodyn D. B., *Enzyme Cytology*, 1967, Academic Press, London.
Vialli M., *Histochemistry: Its General Problems and Its Relationships to the Other Biological Sciences*, in Graumann W., Neumann K., *Handbuch der Histochemie*, Bd, I. T. 2., 1966, Fischer, Stuttgart.
Watson J. D., *Biologia molecolare del gene*, 1967, Zanichelli, Bologna.
Wilson G. B., Morrison J. H., *Cytology*, 1961, Reinhold, New York.

Per indicazioni bibliografiche più complete v. ISTOCHIMICA.

MAFFO VIALLI

CITOCINETICA

F. *cytocinétique* - I. *cytokinetics*. - T. *Zellkinetik*. - S. *citocinesis*.

La citocinetica è nata nel 1961, anno in cui è stato formulato il concetto di ciclo cellulare. Si suole definire il ciclo cellulare in funzione del tempo, esattamente come l'intervallo tra il punto di mezzo di una mitosi e il punto di mezzo della mitosi successiva di una cellula figlia. Sinonimi di ciclo cellulare sono: ciclo mitotico, ciclo vitale, ciclo generativo, ciclo nucleare.

Il ciclo cellulare si divide in 4 importanti fasi. Subito dopo la mitosi, la cellula che ne esce, e che è destinata ad iniziare un nuovo ciclo, si trova in una situazione di relativo riposo (*fase* G_1) o, meglio, di preparazione alla fase successiva. Quest'ultima è rappresentata dal periodo sintetico (*fase S*) durante il quale avviene la duplicazione del DNA dei cromosomi, cioè del materiale genetico. Alla fine di questo periodo la cellula è in grado di ripartire il patrimonio genetico tra le due cellule figlie in modo che ciascuna di queste abbia copia esatta del patrimonio parentale. Tuttavia la divisione cellulare non segue immediatamente la fase S, ma è preceduta da un intervallo (*fase* G_2) dedicato dalla cellula alla sintesi di istoni, di altre proteine e di varie sostanze. La quarta fase del ciclo è infine rappresentata dalla mitosi (*fase M*), a sua volta costituita da 4 differenti passaggi morfologicamente riconoscibili e noti da tempo: profase, metafase, anafase, telofase.

Primo compito della c. è l'identificazione delle cellule in ciclo cellulare e nelle differenti fasi, la determinazione della durata di queste e dell'intero ciclo e lo studio dei fattori intrinseci ed estrinseci di regolazione del ciclo. La durata del ciclo cellulare è risultata estremamente varia nelle cellule dei mammiferi, soprattutto per la grande variabilità che ha dimostrato di avere la fase G_1; infatti quest'ultima può variare da 1-2 h a 30-40 h a seconda del tessuto o della fase evolutiva della popolazione cellulare. Al contrario la fase S è stata misurata tra le 8 e le 16 h, la fase G_2 tra 1 e 3 h, mentre la durata della mitosi è la più costante: tra 1/2 e 1 h.

Ma la c. non si limita al solo studio delle singole cellule in ciclo. Anche le valutazioni dei movimenti di intere popolazioni di cellule, della crescita e del rinnovo dei tessuti, del passaggio di cellule da un compartimento all'altro della popolazione appartengono agli scopi delle indagini cinetiche. Questi studi sono estremamente importanti perché consentono la comprensione degli eventi dinamici che caratterizzano tutta la storia naturale di una popolazione cellulare o di un tessuto, sia per quanto attiene alla proliferazione in senso stretto, sia per quanto riguarda la differenziazione delle cellule, la loro migrazione, la loro morte. Inoltre, nel caso di popolazioni cellulari patologiche, ad es. neoplastiche, le indagini cinetiche costituiscono un utile approccio all'istogenesi della malattia e alla comprensione dei meccanismi con cui si instaura una crescita illimitata.

La c. ha condizionato un notevole sviluppo della biologia cellulare. Il primo grosso successo delle indagini citocinetiche risale a quando fu dimostrato che la duplicazione del DNA nucleare occupa soltanto una parte, ben definita, dell'interfase. Nelle altre due fasi non avviene sintesi di DNA, anche se la cellula non è metabolicamente inerte, ma provvede alla sintesi di RNA e di proteine. Il secondo grosso successo riguarda la scoperta che una popolazione cellulare è costituita, in genere, da 3 distinte subpopolazioni o compartimenti cinetici. Vi sono cellule che si dividono continuamente, cellule che non si dividono e cellule in riposo mitotico ma che possono essere stimolate a dividersi.

Lo sviluppo delle indagini cinetiche è dovuto soprattutto al riconoscimento di 2 *markers* delle cellule in ciclo: uno è la mitosi stessa riconoscibile morfologicamente; l'altro è la fase S riconoscibile facendo incorporare alle cellule un precursore marcato del DNA e rivelando autoradiograficamente le cellule in sintesi, oppure mediante misurazione spettrofotometrica del contenuto di DNA. Queste tecniche sono state completate da talune innovazioni metodologiche. L'impiego della colchicina e dei suoi derivati ha consentito di misurare la velocità di entrata delle cellule nella mitosi e quindi il ritmo di rinnovo di una popolazione di cellule in ciclo. Successivamente, una decisiva innovazione metodologica per le indagini cinetiche avvenne con l'impiego di precursori marcati con tritio e con la tecnica delle marcature « polso » (cioè per un tempo molto breve) effettuabile sia *in vivo* che *in vitro*. Il precursore tritiato (in genere timidina) costituisce un'ottima etichetta per le cellule in fase S al momento della marcatura e consente di seguire tutta la loro evoluzione fino a che il DNA marcato è perso o per morte delle cellule o per eccessiva diluizione della marcatura. In altri termini è così possibile seguire la storia naturale di una popolazione di cellule in ciclo in funzione del tempo e dello spazio.

Avvalendosi di questi apporti metodologici, le indagini cinetiche hanno consentito di distinguere i tessuti in 3 categorie di popolazioni cellulari:

1) popolazioni stabili, non proliferanti: ad es. il tessuto nervoso dopo la nascita;

2) popolazioni cellulari in grado di espandersi (vale a dire di provvedere a fenomeni di riparazione e/o di iperplasia, quando necessario e sotto l'azione di stimoli adeguati), anche se abitualmente le cellule non sono in fase di proliferazione: ad es. il parenchima epatico;

3) popolazioni cellulari continuamente rinnovantisi, come la mucosa intestinale, gli organi emato- e linfopoietici, la cute.

È chiaro che le indagini cinetiche sono rilevanti soprattutto per quest'ultima numerosa categoria di tessuti.

I più importanti parametri cinetici che occorre determinare mediante le tecniche a cui si è in precedenza fatto cenno, al fine di ottenere una visione globale della cinetica di una determinata popolazione cellulare, sono:

a) la durata del ciclo cellulare (t_c);

b) la durata della fase di sintesi (t_s) ed eventualmente delle altre fasi del ciclo;

c) la frazione di cellule effettivamente in ciclo in una determinata popolazione (I_r oppure G.F. = *growth fraction*);

Digitized by Google

d) la frazione di cellule non attualmente proliferanti, in temporaneo riposo mitotico, ma ancora in grado di ritornare in ciclo sotto l'azione di appropriati stimoli (G_0);

e) la frazione di cellule definitivamente sterili o per differenziazione o per invecchiamento (Z);

f) il grado di produzione di cellule in una determinata popolazione o in un determinato compartimento della popolazione (k_B);

g) il grado di perdite cellulari da una determinata popolazione o compartimento (k_L);

h) il flusso di cellule in arrivo in un determinato compartimento (k_{in});

i) il flusso di cellule in partenza da un determinato compartimento (k_{out});

k) la velocità di crescita di una popolazione cellulare (k_G).

L'indagine cinetica ha permesso di stabilire che un qualsiasi tessuto, normale o patologico, può crescere soltanto mediante uno o più di questi 3 meccanismi: 1) accorciando la lunghezza del ciclo cellulare (t_C); 2) aumentando la frazione di cellule in ciclo (l_P); 3) diminuendo le perdite cellulari (k_L). La crescita di una popolazione cellulare può talvolta essere espressa con formule matematiche (equazioni di crescita), così come può essere indicata con espressione matematica la situazione di equilibrio (*steady state*).

Nei tessuti neoplastici si stabilisce una crescita illimitata in cui la produzione cellulare è, a lungo termine, definitivamente superiore alle perdite. Infatti i tumori possono essere considerati come popolazioni cellulari che rispondono ad alcune caratteristiche cinetiche, quali: *a*) mancanza di un flusso in arrivo dall'esterno della popolazione; *b*) perdite cellulari inferiori alla produzione ($k_L < k_B$); *c*) carattere di *self maintenance* di almeno una parte della popolazione. Quest'ultimo punto ci suggerisce che almeno una parte della popolazione cellulare neoplastica deve essere rappresentata da cellule staminali (*tumor stem cells*). In realtà, studi cinetici più recenti e più approfonditi hanno potuto dimostrare che soltanto variazioni del compartimento staminale (nel senso che la frazione di cellule staminali che resta nel compartimento superi la frazione che da questo fuoriesce) possono spiegare una crescita continua e illimitata in un sistema multicompartimentale quale una popolazione di cellule neoplastiche. Al contrario, analoghe variazioni in un compartimento di moltiplicazione o di differenziazione possono soltanto essere responsabili di crescite limitate nel tempo.

Recentemente alcuni modelli policompartimentali di crescita sono stati proposti per le leucemie acute umane. Infine, un indirizzo attuale della c. è anche lo studio dei numerosi fattori fisici, chimici e biologici che influenzano il ciclo cellulare e le sue varie fasi. Questo studio sta dimostrando che il ciclo cellulare è dotato di notevole flessibilità che può consentire alle cellule di rispondere con appropriate modificazioni delle loro capacità riproduttive alle influenze ambientali. Tra queste ultime vanno compresi i chemioterapici e le radiazioni ionizzanti utilizzati per frenare la crescita neoplastica: la c. si sta dimostrando utile nel fornire criteri più razionali all'impiego di tali sostanze.

Bibliografia

AA. diversi, *Effects of Radiation in Cellular Proliferation and Differentiation*, 1968, IAEA, Vienna.
Baserga R., *The Cell Cycle and Cancer*, 1971, Marcel Dekker, New York.
Bresciani F., *Europ. J. Cancer*, 1968, 4, 343.
Gavosto F., *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, 1970, 15, 1042.
Howard A., Pelc S. R., *Heredity*, 1963, suppl. 6, 261.

FELICE GAVOSTO

CITOCROMI

F. *cytochromes*. - I. *cytochromes*. - T. *Zytochromen*. - S. *citocromos*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 76). - **Nomenclatura e chimica** (col. 78). - **Ruolo fisiologico e distribuzione intracellulare** (col. 81). - **Biosintesi, catabolismo e ricambio** (col. 83). - **Future ricerche sui citocromi** (col. 84).

Cenni storici

I citocromi sono stati scoperti da MacMunn grazie alle sue indagini spettroscopiche su pigmenti dei tessuti di molte specie animali, dai celenterati all'uomo. La sua tecnica d'osservazione consisteva nel comprimere fra due vetrini porzioni sottili di tessuto e nell'esaminare l'assorbimento del materiale con un microspettroscopio, servendosi di una forte sorgente luminosa. In tutti i tessuti MacMunn trovò un caratteristico spettro di assorbimento attribuibile ad un pigmento cui egli diede il nome di mioematina o istoematina (1884). Lo spettro di assorbimento al visibile che questi composti colorati presentavano era caratterizzato da 4 bande, alle seguenti lunghezze d'onda: 613-593; 567,5-561,5; 554,5-546 e attorno a 532-511,5 mμ.

MacMunn dimostrò che questo spettro di assorbimento a 4 bande corrisponde allo stato ridotto del pigmento e che lo stato di ossidazione coincide con la scomparsa di dette bande. Nel 1886 egli così scriveva: «... ho potuto dimostrare che la caratteristica spettrale a 4 bande appartiene allo stato ridotto e l'assenza di bande a quello ossidato. Ma da quanto ho potuto osservare circa la mioematina, questa ossidazione e questa riduzione non sono semplici come quelle dell'emoglobina ...; così dagli echinodermi all'uomo, attraverso tutto il regno animale, noi troviamo in vari tessuti ed organi una classe di pigmenti i cui spettri si assomigliano moltissimo l'un l'altro...; le loro bande sono intensificate da alcali e indebolite da acidi, intensificate dagli agenti riducenti e indebolite da quelli ossidanti; essi quindi sembrano essere capaci di ossidazione e riduzione e perciò sono respiratori».

Il successivo sviluppo degli studi su questi pigmenti respiratori fu opera soprattutto di Keilin. Le sue osservazioni e i suoi dati compaiono la prima volta nel 1925 in una comunicazione presentata a Londra alla Royal Society, dal suo segretario, Sir William Hardy. Keilin partì da un campo di indagine diverso da quello di MacMunn. Egli studiava infatti l'anatomia del sistema respiratorio di larve e pupe e il destino dell'emoglobina durante la metamorfosi delle larve di *Gasterophilus intestinalis* (parassita nello stomaco di cavallo).

Proprio l'analisi spettroscopica di tessuti di *Gasterophilus* adulto rivelò a Keilin la presenza, nel muscolo toracico dell'insetto, di un pigmento caratterizzato da uno spettro a 4 bande come quello osservato da MacMunn. Indagini successive permisero a Keilin di accertare che si trattava del tipo di composto visto da MacMunn e rimasto confuso nella letteratura dell'epoca con altri pigmenti, in particolare con la mioglobina.

Un'analisi spettroscopica estesa a lieviti, microrganismi, tessuti vegetali e animali permise a Keilin ben presto di constatare che il composto in questione era molto più esteso in natura di quanto MacMunn avesse intravisto e che le caratteristiche spettrali appartenevano non ad una sola sostanza ma a 3 emocromogeni (*a*, *b*, *c*) strutturalmente ben distinti, che egli per la prima volta chiamò *c*., cioè pigmenti cellulari.

Digitized by Google

TAB. I. CITOCROMI E LORO PROPRIETÀ

Classe	Nome	Sorgente	Spettri: λ_{max} [ϵ_{mM}] Stato ridotto α	β	γ	Stato ossidato γ	E'_0	Peso molecolare × 10^3	Riducenti-ossidanti fisiologici		Reazione con O_2	CO	CN^- F^- N_3
A	*a*	Mitocondri	600[23]	—	439[94]	425[76]	+0,28	240	*c*	a_3	?	?	
	a_3	Mitocondri	(603,5)[19,4]	—	443[79] 430(CO)		(+0,30)		*c* + *a*	O_2	+	+	+
	a_1	Batteri	590						C	O_2	+	+	+
A_2	a_2	*Pseudomonas*	652 549	629 523	460 418	412		90	C551	O_2 NO_2^-	+	+	+
B	*b*	Mitocondri	563[21]	532	429[114]		0,05	30	CoQ Fe^{2+}	c_1	—	—	—
	b_1	*E. coli*	560	530	426	415	0,250		fp?	Q_1,Q_2	—	—	—
		altri batteri	559	528	426	415			fp	NO_3^-			
	b_2	Lieviti	557[33]	528[17]	424[198]	413[117]		170	fp	c_1 o *c*	—	—	—
	b_3	Microsomi di piante	559	529	425			40	fp	?	+	—	
	b_5	Microsomi, mitocondri di fegato	556[26]	526[13]	423[171]	413[115]	0,02	14	fp	c,P_{450}	—	—	—
	b_4	Cloroplasti	563				—0,06		fp?	f?			
	b_7	Spadice di *Arum*	560	529			—0,03		*b*	O_2?	+		
	B562	*E. coli*	562	532	427			7	fp?	C?			
	B559	*Streptomyces fradiae*	559	530	408	410	0,254	13	?	?			
	B420	Microsomi	—	—	420 450(CO)				b_5, idrossilasi	O_2	+	+	
	o	*Acetobacter*, *E. coli*	568(CO)						C	O_2	+		
C	*c*	Mitocondri	550[27,7]	521[15,9]	415[125]	407	0,254	13	c_1	*a*	—	—	±
	c_1	Mitocondri	554[24,1]	524[11,6]	418[116]	410	0,220	37	*b*	*c*	—	—	
	c_2	Batteri denitrificanti	550-52	522-25	416-18	410-12	0,25—	32	fp?	NO_3^-?	—	—	
		Rhodospirillum rubrum	550	521	416	409	0,32	14	fp?	*a*,*o*?	—	—	
	c_3	*Desulfovibrio desulfuricans*	552	522	418	410	—0,205	11,3	fp?	SO_4^{2-}	+	—	
	c_4	*Azotobacter* e altri	551	522	414	414	0,30		B	c_5	—	—	—
	c_5	*Azotobacter* e altri	555	524	418	414	0,32		c_4	a_1,a_2	—	—	—
	C551	*Pseudomonas*	551	521	416	409	0,286	7,6	B	a_2	—	—	—
	C552	*Chromatium*	552	523	416	410	+0,010	97	fp?	?	+		
	C554	Batteri	554	521	415				?	?			
	C555 o *f*	Cloroplasti	555	525	423	413	0,365	110	b_6?	clorofilla a			
	C556 o *h*	Epatopancreas di gasteropodi	556	527	422	408		18,5	?	?			
	Citocromoide C	*R. rubrum*	568 550	—	424 416(CO)	390	—0,008	28	?	?	+	+	—
	Citocromoide C	*Chromatium*	565 547	—	426	400	—0,005	36	C552?	?	+	+	—
D	*d*	*E. coli*	645 637(CO)								+	+	

La definizione di c. può ancora essere quella data da Keilin: « ... pigmento respiratorio intracellulare ... che subisce fenomeni di ossidazione e riduzione all'interno delle cellule viventi; esso è perciò ben distinto dalle mioglobine e da ogni altra emoglobina, perché tutti questi pigmenti si combinano reversibilmente con l'ossigeno molecolare, rimanendo il ferro allo stato bivalente ».

Nomenclatura e chimica

Lo stesso Keilin attraverso gli studi spettroscopici delle cellule del lievito si rese ben presto conto dello spettro complesso del suo pigmento respiratorio. Egli potè convincersi che le bande *a*, *b* e *c* erano le bande α di tre differenti composti, mentre la banda *d* rappresentava la

Digitized by Google

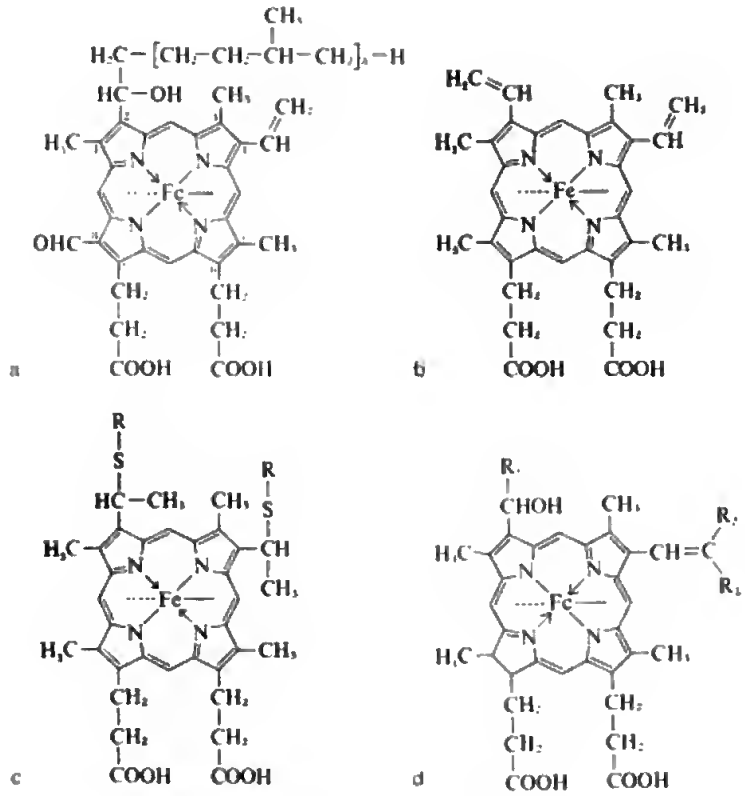


Fig. 1. Struttura dei gruppi prostetici dei c.; a) = eme *a*; b) = gruppo prostetico dei c. del gruppo *b* (protoeme); c) = gruppo prostetico del c. *c*; d) = gruppo prostetico proposto del c. *d*.

fusione della loro banda β in una banda complessa mostrante molti massimi.

Così egli per primo introdusse le lettere dell'alfabeto per indicare i vari c. (*a*, *b*, *c*). Successivamente un numero sempre più vasto di c. venne scoperto negli animali, nelle piante e nei microrganismi, fino a permettere una divisione dei c. in 4 classi: A, B, C, D (tab. I). Nell'ambito di ciascuna classe i vari c. vengono identificati mediante indici numerici aggiunti alla lettera, ad es. «c. b_2». I gruppi prostetici dei c. sono complessi ferroporfirinici (fig. 1). In questi complessi l'atomo di ferro, che è coordinato ai 4 atomi di azoto degli anelli pirrolici in una configurazione planare, è capace di coordinarsi con altre 2 molecole, una sopra e una sotto il piano considerato, dando origine ad un complesso esacoordinato. Il composto con la 5ª e la 6ª posizione occupate da 1 atomo di azoto (ad es. his-piridinferroporfirina) è chiamato *emocromo*. Il composto ferroso è chiamato *ferroemocramo* (o ferroemocromogeno); il composto ferrico è il *ferriemocromogeno* (prima chiamato paraematina o emicromo).

In soluzione acquosa la 5ª e la 6ª posizione di coordinazione dell'atomo di ferro del ferrieme sono occupate da H_2O o da OH . Com'è noto, la parte eme di molte emoproteine viene separata dalla porzione proteica mediante trattamento con acetone – HCl: solo gli emi dei c. del gruppo *c* non vengono liberati da tale trattamento perché due delle catene laterali dell'eme *c* sono legate mediante legami covalenti di tipo tioetereo con residui cisteinici della parte proteica. Questi legami sono peraltro rotti dal trattamento con Ag_2SO_4 e così l'ematoeme viene riconosciuto come il gruppo prostetico dei c. del gruppo *c* (fig. 2).

Esiste comunque una stretta correlazione strutturale fra i gruppi prostetici dei 4 gruppi di c.: essi derivano dal protoeme (fig. 1, b), gruppo prostetico che si trova nelle molecole dell'emoglobina e della mioglobina, e nei c. del gruppo B.

La struttura del gruppo prostetico del c. *a*, chiarita di recente, differisce dal protoeme perché il gruppo metilico in posizione 8 viene sostituito da un gruppo formilico e il gruppo vinilico in posizione 2 è sostituito da un gruppo alchilico polisoprenico (fig. 1, a). L'eme *a* sarebbe un prodotto di derivazione del protoeme e la biosintesi avverrebbe attraverso i seguenti passaggi (fig. 3): *a*) il gruppo vinilico in posizione 2 del protoeme viene alchilato dal farnesil-pirofosfato; l'eliminazione del pirofosfato avviene contemporaneamente all'introduzione di un gruppo idrossilico sul carbonio in posizione α; *b*) i doppi legami della catena laterale isoprenoide vengono ridotti e il gruppo metilico in posizione 8 viene ossidato a gruppo formilico.

Il gruppo prostetico del c. *c* (fig. 1, c) può essere considerato un protoeme legato a due gruppi tiolici della proteina mediante i suoi due gruppi vinilici.

La struttura completa del gruppo prostetico diidroporfirinico del gruppo D dei c. (fig. 1, d) non è stata ancora chiarita.

La posizione della banda α del piridinferroemocromo ottenuto in soluzione alcalina da un c. è una delle prove sperimentali usate per stabilire il gruppo citocromico. I c. del gruppo *a* formano un piridinferroemocromo che ha una banda α fra i 580 e i 590 mμ, caratteristica di un gruppo eme in cui un gruppo $—CH_3$ è stato sostituito da un gruppo formilico. La formazione di un piridin-

Digitized by Google

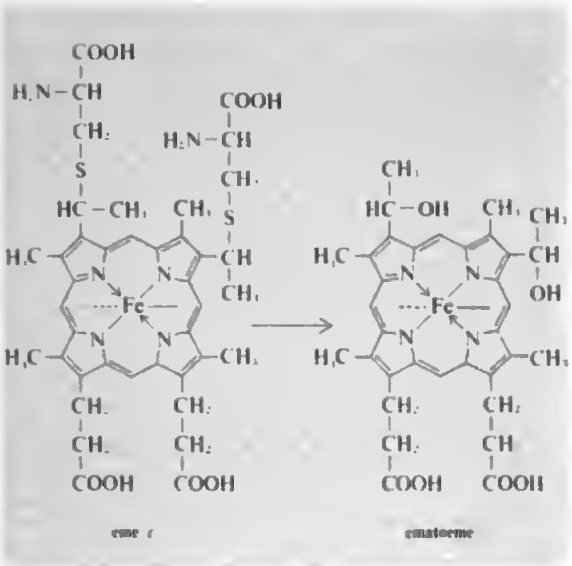


Fig. 2. Trasformazione dell'eme *c* in ematoeme.

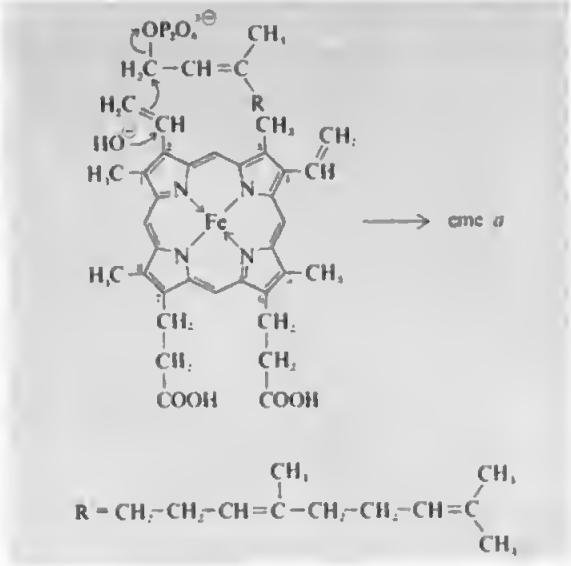


Fig. 3. Schema di biosintesi dell'eme *a* dal protoeme.

ferroemocromo con la banda α situata fra i 556 e i 558 mμ è caratteristica di un gruppo eme avente i gruppi vinilici intatti (c. *b*); la formazione invece di un piridinemocromo con la banda α fra i 549 e i 551 mμ (c. *c*) è caratteristica di un gruppo eme in cui i gruppi vinilici sono saturati.

Ruolo fisiologico e distribuzione intracellulare

Nelle cellule animali i c. si trovano nei mitocondri dove, assieme all'ubichinone, alle flavoproteine e alle deidrogenasi piridiniche, formano un complesso altamente organizzato di trasportatori di elettroni.

Le varie deidrogenasi catalizzano una serie di trasformazioni consecutive di substrati, che entrano nei mitocondri dal citoplasma. Nel corso di tale trasformazione vengono rimossi dai substrati elettroni che percorrono questo sistema di trasportatori di elettroni fino all'ossigeno. Benché ai c. fosse originalmente assegnata esclusivamente la funzione di trasportare elettroni all'ossigeno, recentemente sono stati scoperti c. funzionanti anche in alcuni gruppi di batteri strettamente anaerobici. Così nel *Desulfovibrio desulfuricans*, un anaerobico obbligato, è stato accertato che un sistema citocromico è impegnato nel trasporto di elettroni durante la riduzione del solfato (in questo caso l'accettore terminale di elettroni) a solfuro. Analogamente è stato trovato che c. operano negli organismi che usano il nitrato quale accettore (v. ACCETTORI) terminale di elettroni. C. sono stati trovati nei cloroplasti delle foglie e nei cromatofori dei batteri fotosintetici dove partecipano alle reazioni di trasporto di elettroni, associate alla fotosintesi.

TAB. II. GRUPPO EME E CITOCROMO DI DERIVAZIONE

Eme caratteristico	Posizione della banda α del piridinemocromogeno (mμ)	Citocromi aventi l'eme caratteristico
Eme a_3 (verde)	613-620	a_3
Eme *a* (dicroico)	585-587	a_3, *a*, a_1
Protoeme (rosso)	557	*b*, b_1, b_2, b_3, b_5, b_6, b_7-*h*
Eme *c*	550	*c*, c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, b_4, *f*

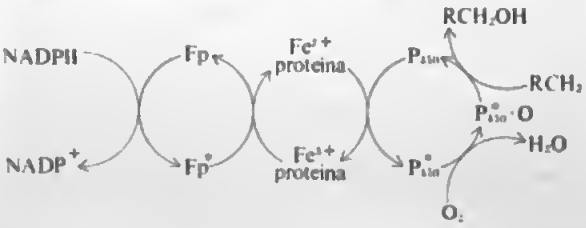
Sofisticate tecniche di centrifugazione differenziale e isopicnica hanno reso possibile stabilire in modo inequivocabile la sede dei c. entro le cellule. È stato così dimostrato che i c. *b*, *c* e c_1, *a* e a_3 hanno sede nella membrana mitocondriale interna. Il c. b_5 invece ha una duplice localizzazione: esso si trova infatti a far parte di un sistema enzimatico che ossida il NADH, con sede sia nella membrana mitocondriale esterna che in quella del reticolo endoplasmico. Il c. P_{450}, portante un eme del gruppo *b*, è di solito localizzato, nei tessuti animali, nel reticolo endoplasmico (fegato, ad es.); nella corteccia surrenale anche i mitocondri sono ricchi di tale pigmento. È stato possibile dimostrare che la sede intramitocondriale di questo c. è la membrana mitocondriale interna.

Mentre la funzione dei c. finora considerati è quella di assicurare la respirazione intracellulare, ovvero la riduzione dell'ossigeno molecolare con elettroni provenienti dai metaboliti ossidati:

$$RH_2 \xrightarrow{\textit{deidrogenasi}} R + 2H^+ + 2e^- \qquad 2e^- + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow{\textit{citocromi}} O^{2-}$$

$$2H^+ + O^{2-} \longrightarrow H_2O$$

la funzione del c. P_{450} è diversa: esso appartiene al gruppo degli enzimi a funzione ossidasica mista. Infatti, il meccanismo di ossidoriduzione cui partecipa è il seguente:



Dallo schema appare evidente da un lato che il c. P_{450} viene ridotto da NADPH (nicotinamide-adenin-dinucleotide-fosfato, ridotto) attraverso una flavoproteina FAD-dipendente, contenente Fe, non eminico; dall'altro che esso viene riossidato dall'ossigeno molecolare in modo però che l atomo di ossigeno ossida realmente il c. con formazione di H_2O, mentre il secondo entra a far parte dell'ossidrile della molecola —RH.

Questa molecola può essere un prodotto esogeno (farmaco, ad es.) o endogeno (steroide). L'idrossilazione di composti a struttura steroide è un processo che si verifica a livello della corteccia surrenale durante la biosintesi di questi composti e a livello epatico durante il loro catabolismo.

Biosintesi, catabolismo e ricambio

Essendo i c. derivati porfirinici, la biosintesi del loro gruppo prostetico può essere riassunta secondo il seguente schema:

Ac. succinico + Glicocolla
↓ *δ-aminolevulinicosintetasi* (enzima mitocondriale)
Ac. δ-aminolevulinico
↓ *5-aminolevulinicoidrolasi*
Porfibilinogeno
↓ *Uroporfirinogenosintetasi*
Uroporfirinogeno III
↓ *Uroporfirinogeno III-carbossilasi*
Coproporfirinogeno III
↓ *Coproporfirinogenasi* (enzima mitocondriale)
Protoporfirinogeno
↓ *Protoporfirinogenossidasi*
Protoporfirina
+ Fe^{2+} ↓ *Ferrochelatasi* (enzima mitocondriale)
Protoeme

La velocità di questo processo è regolata solo dalla concentrazione della δ-aminolevulinicosintetasi. In condizioni normali il suo tasso nelle cellule è molto basso: viene ad essere rapidamente sintetizzata in casi di stimoli fisiologici o patologici di porfirinogenesi.

Come si può notare dallo schema precedente solo alcune delle tappe di biosintesi dell'eme sono mitocondriali, in particolare quella catalizzata dalla δ-aminolevulinicosintetasi e dalla ferrochelatasi. Studi sulla distribuzione intramitocondriale di enzimi hanno permesso di stabilire che la ferrochelatasi è associata alla membrana mitocondriale interna mentre la levulinicosintetasi è situata nella matrice dei mitocondri.

La compartimentazione intracellulare della sintesi del gruppo prostetico dei c. va vista come un sistema di regolazione della biosintesi dell'eme. La questione che rimane aperta è il rapporto topografico fra la sede di sintesi del gruppo prostetico, l'eme, e la sede di formazione della apoproteina relativa. Per il c. *c* appare dimostrato che questo incontro avviene a livello del reticolo endoplasmico, cioè a livello dei ribosomi dove viene sintetizzata l'apoproteina del c. *c*. Questo poi (eme + apoenzima) deve entrare, in un modo ancora sconosciuto, a far parte del corredo citocromico che ha sede, come abbiamo detto, nelle creste mitocondriali. Per gli altri c. il discorso è ancora aperto. Mentre da un lato i gruppi prostetici possono essere sintetizzati, in base a quanto è stato detto sopra, a livello del mitocondrio, non è stato ancora stabilito se le proteine dei c. b,c_1 e a_3 vengano sintetizzate a livello di questo organulo o a livello del reticolo endoplasmico. Alcuni dati sperimentali sono tuttavia molto illuminanti a questo proposito.

La sintesi dei c. in cellule coltivate *in vitro* può essere indotta dall'ossigeno. Questa sintesi indotta appare indipendente da quella citoplasmatica, essendo insensibile alla cicloesimide, inibitore della sintesi proteica a livello dei ribosomi e sensibile al cloramfenicolo, inibitore del sistema mitocondriale di incorporazione di aminoacidi in proteine.

Il destino catabolico dei c. non può che essere quello dell'emoglobina e della mioglobina per quanto concerne il gruppo prostetico, essendo tutti dei cromoprotidi a struttura porfirinica (v. EMOGLOBINE; BILIARI PIGMENTI). La parte proteica dei c. invece segue il destino catabolico comune ad altre proteine cellulari.

Anche lo studio dell'equilibrio fra biosintesi e degradazione dei c., cioè lo studio del loro ricambio, ha portato dati molto interessanti, per le evidenti implicazioni nel problema della biogenesi e degradazione del mitocondrio stesso.

Grazie all'uso di ac. δ-aminolevulinico (v. δ-AMINOLEVULINICO ACIDO) marcato, precursore del gruppo prostetico dei c., è stato possibile stabilire la velocità di ricambio dei singoli c. La tab. III raccoglie i dati fondamentali.

TAB. III. VELOCITÀ DI RICAMBIO DI CITOCROMI DI EPATOCITA DI RATTO

Citocromi	Tempi di semivita (giorni)
b	6,1
c	5,5
a	6,0 (?)
b_5	4,2
b_5 microsomale	2,3

Dai dati riportati nella tab. III si possono ricavare interessanti informazioni. Anzitutto i c. del gruppo *b*, *c* e *a*, con sede nelle creste mitocondriali (membrana interna), hanno la stessa velocità di ricambio, come se tutta questa parte dell'organulo si rinnovasse contemporaneamente. Il c. b_5, che ha sede nella membrana mitocondriale esterna, appare rinnovarsi invece con velocità diversa e maggiore ($T_{1/2}$ = 4,2 giorni). Ancora maggiore è la velocità di rinnovo del c. b_5 dei microsomi.

Future ricerche sui citocromi

Lo stato attuale delle ricerche sui c. vede gli studiosi impegnati nell'analisi della struttura molecolare dei composti. Questo tipo di ricerche consiste in parte nella determinazione della struttura primaria della parte proteica del pigmento (analisi della sequenza degli aminoacidi) e in parte nello studio delle altre strutture delle proteine citocromiche (analisi della configurazione molecolare mediante raggi X o mediante spettri di dicroismo circolare e di dispersione ottica rotatoria).

L'analisi delle sequenze di aminoacidi nelle proteine dello stesso c. estratto da cellule di varie specie animali permette di ottenere interessanti informazioni sull'evoluzione di queste proteine durante la genesi delle varie specie animali e vegetali. Nascosta infatti in ciascuna famiglia di sequenze omologhe è la storia dell'evoluzione.

Digitized by Google

Tale tipo di studio applicato al c. *c* ha permesso, ad es., di conoscere la sequenza degli aminoacidi di ben 25 differenti c. *c* di mammiferi. La sequenza si è rivelata molto simile, anche se non identica, nelle 25 specie molecolari e pertanto esse sono da considerarsi come derivate da un archetipo comune. Poiché sul piano funzionale queste molecole sono molto simili, è da assumersi che le loro conformazioni siano essenzialmente le stesse.

Gli aspetti evoluzionistici delle molecole dei c. sono stati studiati anche in altro modo. I vari c. *c* isolati dalle varie specie sono stati confrontati nella reazione catalizzata dalla citocromossidasi, ottenuta da due specie molto lontane fra loro: dal microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* e da tessuti bovini. I risultati ottenuti hanno permesso di concludere che i c. *c* di organismi primitivi sono capaci di reagire molto rapidamente con la citocromossidasi di *P. aeruginosa* e non con quella di bovini. Con quest'ultima invece reagiscono bene i c. *c* di organismi superiori. Le forme primitive di c. *c* hanno quindi subito modificazioni evolutive fino a forme di c. *c* che reagiscono male con la citocromossidasi (v.) di *P. aeruginosa* e rapidamente con quella di bovini. La ragione di questo processo evolutivo starebbe proprio nella struttura della citocromossidasi del microrganismo. Infatti il gruppo prostetico è quello dell'eme *d* caratterizzato da 2 atomi di idrogeno in più nelle posizioni 7 e 8 dell'anello tetrapirrolico (fig. 1, d). In un ambiente anaerobico, come quello che può essere esistito nei tempi preaerobici della terra, tale struttura era ideale per catalizzare i processi anaerobici del microrganismo. La comparsa dell'ossigeno ha reso labile questo enzima, in quanto sensibile all'H_2O_2 che deriva dall'ossigeno attraverso vari sistemi enzimatici.

Di conseguenza il gruppo prostetico (tipo D) della citocromossidasi di *P. aeruginasa* può essere evoluto in quello di tipo A della citocromossidasi di tutti gli organismi aerobici.

Ne deriva anche che gli organismi forniti di citocromossidasi con gruppo prostetico del tipo eme *d* sono più antichi di quelli con citocromossidasi contenente eme di tipo *a*.

V. anche: CITOCROMOSSIDASI.

Bibliografia

De Bernard B., *G. Biochim.*, 1962, 11, 1.
Druyan R., De Bernard B., Rabinowitz M., *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 5874.
Gajdos A., Gajdos-Török M., *Parphyrines et porphyries*, 1969, Masson, Paris.
Keilin D., *The History of Cell Respiration and Cytochrome*, 1966, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
King T. E., Mason H. S., Morrison M. eds., *Oxidases and Related Redox Systems*, 1965, Wiley, New York.
Mahler H., Cordes E. H., *Biological Chemistry*, 1966, Harper & Row, New York, London.
Okunuki K., *Cytochromes and Cytochrome Oxidase*, in Floskin M., Stotz E. H. eds., *Comprehensive Biochemistry*, XIV, 1966, Elsevier, Amsterdam.
Okunuki K., Kamen M. D., Sekuzu I. eds., *Structure and Function of Cytochromes*, 1968, Univ. Tokyo Press, Tokyo.
Sottocasa G. L., Kuylenstierna B. *et al.*, *J. Cell Biol.*, 1967, 32, 415.

BENEDETTO DE BERNARD

CITOCROMOSSIDASI

F. *cytachromaxydase*. - I. *cytochrame axidase*. - T. *Zytochramoxydase*. - S. *citocromoxidasa*.

Viene chiamato citocromossidasi il complesso enzimatico che catalizza l'ossidazione del citocromo *c* ridotto a spese dell'ossigeno molecolare, secondo la reazione seguente:

$$4 \text{ ferrocitocromo } c + 4\,H^+ + O_2 \rightarrow 4 \text{ ferricitocromo } c + 2\,H_2O$$

L'enzima è localizzato nelle membrane interne dei mitocondri delle cellule, dove con gli altri citocromi forma la catena respiratoria. Di questa la c. rappresenta quindi la parte terminale.

Indipendentemente dal punto di vista da cui lo si voglia considerare, non vi è dubbio che questo enzima è uno fra i più importanti. Esso è direttamente responsabile dell'utilizzazione di una grande quantità di ossigeno, probabilmente più del 90% dell'ossigeno consumato dagli organismi viventi del nostro pianeta.

Il sistema enzimatico operante tra il citocromo *c* ridotto e l'ossigeno molecolare venne inizialmente definito *Atmungsferment* da Warburg (1932). Con questo nome egli indicava quel composto, contenente ferro, autossidabile e capace di formare complessi con cianuri e CO, noti veleni della respirazione. Con CO il suo fermento respiratorio formava un complesso fotodissociabile, con banda di assorbimento a 590 e a 432 mμ.

Il sistema enzimatico della c. è costituito da 2 citocromi, *a* e a_3, da ioni rame e da lipidi. Keilin e Hartree furono i primi a distinguere spettrofotometricamente con esperienze ormai classiche i 2 pigmenti. Nelle loro ricerche sui citocromi Keilin e Hartree (1939) si preoccuparono di stabilire quale dei citocromi allora noti (i citocromi *b*, *c* e *a*) potesse rappresentare il fermento respiratorio di Warburg e, portando la loro attenzione sul citocromo *a*, ripeterono gli esperimenti di Warburg, studiando le modificazioni spettroscopiche di tale pigmento indotte dal cianuro e in special modo da CO.

In assenza di tali inibitori, il citocromo *a* allo stato ridotto mostra nel visibile due massimi di assorbimento, uno attorno a 605 mμ, che rappresenta la banda α del pigmento, ed un secondo attorno a 448 mμ che ne rappresenta la banda γ (banda di Soret).

In presenza di CO e sempre allo stato ridotto si potevano osservare:

a) la formazione del classico composto di combinazione del pigmento ridotto con il CO, visibile per le bande di assorbimento a 590 e a 432 mμ;

b) un parziale spostamento della banda a 605 mμ verso i 600 mμ;

c) la scomparsa di quasi tutta la banda a 448 mμ;

d) la comparsa di una nuova banda a 452 mμ.

Le osservazioni spettroscopiche di Keilin e Hartree possono essere schematizzate nel modo seguente, dove la linea verticale continua rappresenta una banda forte e la linea verticale punteggiata una debole.

			605 ossidata
	448		605 ridotta
432	452	590	605 ridotta + CO
	452		605 ridotta + KCN + O_2
	450	590	605 ridotta + KCN (senza O_2)

Da queste osservazioni la legittima conclusione che si poteva trarre era che un tale spettro a 4 bande per un eme, comunque legato, fosse da considerare anomalo. In assenza di O_2, il cianuro produce uno spettro a 3 bande: la terza rappresentata da un debole picco a 590 mμ.

Digitized by Google

L'effetto del cianuro in presenza di ossigeno è ancora più anomalo. Il cianuro è apparentemente senza effetto sulla banda α e indebolisce considerevolmente la banda γ fino a farla quasi sparire. È questo lo spettro caratteristico dello stato ossidato della preparazione. D'altra parte, la forte banda α sta ad indicare che è pure presente un emocromo allo stato ridotto.

L'unica conclusione possibile che può essere tratta da tutte queste osservazioni sulle caratteristiche spettrali della c. è che ci sono 2 gruppi eme, uno dei quali si combina con CO e cianuri, mentre l'altro è indifferente. Il primo presentava le caratteristiche dell'*Atmungsferment* di Warburg (autossidabilità, capacità di combinarsi con il CO ed anche con altri veleni respiratori) e venne definito citocromo a_3, mentre il secondo era il citocromo *a*. Successivamente il citocromo a_3 venne chiamato c. (Keilin e Slater, 1953), cioè l'ossidasi capace di ossidare aerobicamente il citocromo *c* ridotto.

Nomenclatura e chimica

Molti AA. ritengono che questi due pigmenti abbiano un'identica proteina e lo stesso gruppo prostetico, ma differiscano per il legame che unisce l'una all'altro, in modo che il citocromo a_3, e soltanto esso, sia autossidabile e reagisca con i veleni della respirazione.

Keilin e Hartree sono stati i più accaniti difensori dell'esistenza di un duplice citocromo verso l'ossigeno atmosferico, e molti altri AA., Chance incluso, appoggiarono la loro idea. Anzi quest'ultimo (Chance, 1952) dimostrò, con studi di cinetica, che i citocromi *a* e a_3 erano due entità distinte anche se strettamente legate nella loro funzione.

Recentemente è stata estratta una porfirina *a* da cuore di bue: essa può essere convertita in emina *a* introducendo il ferro nel gruppo porfirinico. Tale emina è stata proposta come il gruppo prostetico della c. Per la porfirina *a* è stata proposta la seguente struttura: 1,3,5-trimetil-2-(α-idrossialchil)-4-(β-vinil)-6,7-di(β-carbossietil)-8-formilporfina (v. CITOCROMI).

Analisi chimiche della c. fatte da AA. giapponesi e americani hanno pure rivelato che accanto al ferro (eminico) le preparazioni contengono rame. Il concetto che il rame facesse parte della c. venne già ventilato da Warburg (1949). Inoltre, nel 1934, Cohen e Elvehjem trovarono una diminuita attività citocromossidasica nel fegato di ratti resi anemici con dieta lattea, notoriamente priva di rame. Anche Schultze intravide l'importanza del rame quando notò che l'attività citocromossidasica nel fegato, nel cuore e nel midollo osseo diminuiva fortemente nei ratti trattati con diete povere di rame.

I dati sperimentali più suggestivi sono però offerti dalle ricerche di Takemori (1960). Questo A. riuscì a dimostrare che, dopo prolungata dialisi, il rame della sua preparazione purificata di c. scendeva a 1 atomo per ogni atomo di ferro o per ogni mole di citocromo *a*; questa quantità di rame non poteva venire ulteriormente diminuita nemmeno dopo prolungata dialisi contro i tipici chelanti del rame (KCN e salicilaldossima). La presenza del rame anche nelle preparazioni più altamente purificate e dializzate sembra dimostrata inoltre dallo spettro di assorbimento delle preparazioni di c. Infatti lo spettro mostra accanto ai classici picchi della c. una banda a 830 mμ che si modifica, come la banda a 605 mμ, a seconda dello stato *redox* della preparazione. Questa banda può essere dovuta alla presenza del rame per il fatto che si trova negli spettri di altre proteine, sicuramente contenenti rame, come l'ascorbicossidasi, la laccasi e la ceruloplasmina.

Stabilito che la c. è una cuproproteina, è stato anche dimostrato, con diversi approcci sperimentali, che il rame partecipa alla sua attività catalitica, cioè al trasporto degli elettroni: infatti esso si trova in forma rameosa nella c. ridotta e in forma rameica nella c. allo stato ossidato.

Una prova indiretta della partecipazione del rame al trasporto degli elettroni viene considerato il reperto di Sands e Beinert. Questi AA., studiando preparazioni mitocondriali e submitocondriali con la tecnica spettroscopica a risonanza paramagnetica, sono riusciti a dimostrare che il rame presente subisce modificazioni nella sua valenza, con un comportamento parallelo a quello di altri trasportatori di elettroni.

È suggestivo infine ricordare che, secondo la classificazione fatta da Mason (1957), la c. appartiene alla categoria delle ossidasi che trasportano 4 elettroni:

$$(O_2 + 4e \longrightarrow 2\,O^{2-};\ 2\,O^{2-} + 4\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O)$$

A questa categoria di ossidasi appartengono anche la laccasi, la catecolasi del complesso fenolasico e l'ascorbicossidasi: tutti e tre questi enzimi contengono rame.

Struttura

Mediante l'uso di detergenti e di sali biliari, preparazioni altamente purificate di c. sono state ottenute da ricercatori giapponesi (Okunuki, Yonetani) e americani (Griffiths e Wharton). Una preparazione di c. ottenuta da cuore bovino e dispersa in Emasol 113 (un detergente anionico) è stata analizzata da AA. giapponesi. Il complesso enzimatico risulta essere un tetramero con p. m. minimo di ca. 128.000 e p. m. totale di ca. 530.000. La titolazione dei gruppi SH fornisce il numero di 7 per mole di eme *a*.

Morrison invece ha separato una preparazione di c., monodispersa con Tween 80, in 2 frazioni: una avente il p. m. di 580.000 e l'altra di 290.000; ambedue le frazioni erano fornite di attività enzimatiche.

In base al rapporto eme/proteina, l'unità più piccola contiene 3 moli di eme per un p.m. di 290.000.

Trattando la preparazione di c. con sodio dodecilsolfato (SDS), al fine di ottenere la disaggregazione in subunità, Morrison riusciva ad ottenere unità monomeriche di p. m. 120.000 e 60.000. Da questi ultimi dati risulterebbe quindi che la forma più semplice di c. può essere vista come un complesso multienzimatico del p. m. di 290.000 costituito da 2 subunità di 120.000 e da 1 di 60.000, contenente 3 moli di eme e 3 atomi di rame. L'unità di p. m. 60.000 conterrebbe il citocromo a_3, mentre le unità di p. m. 120.000 conterrebbero ciascuna il citocromo *a*.

GRANDEZZE MOLECOLARI DELLA CITOCROMOSSIDASI SECONDO MORRISON

Frazioni enzimatiche attive	Peso molecolare	Subunità a°	Subunità tipo
Frazione 1	580.000	4 2	*a* *b*
Frazione 2	290.000	2 1	*a* *b*
Subunità ottenute con SDS:			
Subunità *a*	120.000	—	—
Subunità *b*	60.000	—	—

Digitized by Google

Nella composizione del complicato sistema della c. entrano anche i lipidi. Infatti una preparazione di c. a bassissimo contenuto lipidico (1 mole di fosfolipidi per mole di eme) può venir attivata fino ad ottenere un elevato potere catalitico mediante l'aggiunta combinata di una miscela di lipidi e di un detergente non ionico.

Meccanismo d'azione

È questo l'aspetto meno chiaro dell'intero problema e molti studi sono in corso sull'argomento; vale la pena di notare tuttavia che alcuni dati sono certi. Come è stato detto, l'enzima è un polimero di proteine (lipoproteine) contenenti emi *a* e rame; il grado di polimerizzazione sembra essere uno dei principali fattori che regolano l'espressione dell'attività enzimatica: da alcuni AA. anzi è ammesso un meccanismo allosterico di regolazione. La velocità di interazione del rame con i citocromi sarebbe regolata dalle modificazioni conformazionali delle proteine. Tali modificazioni, frutto dell'accumulo degli equivalenti riducenti provenienti dal citocromo *c*, sono influenzate dai lipidi e dallo stato di ossidoriduzione dei gruppi prostetici dell'eme e del rame contenuti nel complesso. Queste modificazioni conformazionali della parte proteica consistono in una variata orientazione della configurazione peptidica in vicinanza del citocromo *a*, con un contemporaneo aumento dell'entropia (v. TERMODINAMICA) del sistema.

Dalle ricerche sulla c. eseguite da AA. giapponesi e americani sono emersi altri interessantissimi fatti circa il meccanismo d'azione di tale sistema enzimatico.

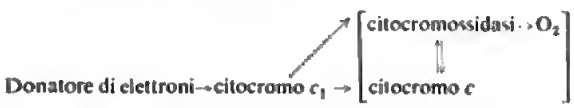
Anzitutto, dagli studi degli AA. giapponesi è apparso che la loro preparazione di c. ridotta si modifica se trattata con ossigeno, ma il nuovo spettro non è identico a quello di una preparazione di c. allo stato ossidato. Ciò suggerì l'ipotesi che essa si ossigeni, come si verifica per l'emoglobina e la mioglobina.

Lo spettro della c. allo stato ossidato si ottiene solo aggiungendo citocromo *c* alla preparazione allo stato ridotto: in tal caso la c. si riossida rapidamente come rivela lo spettro di assorbimento, che non si modifica neanche dopo aggiunta di un ossidante, quale ad es. il ferricianuro. In questo caso il citocromo *c* sembra agire da coenzima (v. COENZIMI) rispetto alla c., che sarebbe quindi il gruppo apoenzimatico di questo complesso enzimatico. Il citocromo c_1 ridotto non viene riossidato dal citocromo *a* se non in presenza di citocromo *c*.

Una prova sperimentale diretta della combinazione c. e citocromo *c* è stata ottenuta sempre dagli AA. giapponesi. Essi hanno preparato un complesso c.-citocromo *c* sonicando il primo in presenza di un eccesso del secondo e quindi purificando il complesso. I due componenti si sono combinati nel rapporto di 1 : 1 e, una volta formatosi, il complesso non veniva dissociato nei suoi componenti né per centrifugazione né per cromatografia.

L'attività catalitica del complesso risultava essere più alta di quella dei componenti.

Il complesso enzimatico della c. può essere quindi schematizzato come segue:



Metodi di saggio dell'attività della citocromossidasi

L'attività della c. può essere determinata usando il metodo spettrofotometrico di Smith. Esso consiste nel misurare spettrofotometricamente la velocità di ossidazione del citocromo *c* ridotto da parte della ossidasi seguendo la diminuzione dell'assorbimento della banda α del citocromo *c* a 550 mμ. L'attività della c. può essere determinata anche misurando il consumo di ossigeno per via manometrica o polarografica.

V. anche: CITOCROMI; ENZIMI; OSSIDORIDUTTASI.

Per la bibliografia, v. CITOCROMI.

BENEDETTO DE BERNARD

CITODIAGNOSTICA

F. *cytodiagnostique*. - I. *cytodiagnosis*; *diagnostic cytology*. - T. *Zytodiagnostik*. - S. *citodiagnóstica*.

SOMMARIO

Definizione (col. 90). - **Generalità** (col. 90). - **Caratteristiche morfologiche della cellula tumorale** (col. 91). - **Principali tecniche di citodiagnostica** (col. 91). - **Applicazioni cliniche** (col. 92): *Citologia degli essudati pleurici e peritoneali*. - *Citologia dei liquidi organici*. - *Citologia polmonare*. - *Citologia della mammella*. - *Citologia gastrica*. - *Citologia pancreatica*. - *Citologia vaginale ed endometriale*. - *Citologia delle vie urinarie*. - *Ricerca delle cellule tumorali nel sangue e nelle vie linfatiche*. - *Citologia dei linfonodi (puntato)*. - *Citologia della cute*. - *Citologia di sedi varie*.

Definizione

La citodiagnostica è una branca dell'istopatologia che studia e interpreta i caratteri morfologici delle cellule normali e patologiche. Suo fine è di distinguere le cellule tumorali da quelle normali, di riconoscere le alterazioni citologiche provocate da virus, agenti fisici (radiazioni) e chimici (antimitotici e altre sostanze chimiche), da carenza di ferro, di ac. folico, di Vit. B_{12}.

Generalità

Si possono fissare due pietre miliari nella storia della citodiagnosi, quella di Leuvenhoeck (1674) scopritore del microscopio, il quale già riconosce leucociti e macrofagi nell'espettorato, e quella di Papanicolaou (1940) che coordina tutta la c.

L'esame citologico ha assunto la sua attuale importanza dopo che si è dimostrata la possibilità di scoprire i cancri uterini sin dal loro inizio, anzi nella loro fase precancerosa, e da quando si è potuto dimostrare che l'applicazione di tale esame a larghe masse di popolazione femminile poteva ridurre la morbilità per cancro del collo dell'utero dal 28 al 14 per 100.000 donne, come si è visto nella Colombia britannica nel corso di 13 anni, e la mortalità da 14 a 6 per 100.000 donne, come è avvenuto nello stato di New York nel corso di 10 anni. Anche l'aspetto economico sembra avere la sua importanza: un cancro cervicale diagnosticato precocemente costa 300 dollari, tardivamente 12.000.

L'esame citologico nella diagnostica oncologica è basato sulla facile sfaldabilità delle cellule tumorali ascritta da Coman (1961) alla loro carenza di calcio, e da altri AA. alla riduzione dei desmosomi. Questa facile sfaldabilità provoca la cosiddetta *tumoral cell loss* o perdita di cellule tumorali, facilitata anche dalla frequente necrosi del tumore legata alla sua scarsa vascolarizzazione, nonostante che questo, raggiunti i 3-5 mm di diametro, tenda a formare un fattore angiogenetico chiamato TAF (p. m. 100.000, costituito per il 75% da proteine e per il 25% da RNA). Con la *tumoral cell loss* si perdono dal 20 al 90% delle cellule tumorali: da ciò la scarsa crescita di alcuni tumori nonostante l'alto indice mitotico.

L'esame citologico può essere eseguito su qualsiasi tessuto, valendosi di materiale normalmente escreto (saliva, espettorato, fluido vaginale, urina etc.) o prelevato da cavità naturali (sierose, gastriche, intestinali, uterine, etc.) o da visceri mediante agobiopsia. Esso può essere effettuato direttamente sulle cellule ottenute con queste varie metodiche, o dopo aver centrifugato il materiale e averlo incluso in paraffina (*esame citoistologico*), o con altri metodi (millipore e nucleopore).

I tessuti sui quali si può applicare l'agobiopsia sono: lin-

Digitized by Google

fonodi, masse tumorali accessibili, fegato, polmoni, reni, pancreas, prostata, ossa, midollo osseo, ghiandole salivari, tiroide, mammella. Si usano aghi lunghi da 2 a 20 cm, questi ultimi per prelievi prostatici o del parametrio. Il diametro degli aghi è di 0,5-0,9 mm (per le ossa 1-2 mm). Per prelievi prostatici si procede ad un'agobiopsia transrettale.

Caratteristiche morfologiche della cellula tumorale

Le cellule tumorali, al microscopio ottico, presentano le seguenti caratteristiche: *a*) aumento volumetrico; *b*) polimorfismo e polidimensionalità per la contemporanea presenza di cellule a diverso numero di cromosomi e con vario grado di differenziazione; *c*) alterazione del rapporto nucleo/citoplasmatico a favore del nucleo che appare anche ipercromico, con cromatina disposta in modo irregolare, a grossi blocchi, e particolarmente fitta vicino alla membrana nucleare; *d*) nucleolo per lo più voluminoso e irregolare.

Tali caratteristiche sono state inserite nella programmazione di macchine citodiagnostiche. È il primo passo verso l'automazione della citologia.

La macchina TICAS (*Taxonomic Intra Cellular Analyzer System*) registra 50 caratteri delle cellule in base ai quali esse si possono distinguere in normali, flogistiche, iperplastiche, carcinomatose. Altre macchine si valgono dell'esame volumetrico delle cellule o dei nuclei previamente isolati, ma non hanno dato risultati validi perchè spesso i nuclei si conglutinano e formano falsi nuclei giganti. Comunque si ammette che il volume di un nucleo tumorale è di 5,45 + 2,18 μ^3, contro i 3,38 + 0,66 μ^3 di un nucleo normale. Altro metodo è quello citofotometrico, che mette in evidenza il contenuto di DNA delle cellule (fissazione in alcol assoluto a —30 °C, successiva sedimentazione, incubazione in ribonucleasi; colorazione con bromuro di etidio per 2 h).

Il citofotometro analizza 100.000 cellule in 3 min. Si dovrebbero considerare maligne le cellule con una quantità di DNA 3 volte superiore al normale. Ma anche qui grava negativamente l'agglutinabilità delle cellule tumorali. Va ricordato anche il *Cytoscreen*, che indica i campi con atipie nucleari da sottoporre poi all'esame del citologo e fornisce anche 14 parametri fra cui densità e numero delle cellule.

Per acquisire abilità diagnostica citologica occorre studiare le zone di sfaldamento del tumore sui preparati istologici, là dove le cellule tumorali appaiono isolate.

Importante nella c. è anche il rilievo della cromatina del sesso, piccola formazione scura di ca. 0,1 μ che si evidenzia nella parte interna della membrana nucleare. La presenza della cromatina del sesso in oltre il 20% delle cellule tumorali in caso di carcinoma endometriale, mammario, ovarico indica una migliore prognosi ed una maggiore sensibilità alla terapia ormonale.

La carenza di Vit. B_{12}, di ac. folico o di ferro determina ingrandimento del nucleo, che appare anche più cromico.

Principali tecniche di citodiagnostica

Le tecniche in uso per l'esame citoistologico, cioè su liquidi centrifugati e inclusi in paraffina, sono quelle della istologia. Per l'*esame citologico* vi sono invece vari tipi di colorazione: Schorr, Harris-Schorr, Giemsa, carminio acetico, acridine-orange, etc. La tecnica più usata è quella di Papanicolaou, che colora il nucleo in scuro e il citoplasma in varie sfumature dal blu al rosso vivo, a seconda del suo contenuto proteico (la cheratina assume un'intensa colorazione rossa).

Per la *colorazione di Papanicolaou* si deve fissare il materiale strisciato sul vetrino in alcol assoluto + etere in parti uguali per almeno 15 min sino a un massimo di 12 giorni. Dopo la fissazione si procede come segue:

a) passaggi in alcol 80%, 70% e 50%, 2 min ciascuno;
b) lavaggio in acqua distillata;
c) 5 min in ematossilina di Harris;
d) lavaggio in acqua corrente;
e) differenziazione in alcol ammoniacale per 30 sec;
f) lavaggio in acqua distillata;
g) passaggi in alcol 80%, 90%, 95%, 2 min ciascuno;
h) 2 min di colorante orange G;
i) lavaggio in alcol 95% (2 volte);
l) 1-2 min nel colorante policromo (Ea 25, o Ea 31, o Ea 36);
m) passaggi in alcol 95% (2 volte), alcol assoluto e xilolo, 2 min ciascuno;
n) montaggio in balsamo del Canadà.

Per classificare le cellule si adotta in genere la classificazione di Papanicolaou.

Classe I : Assenza di cellule anormali o atipiche.
» II : Presenza di cellule anormali ma indiscutibilmente benigne (atipie infiammatorie, irritative o iperplastiche).
» III: Presenza di elementi cellulari sospetti.
» IV: Presenza di cellule neoplastiche, in scarso numero.
» V : Presenza di numerose cellule neoplastiche.

Oggi tuttavia si tende a ridurre la classificazione in: presenza di cellule tumorali, non tumorali o dubbie.

Circa le *tecniche basate sulla fluorescenza*, ricordiamo le due oggi preferite:

1. a) fissazione dello striscio in aria;
   b) colorazione con primolina O per 5 min;
   c) 5 passaggi in acqua distillata;
   d) colorazione con corifosfina HK per 3 min;
   e) 5 passaggi in acqua distillata;
   f) inclusione in olio non fluorescente dopo la disidratazione del preparato.
2. a) fissare in alcol all'80%, 70%, e 50% e in acqua distillata (10 min ciascuno);
   b) immergere in ac. acetico all'1% per 30 sec;
   c) lavare rapidamente in acqua distillata;
   d) lavare in tampone di acetato di Veronal® in soluzione a pH 4,5 per 1 min;
   e) colorare con soluzione allo 0,01% di acridine-orange in tampone di acetato di Veronal® a pH 4,5 per 3 min;
   f) decolorare con tampone di acetato di Veronal® in soluzione a pH 4,5 per 30 sec;
   g) colorazione differenziale con 0,10/*M* di soluzione di cloruro calcico per 1 min;
   h) lavare in tampone di acetato di Veronal® in soluzione a pH 4,5 per 30 sec;
   i) montaggio con 1-2 gtt di soluzione tampone.

La primolina O colora in verde il citoplasma, la corifosfina HK colora in giallo il nucleo; con l'acridine-orange il citoplasma si colora in giallo e il nucleo in verde.

Vanno inoltre ricordati i metodi *millipore* e *nucleopore*: si valgono di una sostanza plastica trasparente con pori di 0,5-5 μ, che trattiene le cellule presenti nel liquido in esame e che funge da vetrino in quanto sulla stessa sostanza plastica le cellule vengono fissate, colorate ed esaminate. Il filtro *nucleopore* è ottenuto bombardando la plastica con uranio. È più fine, più resistente e più trasparente del *millipore*.

Questi due metodi sono sempre meno usati. Si preferisce ad essi quello basato sulla centrifugazione dei liquidi e successiva inclusione in paraffina del sedimento.

Applicazioni cliniche

Citologia degli essudati pleurici e peritoneali

L'indagine non è agevole. Le cellule della sierosa, o mesoteli, sono sensibili a stimoli ormonali e infiammatori e hanno una grande versatilità morfologica. Le cellule mesoteliali delle reazioni pleuriche da infarto polmonare appaiono particolarmente voluminose e possono essere scambiate per cellule neoplastiche.

Digitized by Google

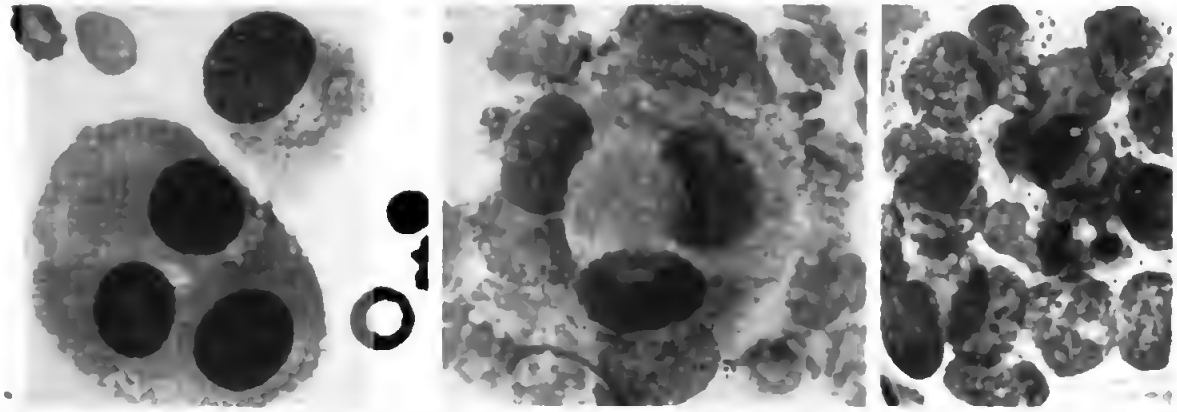


Fig. 1. Tre esempi di cellule mesoteliali. *A sinistra*: aspetto sinciziale delle cellule mesoteliali. *Al centro*: cellule neoplastiche nei versamenti; mostruosità cellulari da endomitosi. *A destra*: cellula mesoteliale gigante plurinucleata con spiccata atipia. (*Da Introzzi*).

Si possono esaminare le cellule su strisci o dopo loro centrifugazione e inclusione in paraffina. Le cellule mesoteliali normalmente misurano 10-20 μ di diametro, presentano vacuoli citoplasmatici, nucleo con membrana molto evidente, cromatina a maglie sottili con rari addensamenti (cromocentri), rari nucleoli. Talora i mesoteli si dispongono in formazioni pseudoghiandolari. In corso di sclerodermia o di amiloidosi e dopo irradiazioni di organi toracici o addominali i nuclei dei mesoteli sono particolarmente ipercromici. Nell'artrite reumatoide si hanno cellule plurinucleate munite di «code» altamente caratteristiche, nel lupus eritematoso si hanno cellule plasmocitosimili. Nel mesotelioma le cellule sono raggruppate e hanno nuclei ipercromici con nucleoli evidenti. Nel fibrosarcoma della pleura le cellule sono fusate, e hanno grosso nucleo ipercromico.

Per i tumori secondari della sierosa valgono i caratteri citologici descritti per i tumori delle varie sedi. Si possono distinguere carcinomi spinocellulari, adenocarcinomi, linfosarcomi, reticolosarcomi. L'attendibilità dell'esame citologico negli essudati varia dal 50% al 95% ed è in relazione soprattutto con l'esperienza del citodiagnosta.

Citologia dei liquidi organici

Nel liquido cerebrospinale si trovano cellule tumorali nel 25% dei tumori primitivi (specie medulloblastoma, sarcoma meningeo e glioblastoma). In caso di tumori secondari il reperto di cellule tumorali è più frequente.

L'esame del liquido sinoviale eccezionalmente dà risultato positivo in casi di sarcoma sinoviale o di osteosarcoma.

L'esame dell'umor vitreo consente talora diagnosi di melanoma e di retinoblastoma.

Citologia polmonare

La possibilità di diagnosticare un cancro polmonare attraverso l'espettorato è stata verificata per la prima volta nel 1821 da Andral, poi da Walste (1843) e da Hamperln (1887) che ottenne positività nel 50% dei casi. Nel 1899 Hermann stabilì i criteri per distinguere gli epiteli normali dai tumorali. Progressi furono compiuti da Dugeon e Wrigley nel 1935, da Wandall nel 1938, da Gowar nel 1943 e infine da Papanicolaou con l'introduzione del *Pap-smear* (o striscio Pap) nel 1956.

Il materiale raccolto può essere strisciato e colorato con il Papanicolaou, oppure può essere fissato in alcol e successivamente in Dubosq-Brazil, che contiene alcol, formalina, ac. picrico e ac. acetico e che ha il vantaggio di coartare il materiale facilitando l'inclusione in paraffina (si parla in tal caso di esame citoistologico).

L'esame dell'espettorato consente di distinguere i vari tipi di cancro polmonare: il cancro spinocellulare (grandi cellule con citoplasma rosso vivo); il cancro indifferenziato (cellule con nuclei scuri a macchia d'inchiostro e citoplasma scarso o nullo); l'adenocarcinoma (cellule a nucleo ampio, nucleolate); il cancro mucoepidermoidale con associazione di cellule spinocellulari e cellule mucoidi; il cancro a cellule giganti plurinucleate; il carcinoma alveolare a cellule piccole ovali; il carcinoide a cellule cilindriche; il cilindroma a cellule ciclindriche mucoidi.

Per ottenere un buon espettorato il paziente deve espellere con forza, meglio al mattino, nel corso di 3 h, con espettorazioni intervallate, il materiale che ristagna nei suoi bronchi direttamente in una boccetta contenente alcol 70%. Per ottenere una maggior quantità di espettorato si può ricorrere a fluidificazione con enzimi triptici che facilitano la fuoruscita del materiale bronchiale, oppure far inalare soluzioni saline calde arricchite di glicole propilenico, o aerosol broncodilatatore con eventuale associazione di tripsina, o soluzioni di N-acetilcisteina che fluidifica il muco. Esiste anche una macchina, il *tussilator*, che favorisce l'espettorazione e il distacco delle cellule tumorali. Può essere utile anche un drenaggio naturale ottenibile con atteggiamenti di postura.

Se si hanno risultati dubbi, si deve ripetere l'esame dell'espettorato per 3 giorni di seguito facendo sempre espettorare sotto sforzo, pregando il paziente di assumere le posizioni più idonee per liberare tutto l'albero bronchiale. Per aumentare la positività dell'espettorato si può anche ricorrere a una modica irradiazione della lesione sospetta (800-1000 rad) per facilitare l'esfoliazione delle cellule e accentuarne l'atipia. In genere l'esame dell'espettorato dà maggior positività rispetto all'esame del broncoaspirato.

Possono risultare positivi i carcinomi periferici più facilmente dei carcinomi ilari perché nei secondi si sovrappone facilmente la suppurazione e l'espettorato contiene in prevalenza leucociti e muco.

Vanno tenuti presenti i cosiddetti *carcinomi bianchi*, cioè positivi all'espettorato e negativi all'esame radiologico del torace. Si tratta a volte di microcarcinomi o di carcinomi *in situ*. Per identificarne la sede bisogna

Digitized by Google

esaminare partitamente il broncoaspirato dei vari bronchi. L'importanza di riconoscere i carcinomi bianchi, cioè non ancora visibili all'esame radiologico, è dimostrata dallo studio di Woolner: 13 casi così diagnosticati e operati sono tutti guariti.

Vanno tenute presenti anche le *alterazioni citologiche da virus*. Il *virus parainfluenzale* provoca la comparsa di inclusi eosinofili intracitoplasmatici e la caduta delle ciglia degli epiteli bronchiali. Il virus *herpes simplex*, *l'adenovirus*, il *citomegolovirus* provocano la comparsa di grosse inclusioni eosinofile intranucleari; il *virus sinciziale* inclusioni citoplasmatiche; il *virus morbilloso* cellule plurinucleate con cariopicnosi e inclusioni citoplasmatiche.

Errori si possono commettere nei riguardi di cellule epitelioidi tubercolari scambiate per adenocarcinomatose (ma le prime hanno nucleo chiaro) e di stati iperdisplastici non infrequenti nei forti fumatori.

Si tenga presente che nel polmone vi sono 47 tipi di cellule, di cui 17 epiteliali (ciliate, mucinose, basali, cromaffini, alveolari tipo I e II, etc.), 9 connettivali (fibroblasti, mastzellen, basofili, macrofagi, etc.), 2 cartilaginee, 1 ossea, 7 vasali, 2 muscolari, 7 nervose, 2 sierose, e che le ghiandole tracheali epiteliali si moltiplicano ogni 30 giorni, le bronchiali ogni 27, le bronchiolari ogni 20, le alveolari ogni 15.

Nelle *indagini di massa*, sulle persone oltre i 50 anni, si ha positività per cancro nello 0,3 ‰ dei non fumatori, nel 2 ‰ dei fumatori e nel 4 ‰ dei forti fumatori. Il fumatore, secondo ricerche di Sirtori e Talamazzi, perde nell'espettorato del mattino 200 milioni di leucociti e 10 milioni di macrofagi. Da segnalare che il DNA delle cellule buccali del forte fumatore aumenta, e torna alla norma con l'astensione dal fumo.

Curioso rilevare che cantanti e suonatori presentano nell'espettorato epiteli in metaplasia piatta (le cellule cilindriche della trachea e dei bronchi perdono le ciglia e fabbricano cheratina) e che chi fa uso di oli medicamentosi può presentare macrofagi lipidici simulanti l'adenocarcinoma. Merita menzione l'errore commesso da Papanicolaou su sé stesso: soffriva di bronchite cronica, si autoesaminò l'espettorato e si autodiagnosticò un cancro polmonare. Il tempo rivelò l'errore e quelle cellule furono chiamate *Pap cells*.

L'esame dell'espettorato (v.) in corso di *metastasi polmonari* risulta positivo solo nel 60% dei casi perché le metastasi si circondano di una barriera connettivale che impedisce il drenaggio delle cellule tumorali nei bronchi. Si rammenti che alcune metastasi polmonari di carcinoma possono raddoppiare nello spazio di 7 giorni.

Oggi si tende a stabilire quale tipo di tumore polmonare determini le sindromi endocrine paraneoplastiche (v. PARANEOPLASTICHE SINDROMI). La presenza di cellule tumorali tonde od ovali di dimensioni uniformi starebbe a indicare carcinomi polmonari che fabbricano ACTH o serotonina. Nell'espettorato si possono anche riconoscere cellule di carcinoide bronchiale, un tumore che dà tachicardia, rossore, ipotensione, e produce idrossitriptofano e istamina (v. CARCINOIDE).

Citologia della mammella

È stato Nathan, nel 1914, il primo a diagnosticare un cancro mammario umano sul secreto mammario. L'esame citologico della mammella si può distinguere in esame citologico di massa ed esame citologico dettato da indicazioni cliniche.

L'esame di massa è praticabile solo in una piccola quota di donne perchè la secrezione mammaria spontanea si verifica nel 40% delle donne che hanno avuto figli, nel 27% delle sterili, nel 25% delle donne in menopausa, nel 56% delle donne in trattamento anticoncezionale, e nel 100% delle donne in *postpartum* sino a 1-2 mesi dal cessato allattamento. Si potrebbe pertanto applicare l'esame di massa solo in puerperio e in *postpartum*, a meno di scoprire sostanze capaci di provocare periodicamente una secrezione mammaria.

Gli esami citologici mammari dettati da indicazioni cliniche sono quelli che si riferiscono:

a) a escoriazione della cute del capezzolo, che spesso corrisponde al carcinoma di Paget (cellule facili a riconoscersi per il loro volume e la loro atipia; è sufficiente praticare un prelievo per apposizione o scarificazione sulla zona eritematosa o ulcerosa del capezzolo);

b) a noduli mammari con secrezione del capezzolo;

c) a secrezioni ematiche: su 154 donne con perdite ematiche del capezzolo, il 18% presentava carcinoma mammario, il 72% papilloma intraduttale.

Va infine ricordato il metodo della *agobiopsia mammario*: esso consente di prelevare cellule da noduli e da cisti e di sottoporle ad esame citologico. L'attendibilità di questo metodo dipende soprattutto dall'abilità di chi deve eseguire l'agobiopsia, abilità che gli consentirà di prelevare il materiale dalla zona clinicamente più sospetta, anche sulla guida dell'esame mammografico.

Citologia gastrica

Il primo a occuparsi di citologia gastrica fu il bolognese Marini nel 1909. Oggi si tende ad effettuare prelievi citologici in visione endoscopica previo spazzolamento della zona sospetta. Si ottengono così positività varianti dal 90 al 94% dei carcinomi gastrici. Con il semplice prelievo del succo gastrico la positività varia dal 70 all'88,6%. I carcinomi della regione cardiale risultano più positivi di quelli antrali.

Citologia pancreatica

Il materiale per l'esame citologico del pancreas viene ottenuto mediante intubazione duodenale e stimolazione della secrezione pancreatica con secretina endovena o instillazioni di HCl al 2% seguite da iniezioni endomuscolari di cloruro di carbamilcolina. La positività dell'esame citologico nel cancro pancreatico è di poco superiore al 50% dei casi.

Citologia vaginale ed endometriale

Il materiale per l'esame viene aspirato dal fornice posteriore con una pipetta di vetro, oppure raschiato con una spatola di Ayre direttamente dalla cervice, o con un'ansa da batteriologia, o con un batuffolo di cotone o una piccola spugna.

Quando l'esame citologico vaginale è rivolto ad una indagine ormonale conviene raccogliere il materiale all'altezza del terzo medio della parete laterale della vagina. Per il prelievo endometriale vi sono vari tipi di cannule.

Il materiale comunque ottenuto viene subito strisciato su vetrino, fissato e colorato (v. sopra: *principali tecniche di citodiagnostica*).

Si distinguono 4 tipi di cellule vaginali normali: basali, parabasali, intermedie e superficiali. Le prime hanno nucleo più scuro, più ampio, e scarso citoplasma basofilo (colorito bluastro); le seconde nucleo meno scuro, meno grande, e citoplasma più ampio, basofilo; le terze hanno citoplasma ampio, nucleo piccolo; le quarte citoplasma ancor più ampio, ora basofilo ora eosinofilo, nucleo più piccolo spesso picnotico. Nella fase follico-

Digitized by Google

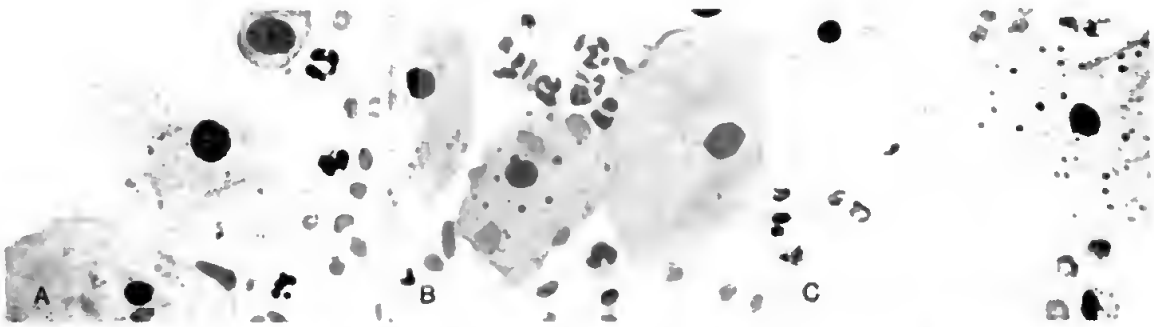


Fig. 2. Vari tipi di cellule dell'epitelio vaginale. *A*) *In alto*: cellula cilindrica (basale interna); *al centro*: cellula spinosa, profonda (parabasale); *in basso*: cellula cariopicnotica. *B*) *A sinistra*: cellula cariopicnotica accartocciata; *al centro*: cellula granulosa; *a destra*: cellula spinosa superficiale o varicosa. *C*) *In alto, a destra*: cellula granulosa; *in alto*, o *sinistra*: cellula cariopicnotica; *in basso*: parte di una cellula corneificata. (*Da Introzzi*).

linica si trovano cellule superficiali a citoplasma ampio acidofilo (colore rosso) e nucleo picnotico (colore giallo); nelle forme iperfollicoliniche si può avere il 100% di acidofilia e di picnosi; si sogliono indicare tali valori con indice acidofilo IA = 100, e indice cariopicnotico IK = 100. Nella fase luteinica le cellule sono sempre di tipo superficiale ma si aggregano spesso in gruppi o *plocards*, presentano bordi ripiegati e l'IA può scendere a 10, e così pure l'IK. Nella fase premestruale si hanno valori intermedi tra la fase follicolinica e quella luteinica, mentre la fase mestruale è caratterizzata da gruppi di cellule superficiali e intermedie oltre che da leucociti, emazie e cellule endometriali.

In *menopauso* si possono avere 6 tipi di reperto citologico: il primo, M1, presenta il 20% di epiteli superficiali con IA di 30-50 e IK di 10-20; l'ultimo, M6, presenta cellule basali e parabasali spesso in cariolisi e carioressi. Quest'ultimo reperto si osserva anche dopo castrazione radiologica o chirurgica.

Il quadro citologico vaginale può essere indicato con il cosiddetto indice di maturazione che è costituito da 3 numeri separati da una barra. Col primo si indica la percentuale di cellule superficiali; con il secondo la percentuale di cellule intermedie; con il terzo quella delle cellule parabasali e basali.

Elenchiamo qui i vari reperti citologici delle varie alterazioni non tumorali, pretumorali e tumorali della cervice:

ectropion: elementi cilindrici della endocervice;

metaplasia piatto: spiccata acidofilia degli epiteli superficiali;

calpite: cellule di vario tipo in rapporto alla natura della flogosi e alla sua entità; nelle forme luetiche e tubercolari si hanno cellule plurinucleate;

colpite da Trichomonos: epiteli con nuclei vescicolosi e cromatina a blocchi;

infezioni virali (herpes, citomegalovirus): inclusioni nucleari;

candidosi: epiteli disposti a raggiera, vacuolati, con alone perinucleare;

leucoplosia: placche di epiteli acidofili privi di nucleo;

base di leucoplasio: epiteli con nucleo irregolare distipico;

mosaico: idem;

base papillare: idem;

carcinoma: cellule atipiche ora acidofile, ora basofile, a seconda del grado di differenziazione del tumore. Per definire la distipia cellulare si usa spesso il termine di discariosi, introdotto da Papanicolaou: indica una cellula a citoplasma acidofilo e a nucleo voluminoso ipercromico immaturo.

L'attendibilità dell'esame citologico vaginale in mani esperte raggiunge il 97%. *Trichomonas* è presente nel 25% dei carcinomi cervicali e nel 10% delle cervici normali; *Condido albicons* al contrario è più frequente nelle cervici normali e rara nel cancro cervicale. Nei casi classificati come classe III di Papanicolaou, la biopsia rivela 1 volta su 4 la presenza di un carcinoma *in situ*. La trasformazione di una classe III in carcinoma può verificarsi nello spazio di 1-14 anni; questo avviene nel 50% dei casi.

Circa la frequenza del carcinoma cervicale negli *esami di massa*, uno *screening* condotto in Giappone su 45.335 donne ha dato 111 carcinomi invasivi (0,26%) e 106 carcinomi *in situ* (0,23%). A Ferrara sono state esaminate 123.000 donne dal 1962 al 1969 e si sono scoperti 183 carcinomi invasivi e 242 carcinomi *in situ*. Nella Colombia Britannica dal 1949 al 1966 sono state esaminate 1.000.000 di donne: lo 0,4% è risultato portatore di cancro; il costo di ogni singolo esame è stato di 1,10 dollari. In Svezia le donne si fanno controllare ogni 4 anni, in Inghilterra ogni 5. A Stoccolma, delle donne invitate a sottoporsi al *Pap-test* solo il 70-80% ha risposto all'appello.

L'esame *citologico endometriale* viene consigliato a tutte le donne in menopausa come esame profilattico, e più

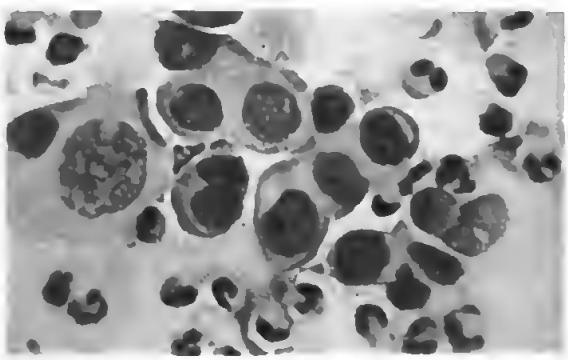


Fig. 3. Epitelioma della *portio* uterina. Nido di cellule neoplastiche; si noti la differente grandezza delle cellule e in particolare dei nuclei, che mostrano un aspetto «granulare» o «spugnoso» e note di ipercromasia. (*Da Introzzi*).

Digitized by Google

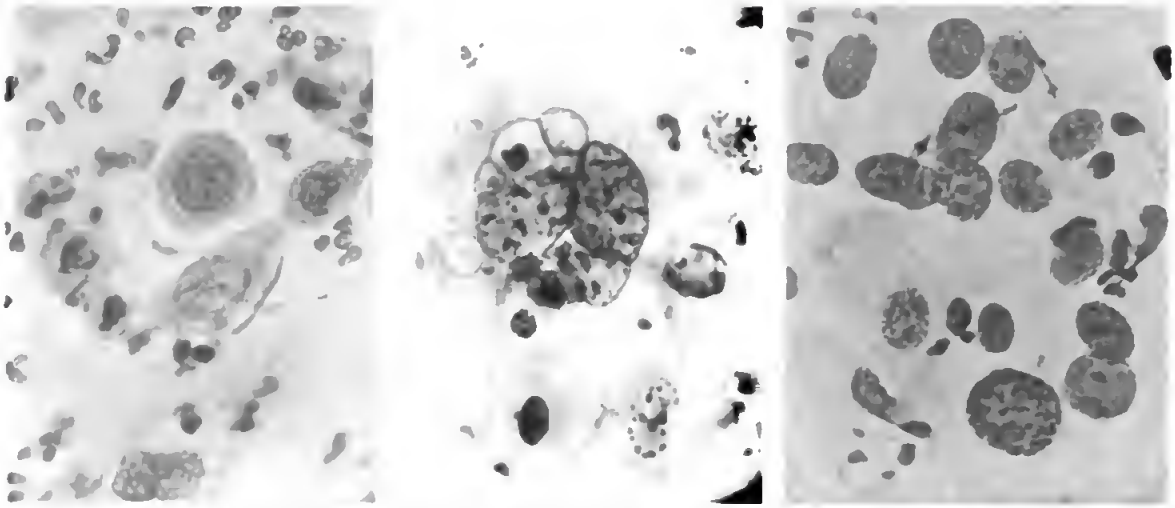


Fig. 4. Aspetti citologici di strisci cervicali nel cancro della *portio*. *A sinistra*: carcinoma preinvasivo della *portio*. Cellule di tipo discariotico. *Al centro*: carcinoma della *portio*; nel preparato si nota al centro un elemento gigante con numerosi inclusi citoplasmatici e nuclei di diversa grandezza (anisocariosi intracellulare); verso destra un nucleo con cromatina addensata a ridosso della membrana nucleare; in basso frammentazione della cromatina nucleare (carioressi). *A destra*: epitelioma della *portio*. Cellule di tipo indifferenziato: si nota in basso nucleo ipercromico con grossi aggregati di cromatina; negli altri nuclei, nucleoli di forma e dimensioni diverse. Colorazione con il metodo di Papanicolaou. (*Osservazione Tortoro*).

specificamente a quelle con emorragie ricorrenti. Quando si repertano in vagina cellule endometriali dopo il 10° giorno dalla mestruazione si deve sospettare un cancro endometriale.

In *gravidanza*, nello striscio vaginale si evidenziano cellule dello strato intermedio con bordi del citoplasma ripiegati e intensamente basofili (cosiddette *cellule navicolari*). Nel I trimestre esse costituiscono il 40% delle cellule presenti in vagina, nel II il 60%, nel III il 70%. Le altre cellule presenti sono di tipo superficiale con — nel periodo iniziale della gravidanza — IA e IK inferiori al 15%, e successivamente più elevati sino a raggiungere il 30%.

In prossimità del parto scompaiono le cellule navicolari e aumentano le cellule superficiali e i loro indici acidofilo e cariopicnotico. Qualsiasi variazione del quadro citologico (aumento di cellule acidofile e di leucociti oltre il 40%) può essere indicativa di una minaccia di aborto.

Sul secreto vaginale si può anche controllare l'effetto degli anticoncezionali e delle terapie ormonali del carcinoma uterino e mammario.

V. anche: UTERO; VAGINA.

Citologia delle vie urinarie

L'esame citologico delle vie urinarie consente di scoprire cellule tumorali provenienti dalla prostata, dalla vescica e dal rene. Le tecniche più usate consistono nel fissare il sedimento urinario secondo Papanicolaou, oppure nell'includerlo in paraffina.

Il riconoscimento delle cellule tumorali nell'urina non è facile perchè le frequenti flogosi acute e croniche delle vie urinarie modificano gli epiteli facendo loro assumere a volte caratteri similtumorali. Comunque la diagnosi che dà maggiore positività è quella riguardante il carcinoma vescicale.

La varietà papilloma si manifesta con cellule cilindriche o tonde scarsamente atipiche, mentre i cancri cosiddetti di transizione di 1°, 2°, 3° grado manifestano una progrediente atipia.

Vi sono anche carcinomi spinocellulari che insorgono dopo infestazione da *Bilharzia* o a seguito di flogosi croniche calcolotiche. A volte i carcinomi vescicali vengono scoperti nella loro fase di cancro *in situ*, soprattutto nelle persone esposte a benzidina e ad aminonaftoli impiegati nelle industrie dei coloranti e della gomma. Nella diagnosi di carcinoma vescicale bisogna stare accorti alle alterazioni da raggi (donne irradiate per carcinoma uterino od ovarico) e da antimitotici, specialmente da ciclofosfamide. Va tenuto presente che alcuni carcinomi vescicali nascono in seno a diverticoli e sfuggono all'esame endoscopico.

Quanto ai carcinomi renali e prostatici, i primi si riconoscono abbastanza agevolmente quando sono di tipo ipernefroide, i secondi si diagnosticano con maggior facilità quando si procede a massaggio prostatico. Si riesce anche a valutare l'effetto delle terapie con estrogeni (le cellule tumorali assumono citoplasma acidofilo e il nucleo diventa picnotico).

Va poi ricordato che:

a) l'urina è ipertonica e spesso le cellule presenti nelle urine mostrano alterazioni degenerative (nuclei vacuolati);

b) l'urotropina esercita un effetto disepitelizzante sulla mucosa vescicale determinando la comparsa di cellule voluminose che fagocitano le emazie;

c) per ottenere una maggiore quantità di cellule da esaminare si consiglia l'abbondante assunzione di acqua, la somministrazione di diuretici e anche di urotropina e aspirina.

L'attendibilità della citodiagnosi per i tumori vescicali è di ca. l'85%, per i tumori prostatici del 75% e per i carcinomi renali del 65%.

Ricerca delle cellule tumorali nel sangue e nelle vie linfatiche

Si ammette che già nei tumori a medio sviluppo (1-2 cm di diametro) l'invasione delle vene si presenti nel 10% dei casi, e si conosce sin dal 1869, per opera di T. R. Ashworth, che le cellule tumorali possono essere reperite nel *sangue*. Ma il primo studio concreto in argomento è

Digitized by Google

opera di H. C. Engell (1955) il quale trova cellule tumorali nel sangue del 50% di cancerosi inoperabili e nell'8% degli operabili. Ma la sopravvivenza dei malati non sembra aver rapporto con la presenza o meno delle cellule tumorali nel sangue. La possibilità di scambiare megacariociti, istiociti, endoteli, cellule di Türk con cellule tumorali rende precario il risultato di questo esame, donde le grandi differenze tra le cifre riportate dai vari AA. (alcuni hanno visto cellule tumorali nel 95% dei tumori maligni, altri nell'1%).

Utile può essere anche la ricerca di cellule tumorali nel *midollo osseo*.

La presenza di cellule tumorali nel *dotto toracico* è stata osservata nel 16% dei tumori addominali. All'autopsia si trovano a volte nidi di cellule neoplastiche nelle valvole del dotto toracico. Ivi possono persistere per anni in una sorta di ibernazione e dare poi metastasi (una metastasi di carcinoma mammario è comparsa 45 anni dopo l'asportazione del tumore primitivo).

Citologia dei linfonodi (puntato)

Ward nel 1914 sottolineò la possibilità dell'esame citologico per la diagnosi dei linfomi. Josephson nel 1916 suggerì l'istologia dell'aspirato linfonodale, ma solo Pavlovsky nel 1943 diede concretezza a questo esame. Morrison e coll. nel 1952 sottolineano gli ottimi risultati ottenuti con la citologia linfonodale in casi di morbo di di Hodgkin (83% di esattezza), linfosarcoma (80%), mononucleosi infettiva (100%), linfadenite (90%), metastasi tumorali (100%), leucemia linfatica (100%). Occorre una grande specializzazione per raggiungere questi risultati. Nelle mani di altri AA. l'esattezza diagnostica globale per le varie affezioni non supera il 60-70%.

Nelle linfoghiandole si trovano vari tipi di cellule: reticolari, endoteliali, stromali, linfoblasti, grossi linfociti, plasmacellule, macrofagi, piccoli linfociti, oltre a tutti gli elementi patologici dei vari processi morbosi.

Citologia della cute

La citodiagnosi può esser condotta anche su alterazioni cutanee per dirimere, ad es., un dubbio diagnostico fra un nevo, un melanoblastoma e un basalioma. Il nevo presenta cellule fusate, con granuli di melanina nel citoplasma. Il melanoblastoma presenta cellule stellari con varie propaggini, oppure tonde o fusate con nuclei ipercromici molto atipici, citoplasma più o meno carico di grossi granuli di melanina. Il basalioma appare costituito da nidi di cellule uniformi a scarso citoplasma.

Citologia di sedi varie

Altre sedi da cui si può ottenere materiale per l'esame citologico sono: la cavità orale, le tonsille, la faringe, il retto e il sigma. Importante il prelievo nel nasofaringe, sede a volte di cancri piccoli, obsoleti, che danno precoci metastasi ai linfonodi laterocervicali.

Ci si domanda se la presenza di un tumore nell'organismo possa determinare alterazioni specifiche nei vari tessuti, tali quindi da indurre ad una diagnosi indiretta di tumore. Un tentativo è stato fatto da Nieburgs (1959). Egli ha descritto un MAC I e un MAC II (*Malignancy Associated Changes*) che sarebbero appunto le caratteristiche morfologiche che le cellule dell'organismo assumono quando è presente un tumore in qualsivoglia tessuto.

Il MAC I è caratterizzato da nuclei con aree circolari pallide separate da tralci di cromatina pallida; il MAC II da nuclei con cromocentri di varie dimensioni e bande scure. Si tratta di alterazioni non da tutti accolte nella loro specificità.

Bibliografia

Boddington M. M., Spriggs A. I. *et al.*, *J. Clin. Path.*, 1971, 2, 95.
Cristopherson W. M., *Med. Hyg.*, 1972, **1010**, 710.
Engell H. C., *Acta Chir. Scand.*, 1955, suppl. 201, 1.
Fischermann K., Bech I. *et al.*, *Acta Chir. Scand.*, 1969, **135**, 403.
Grunze H., *Klinische Zytologie der Thorax Krankheiten*, 1955, Enke, Stuttgart.
Heller C., Hoyt V., *Acta Cytol.*, 1971, **15**, 384.
Kelley S., McGarry T., *Acta Cytol.*, 1971, **15**, 357.
Koss L. G., *Diagnostic Cytology*, 1972, 2 ed., Lippincott, Philadelphia.
Liavag I., Marcussen J., Serck-Hanssen A., *Acta Chir. Scand.*, 1971, **137**, 682.
Montalvo Ruiz L., *Citologia vaginal, endocervical y endometrial, hormonal y maligna*, 1964, Editorial Científico Médica, Barcelona.
Nahib Z. M., Stewart Y. A. *et al.*, *Acta Cytal.*, 1968, **12**, 162.
Reagan J. W., Ng A. B. P., *Med. Hyg.*, 1972, **1010**, 713.
Schoonees R., Gamarra M. G. *et al.*, *J. Urol.*, 1971, **106**, 693.
Sirtori C., Morano E., *El cancer de útero*, 1969, 3 ed., Editorial Científico Médica, Barcelona.
Spriggs A. I., Boddington M. M., *The Cytology of Effusion and of Cerebrospinal Fluid*, 1968, Heinemann, London.
Vilardell F., Cabré-Fiol V., *Actualités hépato-gastroent.*, 1969, **5**, 308.

CARLO SIRTORI

CITOGENETICA

F. *cytogénétique*. - I. *cytogenetics*. - T. *Zytogenetik*. - S. *citogenética*.

La citogenetica è una scienza derivata dalla fusione di due branche, ciascuna provvista di una propria dignità: la citologia e la genetica (v.).

Si tratta perciò di una scienza « ibrida » che ha trovato tuttavia la sua ragion d'essere allorchè si è scoperto che il materiale ereditario di un organismo era organizzato e ordinato sotto forma di cromosomi. Originatasi intorno alla fine dell'800 e i primi del '900, quando i progressi della citologia (Flemming-Strasburger) illustrarono e diedero significato ai processi mitotici e meiotici, mentre venivano riscoperti i principi di Mendel (Correns, Tschermak, De Vries [1900]), la c. trova il suo inizio ufficiale con l'ipotesi cromosomica dell'ereditarietà proposta da Sutton-Boveri nel 1902-1903. Si deve però attendere sino al 1910-1913 perché la teoria venga provata inoppugnabilmente dai lavori di Morgan e coll. su *Drosophila* e sino al 1919 perché essa trovi la sua espressione definitiva nell'opera di Morgan « La base fisica dell'ereditarietà ». Accertato così che i fattori ereditari di Mendel erano disposti ordinatamente lungo i cromosomi, la c. si è occupata principalmente di studiare tutti quei fenomeni che avevano un'attinenza con il materiale ereditario e la struttura cromosomica. Dalle ricerche sui meccanismi che sono alla base dei fenomeni di ricombinazione tra i geni (*crossing over*) a quelle sulle anomalie mitotiche e meiotiche con ripercussioni genetiche, a quelle sull'importanza per l'individuo e la specie delle aberrazioni cromosomiche, la c. ha apportato notevoli contributi per chiarire i rapporti tra strutture cromosomiche e fenomeni ereditari.

Lo studio comparato della morfologia cromosomica e dei cariotipi, in diverse specie e generi affini, è stato inoltre utilizzato per la soluzione di problemi tassonomici e microevolutivi: la struttura e il numero dei cromosomi possono infatti fornire preziose indicazioni per la ricostruzione dei processi che hanno condotto alla formazione delle specie attuali.

Più recentemente la c. si è servita di tutte le nuove metodiche sperimentali per spingere ancora più avanti l'indagine sulla struttura del materiale ereditario. Le tecniche della microscopia elettronica, dell'autoradiografia, delle ibridazioni molecolari tra DNA e RNA,

Digitized by Google

della microspettroscopia fotometrica, delle colture *in vitro* sono ormai diventate di uso comune per molti citogenetisti.

La c. umana, che si occupa in particolare delle basi morfologiche dei fenomeni ereditari della specie umana, ha avuto negli ultimi 15 anni un notevole impulso e sviluppo. Perfezionate le metodiche per lo studio del cariotipo umano, la c. umana ha contribuito a chiarire numerosi interrogativi sui meccanismi di trasmissione ereditaria normali e anormali nell'uomo. La c. medica, utilizzando le più recenti tecniche per l'analisi del cariotipo (v.) umano, ha potuto così correlare numerose sindromi a carattere sporadico o familiare con la presenza di anomalie numeriche o strutturali a carico dei cromosomi. Queste anomalie sono state studiate e messe in relazione, come frequenza alla nascita e negli individui adulti della popolazione, con particolari mutageni ambientali di natura chimica e fisica. È stata studiata inoltre, e gli studi continuano attivi in questo settore, la correlazione tra aberrazioni strutturali e numeriche nei cromosomi umani e aborti spontanei.

Numerose, e tuttora attive, le ricerche sui rapporti tra i cromosomi e diversi tipi di tumore nell'uomo: ad es. nella forma adulta della leucemia mieloide cronica i pazienti con alta frequenza presentano nelle loro cellule (e in particolare in quelle del midollo osseo) un piccolo extracromosoma detto Philadelphia (Ph^1) derivato da una delezione del cromosoma 22. È stata anche accertata, negli affetti da trisomia 21, una spiccata predisposizione a sviluppare forme di leucemia acuta (da 3 a 15 volte più frequente nei bambini mongoloidi che nei controlli normali). Numerose altre alterazioni nella forma e nel numero dei cromosomi sono state descritte in cellule derivate da tumori, ma si discute ancora se queste anomalie siano correlate all'insorgenza del tumore o siano invece il risultato della proliferazione cellulare abnorme. Di grande attualità le ricerche e i risultati sui rapporti tra virus e cromosomi e sulla capacità di alcuni virus (ad es. l'SV40) di trasformare cellule normali coltivate *in vitro* in cellule di tipo tumorale con frequenti e caratteristiche alterazioni cromosomiche. Anche il virus del sarcoma di Roux in linfociti umani è in grado di indurre un'alta percentuale di rotture cromosomiche: alla luce dell'importanza che i virus stanno assumendo negli studi sulla genesi dei tumori, queste osservazioni assumono un notevole interesse.

In questi ultimi anni si è anche tentato di correlare la presenza di particolari anomalie del cariotipo (ad es. in individui con 47 cromosomi, con eterocromosomi XYY) con disturbi della personalità caratterizzati da condotta aggressiva. Alle prime indicazioni (piuttosto poco valide perché ottenute su campioni limitati) sull'esistenza di una base cromosomica del comportamento criminale, si sono sostituite oggi più responsabili affermazioni sull'impossibilità, alla luce dei più numerosi dati raccolti, di convalidare una simile teoria, molto pericolosa per le sue possibili conseguenze di carattere sociopolitico.

Nel campo invece della c. sperimentale, la possibilità di ottenere ibridi *in vitro*, per effetto di fusioni controllate tra cellule umane e di altri mammiferi, ha costituito un prezioso ritrovamento metodologico per poter procedere alla localizzazione di numerosi geni sui vari cromosomi dell'uomo.

Bibliografia

Bartalos M., Baramki T. A., *Medical Cytogenetics*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
Court Brown W. M., *Human Population Cytogenetics*, 1967, North Holland, Amsterdam.
Hamerton J. L., *Human Cytogenetics*, 1971, Academic Press, New York.
Swanson C. P., *Cytology and Cytogenetics*, 1957, Prentice Hall, Englewood Cliff.

BENEDETTO NICOLETTI

CITOLISI: v. AUTOLISI (II, 1609).

CITOLOGIA: v. CELLULA (III, 1305); COLORAZIONE; ISTOLOGIA; ISTOCHIMICA; ISTOFISICA.

CITOMEGALICA MALATTIA

Sin.: malattia da virus a corpi inclusi. - F. *maladie des inclusions cytomégaliques*. - I. *cytomegalic inclusion disease*. - T. *zytomegalisches Syndrom*. - S. *enfermedad de inclusiones citomegálicas*.

Premessa

La malattia citomegalica è una forma morbosa ad etiologia virale, nota fin dai primi anni del secolo (Ribbert; Jesionek-Kiolemenogulo, 1904), che va assumendo particolare importanza in quanto determinata da un virus largamente distribuito in tutto il mondo ed anche tra gli animali. Le manifestazioni cliniche tuttavia non sono molto frequenti; ne risultano colpiti prevalentemente i neonati e i lattanti, in minor misura gli adulti, e la loro comparsa risulta per lo più condizionata da particolari circostanze. Il reperto caratteristico è dato dalla trasformazione di cellule parenchimali di vari organi in elementi giganteschi con citoplasma ricco di granuli e grosso nucleo globoso ad occhio di uccello, con aspetti che simulano un'infestione protozoaria.

Etiopatogenesi

Cole e Kuttner (1926) per primi isolarono un virus filtrabile dalle ghiandole salivari sottomandibolari di cavie, nelle quali erano state osservate grosse cellule a corpi inclusi, con caratteri sovrapponibili a quelli delle cellule proprie della m. c. La coltivazione del virus dalle ghiandole salivari, da prodotti di escrezione o secrezione dell'uomo è riuscita soltanto molto più tardi (Smith, 1956; Rowe e coll., Weller e coll., 1957) su colture *in vitro* di tessuti umani. I ceppi dell'agente causale della m. c. sono strettamente specifici per ogni specie e ciò giustifica il lungo periodo di tempo intercorso tra l'isolamento del virus dei roditori e quello dell'uomo. Il *citomegalovirus* o virus delle ghiandole salivari appartiene, come quello della varicella, al gruppo del virus erpetico (v. HERPES VIRUS). Si tratta di virus a DNA che attaccano il DNA nucleare; le particelle virali sono sintetizzate principalmente nel nucleo della cellula infettata. Il rivestimento virale trae origine dalla membrana nucleare interna. Occorrono da 1000 a 10.000 particelle virali per ottenere un'unità infettante. L'*isolamento* del virus si effettua dalla saliva, dall'urina o da prelievi di organi affetti, inoculando colture di fibroblasti umani; il periodo d'incubazione e quello di riproduzione sono lunghi, per cui occorrono passaggi seriati prima che si raggiungano titoli sufficienti per i test sierologici.

Il virus contiene alcuni *antigeni* che provocano formazione di anticorpi sia fissanti il complemento sia neutralizzanti.

La *trasmissione* avviene: per *via placentare*, durante la vita intrauterina; per *contatto*, nelle forme acquisite, come è indirettamente dimostrato dall'alta incidenza di individui sierologicamente positivi tra coloro che vivono quotidianamente in comunità (brefotrofi, collegi, etc.); o per *inoculazione*.

La *frequenza* del reperto occasionale di cellule con corpi inclusi nelle ghiandole salivari di neonati deceduti per varie cause (dal 7,5% [Parenti] sino al 18% [Vortel] e persino al 22% secondo Farber-Wolbach) concorda con i risultati di sistematiche ricerche con test immunologici e di isolamento del virus da vari liquidi organici in diverse epoche della vita ed in varie condizioni fisiopatologiche. Stern (1968) ha isolato il citomegalovirus da secreti di ca. il 10% di bimbi nell'età dai 6 mesi ai 4 anni. Il virus è frequente altresì in donne gra-

Digitized by Google

vide; numerosi i portatori sani tra cui donatori di sangue (Diosi, Starr), tanto da ritenersi il virus endemico in alcune popolazioni.

Al contrario l'attivazione e l'*apparenza clinica* della virosi sono relativamente rare e condizionate da numerosi fattori, primi tra i quali quelli gravemente debilitanti in genere o in particolare producenti compromissione dello stato immunitario, tanto che il virus citomegalico è stato più volte definito « opportunista ». Ciò è attribuito da parte di alcuni AA. alla proprietà della latenza. A questo proposito valgono le osservazioni di m. c. in adulti portatori di emolinfopatie proliferative o sottoposti ad interventi chirurgici complessi. In questi casi la malattia potrebbe essere dovuta ad infezione primaria, per diretta introduzione dall'esterno, ma anche a virulentazione del virus, ospite frequente delle ghiandole salivari, o almeno al passaggio dallo stato di latenza a quello della generalizzazione. L'aumento del rischio di insorgenza della malattia dopo ripetute o abbondanti trasfusioni, come ad es. nella chirurgia a cuore aperto, depone per un'inoculazione dall'esterno; mentre l'insorgere della malattia dopo trapianti di organo, in corso di terapia immunodepressiva o soppressiva o negli ustionati (Nash), è più indicativo del passaggio da una forma d'infezione subclinica ad una malattia conclamata.

La fase di latenza oltre che nelle ghiandole salivari si svolge nel tessuto linforeticolare ed emopoietico (Diosi); la virulentazione è particolarmente correlata alla patologia di questi sistemi, mentre è rara in corso di carcinomi anche cachettizzanti.

Anatomia patologica

Il reperto macroscopico è molto modesto e limitato ad un quadro di congestione e di patosi viscerale, con frequenti petecchie emorragiche sottosierose, nonché lesioni di singoli organi a carattere flogistico acuto, come broncopolmoniti, epatiti, encefaliti, etc.

Soltanto l'esame istologico fornisce reperti patognomonici, costituiti dalla trasformazione in elementi giganteschi con inclusioni intranucleari e citoplasmatiche delle cellule parenchimali dei vari organi, soprattutto del rene, polmone, fegato, pancreas, encefalo, oltreché, ovviamente, delle ghiandole salivari. Più raramente risultano colpiti la mucosa intestinale, il miocardio, le surrenali, la cute, le gonadi, il timo, ma si può affermare che sono state descritte localizzazioni in ogni organo o tessuto anche stromale. Le cellule infette possono raggiungere e oltrepassare i 60 μ di diametro e mostrano un citoplasma ricco di fini granuli paS-positivi prevalentemente addensati verso la periferia o, comunque, in prossimità della membrana cellulare e più rarefatti in sede perinucleare. Il nucleo, del diametro di 10 μ, è lievemente eccentrico ed è costituito, procedendo dall'esterno verso l'interno, da una membrana cromatinica, da fini corpuscoli granulari, da una zona chiara e da un corpo centrale che risponde positivamente ai metodi per l'evidenziazione degli acidi nucleici, molto ricco di particelle virali. Il microscopio elettronico ha dimostrato che le particelle virali sono polimorfe e subiscono una progressiva maturazione nel passaggio dal nucleo al citoplasma. Il virus è costituito da corpi globosi od ovalari del diametro di 75-95 mμ, con centro denso intorno al quale si possono trovare una o due membrane; nel citoplasma si verificano aggregazioni che si dispongono in prossimità dell'apparato di Golgi o che sono contenute in vescicole lisosomali (McGavran-Smith; Ruebner e coll.; Middelkamp e coll.; Donnellan e coll.). Vi sono anche frequenti immagini striate filamentose o tubulari e cristalli a « lattice ».

La percentuale delle cellule trasformate dall'infezione virale è molto varia da caso a caso e nei diversi organi e tessuti. Gli elementi sono per lo più isolati, sporgono nelle strutture canalicolari o cavitarie e si accompagnano a fenomeni regressivi banali degli elementi circostanti; ma si possono avere anche raggruppamenti di cellule megaliche e alterazioni di accompagnamento diverse, quali reazioni flogistiche interstiziali, frequenti nel polmone e nel fegato, fenomeni necrobiotici, emorragie, fini deposizioni calcaree (cervello, surrenali).

Quadri clinici

Si distinguono tre forme pediatriche, mentre a parte si possono considerare le forme dell'adulto. Si conoscono

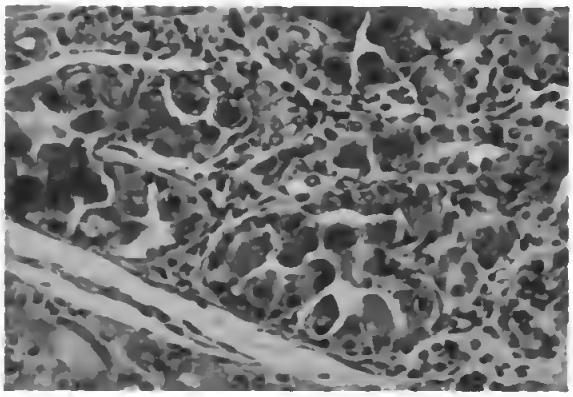


Fig. 1. Parenchima renale in cui si notano numerose cellule notevolmente aumentate di volume con inclusioni intranucleari. Ematossilina-eosina. 200 ×. (*Da M. G. Smith*).

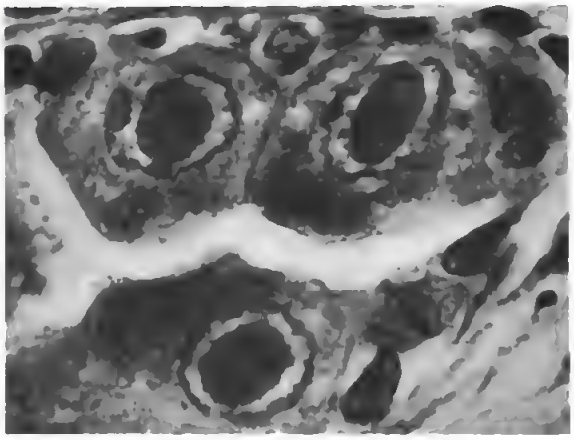


Fig. 2. Inclusioni citomegaliche in cellule di un tubulo renale: i nuclei sono ingranditi e il citoplasma è aumentato a causa della inclusione intranucleare caratteristica. L'inclusione è circondata da un alone chiaro. Il diametro risulta di ca. 40 μ. Ematossilina-eosina. 2000 ×. (*Da M. G. Smith*).

quadri generali puri, forme generalizzate in concomitanza con altre malattie e forme localizzate ad uno o più organi o apparati.

Nei *neonati*, sia a termine di gravidanza che immaturi, la m. c. si presenta per lo più generalizzata con quadri di estrema gravità, rapidamente mortali. Già poche ore dopo la nascita insorgono segni di sofferenza grave, febbre, tachicardia e cianosi, dispnea con tosse, ittero precoce, sindromi emorragiche con petecchie cutanee, ematemesi, ematuria, anemia di tipo emolitico; vi è epatosplenomegalia.

Il reperto ematologico evidenzia un'anemia normomacrocitica con resistenze globulari diminuite, frequentissima eritroblastemia di discreta entità; leucocitosi con linfocitosi; trombocitopenia persistente. Le prove emogeniche mostrano allungamento dei tempi di stillicidio di coagulazione e di protrombina. La bilirubinemia, sia diretta che indiretta, è alta; le proteine sieriche sono diminuite e qualche volta si modifica il rapporto albumine/globuline; i test di funzionalità epatica possono risultare positivi. Nelle urine vi sono frequente proteinuria di media

Digitized by Google

entità, pigmenti biliari e, nel sedimento, si può trovare qualche elemento citomegalico.

L'esame radiografico del torace può mostrare quadri vari di interessamento polmonitico a focolaio o interstiziale diffuso; quello del cranio può mettere in evidenza piccole calcificazioni disseminate preferibilmente lungo la parete dei ventricoli laterali.

Nei *lattanti* e nella *prima infanzia* prevalgono di gran lunga i sintomi a carico di un apparato o di un organo per una certa tendenza alla localizzazione, con quadri di tipo tossinfettivo; con il progredire dell'età del soggetto, accade con sempre maggior frequenza che la sindrome insorga in concomitanza con altre malattie ben definite o durante la convalescenza di esse. Si distinguono in ordine decrescente d'importanza: forme respiratorie per lo più broncopneumoniche o interstiziali diffuse con dispnea, tosse, cianosi; forme nervose a carattere encefalitico, meningitico, idrocefalico, microcefalico, con o senza convulsioni; una forma gastrointestinale con diarrea, vomito, turbe dell'assorbimento dei grassi; forme epatobiliari; quadri emopatici a tipo di mononucleosi infettiva.

Nell'*adulto* la m. c. viene descritta con incidenza sempre maggiore, senza una definitiva sintomatologia propria, ma come reperto aggravante sindromi postrasfusionali, interventi traumatizzanti, trapianti e stati di immunodepressione, gravi affezioni polmonari, specie micosiche, o gastroenteriche, uremia cronica ed emopatie sistemiche, specie linforeticolari maligne (Hamperl).

Diagnosi

Perché la diagnosi venga posta con certezza occorre l'ausilio di tecniche di laboratorio. Con i *metodi citologici* si mettono in evidenza le caratteristiche cellule nel sedimento urinario o nel sedimento del liquor cefalorachidiano, nel liquido di lavaggio faringeo o bronchiale o nel succo gastrico; con la biopsia transcutanea epatica, renale o polmonare si possono ugualmente ottenere reperti significativi. Ulteriori possibilità diagnostiche sono fornite dall'*isolamento del virus* dall'urina o dalla saliva, dal muco cervicale, da leucociti circolanti o da frustoli di prelievi bioptici. I *test sierologici* di fissazione del complemento o la determinazione degli anticorpi neutralizzanti, nonché le tecniche di immunofluorescenza applicata, possono completare le conoscenze sullo stato immunitario del soggetto.

Associazioni morbose

Non è rara la concomitanza di *alterazioni su base malformativa* o congenita, quali la fibrosi cistica del pancreas (*mucoviscidosi*), le cardiopatie, la microencefalia, l'ipoplasia intestinale. Abbastanza frequenti sono pure le associazioni con la *polmonite interstiziale* da *Pneumocystis carinii*, la *toxoplasmosi*, la *pertosse*; i rapporti tra queste diverse malattie e la m. c. vengono per lo più intesi nel senso che esse facilitano la diffusione generale del virus già presente nelle ghiandole salivari del soggetto. Sono state descritte anche associazioni con la *malattia emolitica del neonato*, ma più spesso l'emolisi e la conseguente eritroblastosi che si riscontrano nei soggetti affetti da m. c. sono determinate dalla formazione di autoanticorpi (Zuelzer-Mastrangelo).

Terapia

È essenzialmente sintomatica e si basa sulla somministrazione di vitamine C, K, PP, di antibiotici (a scopo profilattico), cortisonici e soprattutto di trasfusioni generose. L'uso di γ-globuline e di lisozima non ha dato risultati apprezzabili. Alcuni soggetti affetti da m. c. generalizzata sono sopravvissuti con l'ausilio della terapia cortisonica o con prednisolone e ACTH. In tali casi sono soprattutto temibili i postumi a carico del sistema nervoso. Gli impieghi dell'interferone o di chemioterapici quale la deossifluorouridina, per ora sul piano sperimentale, attendono ancora conferma. Un'azione profilattica è stata invocata mediante il *dépistage* delle gestanti portatrici del virus.

Bibliografia

Dina M. A., Alberti R., *Recenti Progr. Med.*, 1955, **18**, 57.
Diosi P. *et al.*, *Lancet*, 1967, **7525**, 1063.
Diosi P., *Brit. J. Med.*, 1969, **4**, 660.
Donnellan W. L. *et al.*, *Arch. Path. (Chicago)*, 1966, **82**, 336.
Middelkamp J. N. *et al.*, *J. Ultrastruct. Res.*, 1967, **18**, 85.
Midulla M. *et al.*, *Riv. Clin. Pediat.*, 1968, **81**, 922.
Seifert G., *Pathologie und Klinik der Cytomegalie*, 1957, Thieme, Leipzig.
Sobell J. D. *et al.*, *S. Afr. Med. J.*, 1969, **43**, 1020.

MARIO ALBERTO DINA

CITOPLASMA: V. CELLULA (III, 1351).

CITOSINA: V. PIRIMIDINE.

CITOSTATICHE SOSTANZE: V. ALCHILANTI AGENTI (I, 1031); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTIMITOTICI (II, 344); TUMORI.

CITOTETTONICA: V. CERVELLO (III, 1680).

CITOTOSSICI SIERI

F. *sèrums cytotoxiques.* - I. *cytotoxic sera.* - T. *zytotoxische Sera.* - S. *sueros citotóxicos.*

Dopo la scoperta del potere antibatterico del siero venne osservato che questo possiede anche una certa aggressività per le cellule. E quando fu possibile ottenere artificialmente dei sieri ad esaltata specificità e potenza antibatterica, si tentò anche di esaltare la potenza e la specificità dell'attività anticellulare.

Nel 1898 Bordet, avendo ripetutamente iniettato emazie lavate di cavia nel coniglio, ottenne da quest'ultimo un siero che, inoculato anche in piccola quantità ad una cavia normale, ne determinava la morte con il quadro di una grave emolisi. Anche *in vitro* una traccia di questo siero, aggiunta a sangue fresco di cavia, vi determinava in breve tempo l'emolisi di tutti i globuli rossi (v. EMOLISI; COMPLEMENTO). Un tale potere anticellulare venne designato come *citotossico*. Esso si dimostrò dovuto ad elementi del siero, aventi i caratteri di anticorpi, che ricevettero la denominazione di *citotossine*.

Non appena Bordet ebbe dato comunicazione del suo siero citotossico antiemazie, vari ricercatori di quel tempo, con tecnica analoga, si diedero a preparare altri s. c., più o meno specificamente diretti contro i più svariati tipi di cellule, tessuti ed organi.

Metchnikoff, nel 1899, preparò un siero leucotossico inoculando animali sieroproduttori con una poltiglia di organi linfoidi (linfoghiandole e milza) prelevati da animali di specie eterologa. Egli stesso e, più tardi, Landsteiner prepararono un siero spermocitotossico con una tecnica basata sugli stessi principi. S. c. furono pure preparati contro cellule epiteliali (Dungern) e contro le piastrine del sangue (Marino *et al.*).

Dopo i primi risultati, altri ricercatori tentarono con successo di produrre antisieri, non più diretti contro un determinato tipo di cellule, ma contro le diverse varietà cellulari appartenenti ad un determinato tessuto od organo. Questi sieri furono perciò detti anche *organotossici*.

Digitized by Google

Fu Lindemann, nel 1900, che per primo ottenne un siero nefrotossico inoculando ripetutamente una sospensione di tessuto renale di coniglio nella cavia. Il siero della cavia così trattata, alla dose di 1-2 ml, determinava nel coniglio intensa albuminuria entro poche ore dall'iniezione e la morte dell'animale per uremia entro 4-5 giorni.

Con tecnica simile Delezenne, nello stesso periodo, preparò un siero epatotossico che, nell'animale di specie opportuna, dava luogo a sintomi d'insufficienza epatica con perdita di leucina, tirosina e zucchero nelle urine, nonché a lesioni necrotiche e degenerazione grassa del parenchima epatico.

Surmont, nel 1901, preparò un siero antipancreas che dimostrava *in vitro* potere antitriptico. Più tardi Demeyer, con un siero simile, depurato mediante assorbimento degli anticorpi meno specifici, riuscì a determinare nel cane un diabete di lunghissima durata.

Frattanto alcuni ricercatori avevano potuto accertare che s. c., somministrati in dosi piccolissime, avevano la capacità di stimolare proprio quelle cellule verso le quali era diretto l'effetto tossico del siero. Appunto basandosi su questa conoscenza Bogomoletz, intorno agli anni '30, ha studiato la possibilità di stimolare il S. R. E. con piccole dosi di un s. c. *antireticolare*.

Un particolare interesse teorico suscitarono i s.c. quando si intravide la capacità di certi animali di produrre citotossine dirette contro cellule del loro stesso organismo. Metchnikoff, lavorando intorno alla preparazione del siero spermocitotossico, aveva rilevato che spermatozoi iniettati in peritoneo di animali di specie omologa davano luogo alla comparsa, nel sangue degli animali così trattati, di citotossine aventi capacità spermocitocida, non soltanto per gli spermatozoi della loro specie, ma anche per quelli del loro proprio organismo (*siero autocitotossico*). Questo fatto apparve di grandissimo interesse teorico in quanto lasciò supporre che cellule, o loro componenti a funzione antigene, potevano dar luogo alla formazione di anticorpi specifici, autocitotossici. Si affacciava cioè già allora l'ipotesi che certe lesioni parenchimali spontanee di organi o tessuti come fegato, cervello, rene, sangue, etc., potessero avere un meccanismo patogenetico di natura autoimmune (v. MALATTIE AUTOIMMUNI).

In questi ultimi anni straordinario sviluppo hanno avuto le conoscenze e le ricerche sul siero antilinfocitario, il quale ha trovato un vasto campo di applicazione nei trapianti (v.) e nelle malattie autoimmuni (v.). Per la sua dettagliata trattazione, v. ANTILINFOCITARIO SIERO (II, 305).

Bibliografia

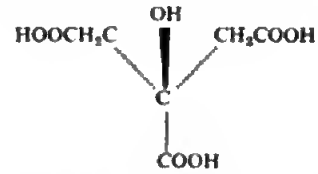
Bogomoletz A., *Med. J. Acad. Sci. RSS Ucrain*, 1942, **12**, 26, 38.
Bogomoletz A., *Brit. Med. J.*, 1943, **2**, 203.
Bordet J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, **12**, 688.
Bordet J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, **13**, 273.
Bordet J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, **15**, 303.
Bordet J., *Traité de l'immunité*, 1939, 2 ed., Masson, Paris.
Cantacuzene J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, **14**, 378.
Curatolo A., *Oncologia*, 1948, **22**, 112, 222.
Curatolo A., Caleff I. M., Cametti R., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1949, **25**.
Kavetski R. E., *Med. J. Accad. Sci. RSS Ucrain*, 1942, **12**, 67.
Kavetski R. E., *Amer. Rev. Sov. Med.*, 1947, **4**, 322.
Lindemann W., *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, **14**, 49.
Metchnikoff E., *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, **14**, 369.
Metchnikoff E., Besredka A., *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, **14**, 402.
Monaco A. P., Wood M. L. *et al.*, *Science*, 1966, **153**, 1264.
Straus R. *et al.*, *Immunology*, 1946, **54**/2, 155.
Woodruff M. F. A., Anderson N., *Nature*, 1963, **200**, 702.

ALFREDO CURATOLO*

CITRICO ACIDO

Sin.: ac. 3-idrossitricarballilico; ac. 2-idrossi-1,2,3-propantricarbossilico. - F. *acide citrique*. - I. *citric acid*. - T. *Citronensäure*. - S. *ácido cítrico*.

L'ac. citrico, $C_6H_8O_7$, p. m. 192,12, ha la seguente configurazione:



Le sue forme anioniche, cioè i suoi sali, sono note come citrati.

L'ac. c. è un acido tricarbossilico presente in tutte le cellule viventi. Fu per la prima volta isolato dal succo di limone dal farmacista svedese Scheele nel 1784. È contenuto in alte concentrazioni nei frutti delle *Esperidee* (aranci, mandarini, pompelmi, cedri, limoni dal cui nome latino fu derivato il termine clinico).

Caratteristiche alte concentrazioni di citrati si trovano nel tessuto osseo, nelle cellule seminali, nella ghiandola mammaria.

L'ac. c. è anche un importante prodotto industriale, con una produzione valutata intorno alle 150,000 t per anno. L'industria alimentare lo utilizza come acidulante nelle bevande e nei dolciumi, per correggere il pH di alimenti e in processi di produzione di formaggi. L'industria farmaceutica lo usa come acidulante. Il suo diffuso uso nel campo alimentare e farmaceutico è dovuto al suo piacevole sapore acidulo e alla sua bassa tossicità. L'ac. c. ha eccellenti proprietà complessanti per gli ioni metallici e per questa ragione trova largo impiego nella pulitura e nella lucidatura dei metalli, nella placcatura dei metalli, nel condizionamento dell'acqua industriale; esso è pure usato nell'industria della plastica dove i suoi esteri sono impiegati come plastificanti.

Viene prodotto principalmente con processi fermentativi da zuccheri grezzi o da melasse con *Aspergillus niger*. L'estrazione normalmente la si ottiene precipitandolo come sale di calcio. L'ac. c., sia nella forma anidra sia in quella monoidrata, cristallizza nel sistema monoclino. Entrambe le forme si presentano in cristalli incolori di un piacevole sapore acido. I valori del pK per i 3 gruppi acidi sono rispettivamente 3,13, 4,76, 6,40 (forza ionica = 0, a 25 °C). Studi cristallografici con raggi X mostrano che le varie forme dell'ac. c. e dei suoi sali hanno struttura in modo rimarchevole simile; la molecola è invariabilmente completamente stirata con il gruppo carbossilico centrale e l'idrossile adiacente sempre complanari. Nella maggior parte delle reazioni chimiche dell'ac. c. non si distinguono i 2 gruppi CH_2COOH. La molecola tuttavia è asimmetrica. Come mostra la sua configurazione, il gruppo CH_2COOH di sinistra è sovrapponibile al gruppo di destra solo per riflessione. Essi perciò non sono identici ed in particolari condizioni possono essere differenziati. Questo fatto è importante dal punto di vista biologico: infatti gli enzimi (v.) che sintetizzano o demoliscono la molecola del citrato agiscono in modo specifico, asimmetrico.

L'ac. c. ha sempre avuto un ruolo importante nel metabolismo, e parecchie recenti osservazioni hanno messo in luce nuovi aspetti della sua funzione nei processi biologici. In aggiunta al suo ruolo nel ciclo di Krebs e nella

Digitized by Google

produzione di energia, l'ac. c. svolge altre 3 funzioni metaboliche: come sorgente di forza riducente; come sorgente di gruppi acetile per i processi biosintetici; e come composto di controllo (attivante o inibente) per un certo numero di enzimi. Sono noti solo 4 enzimi che catalizzano le trasformazioni chimiche del citrato:

a) *Citritasi*

$$\text{citrato} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{acetato} + \text{ossalacetato}$$

b) *Citrosintasi*

$$\text{acetil-CoA} + \text{ossalacetato} + H_2O \rightarrow \text{citrato} + \text{CoASH} + H^+$$

c) *Enzima di scissione del citrato*

$$\text{citrato} + \text{ATP} + \text{CoASH} \xrightarrow{Mg^{2+}} \text{acetil-CoA} + \text{ossalacetato} + \text{ADP} + P_i$$

d) *Aconitasi*

$$\text{citrato} \longleftrightarrow \textit{cis}\text{-aconitato} + H_2O$$
$$H_2O + \textit{cis}\text{-aconitato} \longleftrightarrow \text{isocitrato}$$

Inoltre è utile considerare la isocitratodeidrogenasi NAD -dipendente e la isocitratodeidrogenasi NADP -dipendente, come enzimi che utilizzano citrato:

e) $\text{isocitrato} + NAD^+ \longrightarrow \alpha\text{-chetoglutarato} + NADH + CO_2$

f) $\text{isocitrato} + NADP^+ \longrightarrow \alpha\text{-chetoglutarato} + NADPH + CO_2$

La *citritasi* fino ad ora è stata trovata solo nei batteri e l'*enzima di scissione del citrato* è stato trovato principalmente nei tessuti animali. Gli altri enzimi sono stati trovati in tutte le cellule viventi. La tabella riporta la distribuzione intracellulare degli enzimi associati al metabolismo del citrato nei tessuti animali. Il citrato serve come donatore di idrogeno nelle reazioni di biosintesi. L'ossidazione del citrato nei mitocondri conduce a produzione di energia e non a produzione di idrogeno riducente che occorre per i processi di sintesi. Poiché il potenziale riducente del metabolismo mitocondriale viene tutto trasformato in energia e poichè le sintesi riduttive normalmente richiedono NADPH e avvengono nel citoplasma, si deve considerare il citoplasma come sorgente di NADPH. L'*aconitasi* o l'*isocitricodeidrogenasi* trovate nel citoplasma probabilmente provvedono all'idrogeno necessario alle sintesi citoplasmatiche.

Una seconda, più importante, funzione del citrato consiste nella sua capacità di fornire i gruppi acetilici per fini di biosintesi, in una reazione catalizzata dall'*enzima di scissione del citrato*. La maggior parte dell'acetil-CoA nelle cellule eucariotiche è prodotta nei mitocondri. È necessario un certo meccanismo per trasferirlo al citoplasma. L'*enzima di scissione del citrato* si trova esclusivamente nel citoplasma, e poichè non è capace di catalizzare la formazione di citrato, la sua funzione è probabilmente legata alla sua capacità di formare acetil-CoA od ossalacetato. L'*enzima condensante del citrato* (*citratasitosi*) e l'*enzima di scissione del citrato* costituiscono insieme un complesso che agisce da *carrier* per il gruppo acetile. La funzione di questo sistema è in accordo con la distribuzione intracellulare e tessutale dei due enzimi. Un'alta concentrazione dell'*enzima di scissione del citrato* è presente in quei tessuti che hanno un'alta capacità di utilizzare gruppi acetili.

L'importante osservazione che il citrato può agire da

Mitocondri	Citoplasma
Enzima condensante del citrato	Enzima di scissione del citrato
Aconitasi	Aconitasi
NAD-isocitratodeidrogenasi	NADP-isocitratodeidrogenasi

attivatore per l'*acetil-CoA-carbossilasi*, un enzima necessario alla sintesi lipidica, mette in luce un terzo ruolo biologico per questo composto. Il citrato altera l'attività di almeno altri 2 enzimi: la *fosfofruttochinasi* e la *isocitratodeidrogenasi*. È noto che la reazione della fosfofruttochinasi costituisce uno stadio limitante la velocità nella glicolisi, così che l'interazione a cui si è accennato può avere importanti conseguenze nel controllo del metabolismo. V. CICLI METABOLICI.

Bibliografia

Lowenstein M. Y. ed., *Citric Acid Cycle: Control and Compartmentation*, 1969, Marcel Dekker, New York, London.
Srere P. A., *The Citrate Enzymes*, in Stadtam E. R., Horecker B. L. eds., *Current Topics in Cellular Regulation*, 1972, V, Academic Press, New York.

PAUL SRERE

CITRINA (Vit. P): V. VITAMINE.

CITRULLINA

F. *citrulline*. - I. *citrulline*. - T. *Citrullin*. - S. *citrulina*.

La citrullina è un aminoacido non presente normalmente nelle proteine naturali; la sua importanza è dovuta soprattutto al ruolo metabolico che svolge nel metabolismo intermedio, in particolare nel ciclo dell'ureogenesi o ciclo di Krebs-Henseleit (V. CICLI METABOLICI; UREA).

Tuttavia essa è stata identificata per mezzo di analisi cromatografiche (V. CROMATOGRAFIA) negli idrolizzati proteici provenienti da proteine del follicolo pilifero di ratto, per cui può essere considerata come un aminoacido presente nelle proteine, sebbene molto raramente. È stata isolata per la prima volta nel 1914 dal succo di cocomero (lat. *citrullus*, donde il nome della sostanza) e successivamente in varie piante e tessuti animali; ma il nome deriva, appunto, dalla fonte del suo originario ritrovamento. La c. può formarsi dall'arginina (v.) durante l'idrolisi delle proteine (v.).

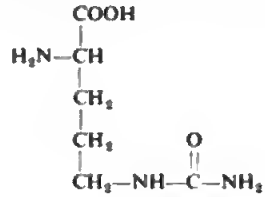
La c. naturale appartiene alla serie stereochimica L-, ha un p. m. di 175,2, un p. f. a 220 °C con decomposizione. È destrogira con $[\alpha]_D^{25} = +4{,}0°$ in H_2O e $[\alpha]_D^{25} = +24{,}2°$ in HCl 1 *N*; è solubile in H_2O, insolubile in etanolo e metanolo. Le concentrazioni nel sangue umano sono ca. 0,5 mg/100 ml; sembra sia assente nelle urine e nel latte.

La c. è uno dei termini del ciclo ureogenetico negli animali ureotelici: si forma dall'ornitina (v.) per transcarbamilazione con il carbamilfosfato, a sua volta formato da NH_3, CO_2 e ATP (V. FOSFORILAZIONE). La c. può anche provenire in alcuni batteri da arginina, che si scinde in NH_3 e c.

Questo aminoacido reagisce con l'ac. aspartico (V. ASPARTICO ACIDO) e forma l'ac. argininsuccinico, precursore della formazione di arginina nel ciclo ureogenetico (V. UREA). Pertanto, la c. si forma dall'ornitina e si trasforma in arginina, a seguito delle operazioni metaboliche del ciclo di Krebs-Henseleit.

Digitized by Google

Dal punto di vista chimico è l'ac. α-amino-δ-ureido-valerianico, dalla seguente formula di struttura:



L - citrullina

Esiste una malattia congenita del metabolismo, piuttosto rara, chiamata citrullinuria e caratterizzata da elevati tassi di c. nel sangue ed elevata escrezione di questo aminoacido nelle urine. La quantità di c. escreta varia da 0,48 a 2,15 g per giorno. È verosimile che questa malattia sia dovuta a blocco, sia pure parziale, dell'enzima che sintetizza l'ac. argininsuccinico a partire dalla c. Un'altra malattia congenita del metabolismo, chiamata genericamente ammoniemia, e caratterizzata da tassi elevati di ammoniaca (v.) nel sangue, è probabilmente dovuta a blocco della carbamilfosfatosintetasi. Non sono note malattie dovute a blocco dell'ornitinatranscarbamilasi, ma è da notare che questo enzima è presente in forte eccesso nel fegato, per cui solo una sua riduzione superiore al 90% sarebbe evidenziabile.

V. anche: AMINOACIDI (I, 1470).

Bibliografia

Dawson R. M. C., Elliott D. C. *et al.*, *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon Press, Oxford.
Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry af the Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.
Mahler H. R., Cordes E. H., *Basic Biological Chemistry*, 1968, Harper & Row, New York.
Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.

FRANCESCO SALVATORE

CITRULLINURIA E CITRULLINEMIA: V. AMINOACIDURIE (I, 1498); CITRULLINA; UREA.

CLAUDICATIO INTERMITTENS

F. *claudication intermittente*. - I. *intermittent claudicatio*. - T. *charcatsche intermittierende Gehstörung*. - S. *claudicación intermitente*.

Così viene definita una tipica sintomatologia dolorosa che insorge criticamente all'arto inferiore, più frequentemente al polpaccio o al piede durante la marcia, dopo un percorso più o meno lungo. Questo dolore è intenso e obbliga a fermarsi; col riposo si attenua fino a sparire completamente; con la ripresa della deambulazione, si ripete lo stesso quadro doloroso dopo un percorso uguale o anche più breve.

Già osservata e descritta oltre un secolo fa dal veterinario Boulet nei cavalli (*boiterie intermittente des chevaux*) per trombosi parassitaria delle iliache, fu descritta nell'uomo da Charcot nel 1856 come « impotenza motoria dolorosa, assente nello stato di riposo, sopravveniente ad accessi e determinata dal funzionamento dell'arto cioè dalla deambulazione » e quindi da numerosi altri AA. come disbasia intermittente arteriosclerotica di Erb, disbasia angiosclerotica di Oppenheim, *angina cruris* di Walton e Paul.

La *claudicatio intermittens* è sempre un sintomo, mai una malattia, e denuncia un'insufficiente irrorazione dei muscoli che sono impegnati nello sforzo; ha come caratteristica fondamentale di cessare in brevissimo tempo non appena viene interrotta l'attività muscolare e di ricomparire sistematicamente dopo una ripresa dello sforzo della stessa entità e durata. Questo dolore viene denunciato dal malato in modi diversi a seconda della zona interessata: come senso di costrizione alla gamba, crampo doloroso, parestesie, impotenza motoria al polpaccio, al piede o alla coscia dell'arto malato o anche in tutta l'estensione di esso; alcune volte si associano contemporaneamente tutte queste sensazioni. Questo sintomo assume un significato clinico ben preciso poiché trova la sua genesi nelle sofferenze indotte dalla ipossia acuta durante il lavoro muscolare esprimendo l'inadeguamento del circolo periferico di fronte a condizioni di emergenza. L'esempio più tipico è quello di un paziente affetto da arteriopatia cronica ostruttiva, che durante la marcia è costretto a fermarsi bruscamente per pochissimi minuti perchè colto da improvviso dolore crampiforme al polpaccio. La deambulazione riprende e la sintomatologia si ripresenta pressoché esattamente dopo un certo percorso, con le stesse caratteristiche. Mantenendo l'arto a riposo il fabbisogno di ossigeno diminuisce, il flusso di sangue arterioso diviene di nuovo adeguato e il dolore cessa. Il tempo richiesto per la risoluzione del dolore ha una certa importanza e anch'esso va valutato con interesse nella storia di un arteriopatico; esso è molto breve (30-40 sec) quando il circolo collaterale è ricco, e più lungo (fino a 4-5 min) quando i compensi sono scarsamente efficienti. Il percorso fatto dal paziente tra due soste esprime l'autonomia di marcia, che è sempre opportuno valutare in un esame anamnestico, poiché il suo *accarciarsi* denuncia la progressiva evoluzione della malattia arteriosa ostruttiva.

Interpretazione patogenetica del dolore

Il dolore, come già è stato accennato, può essere denunciato dal paziente in modi diversi (crampi, senso di costrizione, parestesie, intorpidimento), ma trova sempre la sua spiegazione nell'ischemia relativa tessutale in rapporto non tanto con l'estensione e gravità del danno anatomico stenosante i grossi e medi vasi arteriosi quanto invece con il grado di compromissione funzionale del circolo arteriolare. Ricerche cliniche e sperimentali hanno dimostrato che lo stimolo doloroso è di ordine chimicofisico, essendo legato ad un'alterazione metabolica locale che agirebbe, più che sulle fibre muscolari, sugli spazi interstiziali; questo particolare stimolo è dato da una sostanza acida non volatile, denominata da Lewis, Pickering e Rothschild fattore P_2 (dall'ingl. *pain* 'dolore'). Tuttavia è estremamente difficile, nella pratica clinica, valutare il ruolo algogeno dei vari fattori, tutti atti a scatenare il dolore in molte sindromi dolorose degli arti: l'insufficiente apporto sanguigno nelle affezioni vascolari acute e croniche, organiche e funzionali crea un substrato complesso tale da far porre ancora l'interrogativo se il dolore sia scatenato soltanto dall'ischemia tessutale più o meno localizzata, o non anche dalla sofferenza della parete vascolare o dalla compromissione delle fibre nervose. Comunque si voglia interpretare la genesi del dolore ([v.] che in questa sede non conviene approfondire) rimane il fatto che esso rappresenta il sintomo più frequente della maggioranza delle malattie vascolari, pur assumendo volta per volta caratteristiche ed intensità particolari.

Diagnosi differenziale

La *c. i.*, come già accennato, non ha mai rapporto con la posizione dell'arto, ma soltanto con l'attività muscolare di questo; è quindi errore grossolano confonderla con

Digitized by Google

altre forme di invalidità dell'arto inferiore, che possono naturalmente aggravarsi nello stesso modo con lo sforzo, come ad es. la zoppia dovuta ad una coxite latente, ad una sciatalgia; la differenziazione è più difficile fra la *c. i.* a patogenesi arteriosa e la *c. i.* midollare che compare nelle prime fasi della mielite trasversa luetica: il paziente si sente ugualmente incapace di camminare oltre un certo tempo e si vede obbligato a fermarsi affinchè il disturbo scompaia, ma questa forma neurologica di claudicazione si differenzia, perché è bilaterale (ma eccezionalmente anche la *c. i.* arteriosa può essere bilaterale e simmetrica nella topografia del dolore), perché non è dolorosa e perché mancano le alterazioni dei polsi, le modificazioni oscillometriche e quelle alterazioni anche iniziali e appena accennate del trofismo cutaneo e dei suoi annessi. Del resto il dolore nella *c. i.* dell'arto inferiore ha sedi caratteristiche: nel piede, se la sezione ostruttiva è a livello delle tibiali; nel polpaccio, se l'ostruzione è a livello femoropopliteo; nel polpaccio, nella coscia e nella natica, se a livello aortoiliaco. Negli stadi iniziali della malattia arteriosa il dolore può essere modesto e il paziente è allora in grado di continuare a camminare anche se deve ridurre l'andatura; inoltre il disturbo può variare a seconda della velocità di movimento: ad es. nelle occlusioni aortoiliache questo può comparire nel polpaccio, ma successivamente può localizzarsi più in alto se il paziente corre.

Fin qui si è parlato esclusivamente della *c. i.* nell'arto inferiore, perchè di più facile e frequente rilievo clinico; tuttavia sia l'arto superiore che altri distretti dell'organismo in condizioni di relativa ischemia, quando questa viene a rendersi criticamente assoluta durante una intensa e protratta attività muscolare o durante un momento funzionale che prevede un maggior afflusso di sangue arterioso, possono andare incontro ad una sofferenza tessutale responsabile del dolore o della alterata funzione dell'organo come equivalente sintomatologico della *c. i.* tanto facile a rilevarsi al polpaccio.

Nel braccio essa è molto più rara per la maggiore possibilità di circolo di supplenza in questo territorio e raramente la relativa ischemia dei tessuti può rendersi criticamente assoluta durante l'intensa e protratta attività muscolare (evocabile ad es. con un ergografo digitale). Compare allora, oltre alla facile stancabilità, un dolore crampiforme all'avambraccio e al braccio o una sindrome di Raynaud.

Così è possibile mettere in evidenza un'*angina pectoris* da sforzo nelle coronariopatie. Particolarmente interessanti i quadri clinici dolorosi addominali nelle sindromi occlusive croniche delle arterie viscerali descritte da Baccelli (angina addominale), da Ortnes (disfagia angiosclerotica intermittente), da Dessik (insufficienza arteriomesenterica) ove gli attacchi dolorosi intermittenti, in genere violenti e a varia localizzazione, sono quasi sempre in rapporto cronologico con l'assunzione del cibo, tanto da far ridurre ai malati l'apporto alimentare. Il rilievo di questo dato insieme all'alterato assorbimento da parte della parete intestinale e al riscontro di soffi vascolari, per lo più a livello epigastrico e a sinistra dell'ombelico, fa porre con sufficiente sicurezza la diagnosi di sindrome occlusiva cronica delle arterie viscerali. Alcune volte può verificarsi un'angina addominale da sforzo durante la deambulazione quando, in caso di ostruzione della biforcazione aortica con pervietà dell'arteria iliaca interna, la resistenza circolatoria nel distretto degli arti inferiori diminuisce e maggior quantità di sangue passa nel circolo arterioso degli arti attraverso il ponte vascolare iliaco mesenterico con relativa ischemia intestinale (sindrome da sottrazione mesenterica). Anche le ostruzioni delle arterie cerebrali che provocano ischemia cerebrale possono evidenziarsi con quadri sintomatologici di insufficienza relativa intermittente (*little stroke* degli AA. angloamericani) come ad es. amaurosi, paralisi transitorie, vertigini, cefalea acutissima.

Nei processi occlusivi che coinvolgono il tratto prossimale dell'arteria succlavia e il tronco brachiocefalico, con conseguente ischemia relativa del braccio, si ha una inversione di corrente sanguigna nell'arteria vertebrale, con effetto di sottrazione nel territorio di distribuzione di questa (annebbiamento della vista, vertigini al risveglio), specialmente quando è richiesta maggior quantità di sangue dall'arto (attività muscolare): il braccio cioè prende in prestito il sangue dal circolo cerebrale e poiché le resistenze nel circolo dell'arto durante il lavoro fisico diminuiscono, ancor di più questa ulteriore sottrazione di sangue (furto della succlavia) a favore del braccio determina una *claudicatio* basilare relativa (vertigini, cefalea, disturbi visivi a entrambi gli occhi).

Infine va fatto un breve accenno alla *claudicatio venosa*; questa può insorgere in quei pazienti cha a causa di una trombosi delle vene profonde della gamba, sotto sforzo, accusano un dolore a tipo di crampo dovuto ad un alterato deflusso del sangue venoso dei muscoli del polpaccio. Questo dolore si differenzia da quello tipico della *c. i.* di tipo arterioso, per il persistere di esso per un certo periodo di tempo dopo che la marcia sia stata interrotta.

ANTONIO BISCAROI

CLAUDICAZIONE

Sin.: zoppia, zoppicamento. - F. *boiterie*. - I. *limping*. - T. *Hinken*. - S. *claudicación*.

SOMMARIO

Definizione (col. 116). - **Analisi strumentale della claudicazione** (col. 117). - **Classificazione e semetologia della claudicazione** (col. 117). - **Terapia** (col. 123).

Definizione

Manca a tutt'oggi un preciso accordo sul significato da dare a questo termine.

Letteralmente, per claudicazione s'intende lo zoppicamento o zoppia, cioè il modo di camminare degli zoppi.

Dal concetto primitivo, troppo ristretto, che considerava la c. come uno squilibrio unilaterale della deambulazione, determinato da una differente lunghezza degli arti inferiori oppure da una loro qualsivoglia differenza anatomica o funzionale, si è oggi passati ad un concetto più estensivo, secondo il quale si deve intendere per c. ogni anomalia della deambulazione di origine patologica, sia essa prodotta da alterazioni dell'apparato scheletrico o di quello muscolare, oppure da lesioni del sistema nervoso centrale o periferico (v. anche: ANDATURA). Sarebbe infatti illogico, ad es., considerare zoppo o claudicante soltanto il paziente affetto da lussazione congenita d'anca monolaterale o da emiplegia, escludendo il lussato bilaterale d'anca o il diplegico. Anche nelle affezioni bilaterali la c. non è d'altra parte quasi mai simmetrica.

Meritano di essere considerati a parte i disturbi intermittenti della deambulazione causati da un'insufficienza cronica del circolo arterioso periferico (v. CLAUDICATIO INTERMITTENS) o da una stenosi del canale vertebrale lombare.

Una volta accettato il criterio su esposto e tenuto presente che per il compiersi della deambulazione normale sono necessari una perfetta integrità del sistema nervoso centrale e periferico ed un regolare svolgimento del gioco articolare e muscolare, è facile comprendere come pos-

Digitized by Google

sano essere numerose le condizioni morbose capaci di alterare più o meno gravemente l'armonia del cammino e di dar luogo quindi a c.

Nel valutare il cammino si debbono ovviamente tenere ben presenti le varianti individuali fisiologiche (il modo di camminare fa parte integrante della personalità dell'uomo adulto), così come quelle legate all'età, al sesso, alla razza, alla statura, all'ambiente (il montanaro incede diversamente dagli abitanti della pianura), all'uso di calzature con tacchi più o meno alti, etc.

Un'attenta osservazione del paziente che cammina zoppicando può permetterci spesso di risalire alla patogenesi della c. e talora di arrivare alla causa di essa, cioè alla diagnosi della malattia.

Accanto a zoppie patognomoniche, assai importanti da conoscersi (ad es. quelle della lussazione congenita delle anche e della paraparesi spastica), esistono alcuni modi di zoppicare comuni a diverse affezioni; ad es. la c. cosiddetta « ad inchino » è presente nell'anchilosi in flessione dell'anca, nell'anchilosi in equinismo dell'articolazione tibiotarsica e nella paralisi del quadricipite; una zoppia simile a quella del coxitico, con accorciamento del tempo di carico ed oscillazioni del tronco, può essere determinata da una cisti ossea metafisaria femorale, svelabile soltanto radiograficamente. L'esame della deambulazione non potrà quindi mai prescindere dall'esame clinico completo del malato.

Analisi strumentale della claudicazione

Data la difficoltà di una trascrizione analitica delle impressioni ricavabili con la semplice osservazione, si è cercato fin dal secolo scorso di registrare graficamente le principali fasi del cammino normale e patologico, con metodiche strumentali diverse, che permettono la costruzione di parametri di raffronto. Dal metodo cronografico con scarpe esploratrici (Marey e Carlet, 1872) si è passati al metodo pneumografico ed elettrobasografico di Schwartz, a quello podografico di Mommsen (1932), miocinesigrafico con tappeto girevole di Schreb, cronofotografico di Marey, Demeny e Quénu, Braune e Fischer, etc. Notevoli servigi sono stati resi in questo campo dalla fotografia a luce intermittente e dalla *cinematografia*, specie al rallentatore. La cinematografia, per taluni aspetti insostituibile come mezzo di analisi dei difetti della deambulazione, ha peraltro il difetto di essere costosa, di non fornire dati quantitativi e di non permettere un rapido raffronto durante i controlli ambulatoriali dei pazienti (ad es. dopo interventi operatori sull'anca). Studi oltremodo precisi sono resi possibili dall'impiego dei moderni transduttori elettronici. Per scopi particolari si può ricorrere all'elettromiografia.

I metodi di registrazione meccanica a mezzo di piattaforme di varia lunghezza (in legno) sono ancor oggi quelli più largamente usati per la loro maggiore praticità e il minor costo.

Le forze di carico vengono trasmesse a particolari sistemi sottogiacenti, a molla o a bilancia, che le registrano, opportunamente ampliate, sotto forma di curve di varia forma, ampiezza e durata. Alcuni AA. (Slorecki e Charnley, 1968) si accontentano di analizzare le sole forze verticali della fase di appoggio del passo; altri AA. (Debrunner e Mader, 1972) misurano anche le forze orizzontali (sia sagittali, nel senso cioè della linea di marcia, sia trasversali rispetto a questa stessa linea), tenendo conto, oltreché del tempo, anche del peso corporeo del soggetto.

Classificazione e semeiologia della claudicazione

Il cammino patologico è stato finora classificato secondo criteri morfologici, funzionali, etionosologici e distrettuali.

a) Nella *classificazione morfologica* di Lorenz, tuttora preferibile per scopi pratici, le diverse varietà di c. vengono distinte a seconda degli aspetti più appariscenti offerti dallo spostamento delle varie parti del corpo in marcia. Si parla di *c. di cadenza* quando il tempo di appoggio sui due arti è diverso: in questo gruppo si distinguono una *c. di fuga* e una *c. di sosta*. La prima (fig. 1) è caratterizzata da una riduzione della durata e dell'intensità della fase d'appoggio sull'arto difettoso a causa del dolore (affezioni dolorose osteoarticolari degli arti inferiori di natura infiammatoria, traumatica, etc.); la seconda, all'opposto, presenta un prolungamento del tempo di appoggio ed è osservabile quando, per instabilità degli arti inferiori (ad es. da deficit muscolari poliomielitici) il paziente è costretto a muoversi lentamente, ricercando l'equilibrio ad ogni passo. Un altro tipo assai frequente di c. è quello *di caduta*, nel quale si osservano ad ogni appoggio notevoli oscillazioni; la c. è prodotta da un accorciamento reale o apparente degli arti inferiori (ipoplasie o aplasie congenite del femore o della tibia, squilibri dell'accrescimento scheletrico, postumi di fratture o di paralisi infantile, anchilosi in adduzione dell'anca, etc.). Il paziente compensa l'accorciamento atteggiando il piede del lato colpito in equinismo, oppure, nei casi più gravi, flettendo permanentemente il ginocchio controlaterale (cosiddetta « marcia assisa »; fig. 2, *a sinistra*). Nelle anchilosi in adduzione dell'anca il soggetto cammina con scoliosi lombare e con bacino inclinato verso il lato sano, sospendendo l'arto affetto e appoggiandolo al suolo col piede in equinismo (fig. 2, *al centro*). Lorenz distingue una caduta *dura* (com'è il caso di molte affezioni dell'anca e del ginocchio), quando l'abbassamento verticale del tronco si arresta bruscamente una volta appoggiato il piede del lato colpito al suolo; e una caduta *molle* o *elastica*, quando tale abbassamento si completa invece dopo l'appoggio del piede al suolo. Si definisce come c. *pendolare* o di pendolo quella nella quale si ripete ad ogni passo un'oscillazione laterale più o meno ampia del tronco verso il lato malato. Questo tipo di c. è espressione di un'insufficienza dei muscoli abduttori dell'anca ed è caratteristico della lussazione congenita dell'anca. Nelle forme di lussazione bilaterale si realizza quel tipo di deambulazione chiamata *anserina* (fig. 2, *a destra*). La c. pendolare è anche presente nella *coxa vara*, nella pseudoartrosi lassa e indolore del collo femorale e nella paralisi poliomielitica dei muscoli medio e piccolo gluteo. In questa

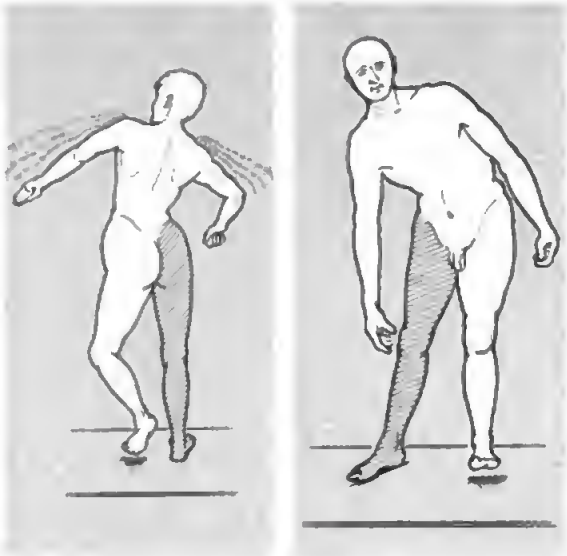


Fig. 1. *A sinistra*: c. di fuga per affezione dolorosa dell'anca destra. *A destra*: c. antalgica di 3/4.

Digitized by Google

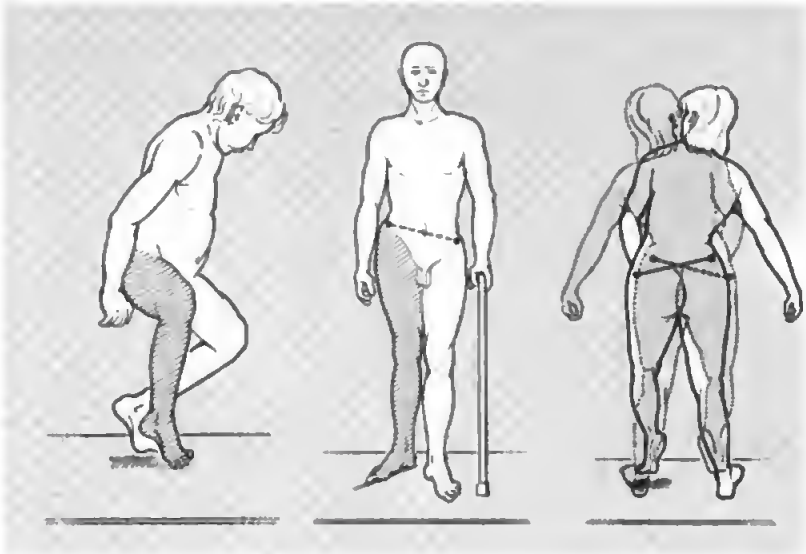


Fig. 2. *A sinistra*: deambulazione cosiddetta assisa, da grave accorciamento congenito del femore destro. *Al centro*: c. di caduta per accorciamento apparente dell'arto inferiore destro da anchilosi in adduzione e rotazione esterne dell'anca. *A destra*: c. pendolare o anserina: tipica quella della lussazione congenita bilaterale delle anche.

zoppia si verifica ad ogni passo il *fenomeno di Trendelenburg*: per l'insufficienza dei muscoli sopra menzionati il carico unipodalico sull'arto colpito comporta una caduta del bacino verso il lato non portante ed un'inclinazione di compenso del tronco verso il lato affetto. Oltre al basculamento del bacino e del tronco si manifestano, nel caso della lussazione congenita dell'anca, un'iperlordosi lombare ed un'alterazione del passo: riduzione della lunghezza, aumento della larghezza e lieve aumento dell'angolo del passo (v. ANCA, *malformazioni congenite*, I, 1721).

Si parla di *c. di inchino* (*Katau* degli AA. tedeschi; *marche avec salutation* degli AA. francesi) quando il tronco si inchina in avanti ad ogni appoggio sull'arto malato (anchilosi dolorose in equinismo dell'articolazione tibiotarsica; rigidità o anchilosi in flessione dell'anca; paralisi del quadricipite con modica retrazione dei flessori del ginocchio). In conseguenza del ritmico inchinarsi del tronco, il centro di gravità, localizzato al davanti della II vertebra sacrale, subisce spostamenti oscillatori verso il basso e verso l'alto (fig. 3, *a sinistra*). Oltreché intermittente, la c. di inchino può essere permanente (Ducroquet), come ad es. nel caso di un'anchilosi o di una rigidità in flessione bilaterale delle anche. In tali condizioni mancano i movimenti di rotazione pelvica e scapolare, è abolito il passo posteriore e sono assai ridotte le oscillazioni verticali del centro di gravità.

Nella *c. di sigillo*, caratteristica delle rigidità del piede (artrosi mediotarsica e sottoastragalica, piede piatto contratturato, etc.) questo viene appoggiato al suolo e sollevato tutto d'un pezzo, a guisa di stampo, per completa abolizione del normale «rotolamento» plantare, scomparsa della rotazione laterale sottoastragalica e mancanza dello slancio tricipitale. L'angolo del passo é praticamente abolito.

b) *La classificazione funzionale* della c., introdotta da Weil, distingue le alterazioni del cammino a seconda che si manifestino nelle fasi di appoggio e di oscillazione degli arti inferiori (c. di appoggio e c. di oscillazione), oppure nella fase di oscillazione del tronco (c. di equilibrazione). Nelle *c. da alterato appoggio*, soprattutto evidenti nel piano sagittale, rientrano non solo quelle dovute a deformità congenite e acquisite del piede (piede torto congenito, piede talo, piede equino, piede valgo, etc.), ma anche quelle causate da affezioni dolorose lontane dal piede, oppure da soppressione della funzionalità articolare o muscolare di questo o quel distretto dell'arto inferiore. Nelle *c. di oscillazione* vengono raggruppati i disturbi della fase pendolare del passo. Questa può svolgersi in maniera anomala (ad es.: mancanza di slancio anteriore della coscia nella paralisi dei flessori dell'anca; atteggiamento in flessione dell'anca e del ginocchio nella rigidità in equinismo del piede; *steppage* con «passo di gallo» nella paralisi degli estensori del piede, etc.), oppure può avere una durata patologica (ad es. più veloce se l'arto non portante é più corto o se l'arto portante è dolente o malsicuro).

Nella *c. di equilibrazione* sono comprese le alterazioni dei movimenti oscillatori del tronco nei vari piani dello spazio (oscillazioni anteriori, verticali e laterali). Le oscillazioni laterali o pendolari sono di ampiezza assai limitata nelle affezioni bilaterali, come nel caso della lussazione congenita bilaterale.

Una tale classificazione funzionale, per quanto indubbiamente importante per lo studio analitico della fenomenologia della c., é in pratica poco seguita, avendo tra l'altro il difetto di non permettere una visione complessiva del tipo di zoppia proprio di un determinato fattore morboso.

c) Poli (1937) ha adottato una classificazione più semplice e pratica, derivata da quella di Drachter e basata su di un *criterio etionosologico*. Secondo questo A. si possono avere le seguenti varietà di claudicazione:

1) per dolore (processi dolorosi di varia natura del piede, del ginocchio, dell'anca, del bacino e della colonna vertebrale);

2) per differente lunghezza degli arti inferiori: accorciamento o allungamento semplice (ad es. per esiti di fratture diafisarie, ipoplasie o iperplasie ossee da alterato accrescimento, *coxa vara*, etc.), oppure complesso (anchilosi in atteggiamento viziato, lussazione congenita dell'anca, etc.);

3) per alterazione della mobilità (retrazioni e contratture muscolari, rigidità o anchilosi in vario atteggiamento di una o più articolazioni degli arti inferiori);

4) per alterazione della motilità (paralisi radicolari o tronculari degli arti inferiori, poliomielite, emiplegie, morbo di Little, etc.).

Digitized by Google

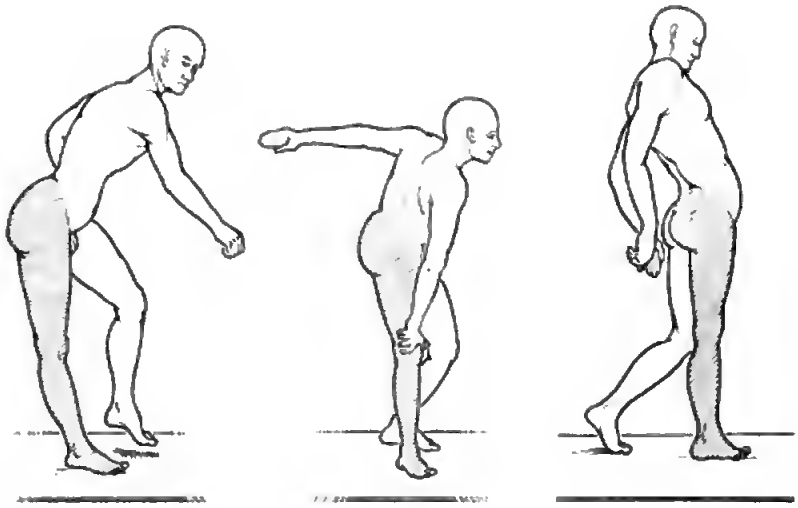


Fig. 3. *A sinistra*: c. ad inchino. *Al centro*: c. da paralisi poliomielitica del muscolo quadricipite femorale destro. *A destra*: deambulazione patologica da paralisi isolata del grande gluteo o da grave indebolimento della forza muscolare degli arti inferiori (arto ciondolante poliomielitico; miopatia pseudoipertrofica): il paziente frena l'avanzata del bacino mediante l'estensione del tronco e la spiccata retropulsione delle spalle.

Tra le c. di origine poliomielitica è caratteristica quella da paralisi del quadricipite femorale (fig. 3, *al centro*), in cui il paziente supplisce all'alterazione staticodinamica da essa prodotta premendo con la mano sulla faccia anteriore della coscia affetta, ruotando l'arto all'esterno e imprimendo al tronco notevoli oscillazioni laterali. Nella paralisi del grande gluteo, isolata o associata a paralisi totale dei muscoli dell'arto inferiore (arto ciondolante), il paziente cammina frenando l'avanzata del bacino mediante una spiccata retropulsione delle spalle (fig. 3, *a destra*).

Anche in questa classificazione di Poli, come già in quella di Lorenz, sono inevitabili i difetti connessi con le interferenze dei vari fattori etiologici. Si deve infatti tener conto che molto spesso la c. è sostenuta da cause diverse, associate insieme (ad es. dolore e rigidità articolare; dolore e accorciamento; paralisi e allungamento o accorciamento di un arto), le quali complicano la valutazione del rilievo semeiologico e rendono la zoppia quanto mai complessa.

d) R. J. e P. Ducroquet distinguono le c. a seconda della regione anatomica interessata dal processo patologico causale (malattie del piede, del ginocchio, dell'anca, della colonna vertebrale). Essi considerano poi in capitoli separati le c. da anomalie della base d'appoggio (piede cavo, piede equino, piede talo, piede varo, etc.), le c. da accorciamento di uno degli arti inferiori e le c. da affezioni generalizzate di interesse neurologico (paralisi spastiche, morbo di Little, emiplegia, morbo di Charcot-Marie, di Friederich, di Parkinson, atetosi, miopatie, etc.).

Una c. antalgica di osservazione abbastanza frequente è quella che viene descritta come *deambulazione di 3/4* (fig. 1, *a destra*), in quanto il paziente cammina con il bacino ruotato sul piano orizzontale, tronco inclinato dal lato colpito e anca in rotazione esterna, aumentando la larghezza del passo. Questo tipo di c. è presente nelle rigidità dolorose della tibiotarsica e del ginocchio nell'*hallux rigidus* doloroso, nell'anchilosi rotatoria dell'anca.

Altre varietà di c. che meritano particolare menzione sono le seguenti:

1) la *c. da piede torto congenito*, in cui si ha accorciamento del passo, allargamento del passo con esagerazione delle oscillazioni laterali del tronco, chiusura dell'angolo del passo per deformità in varismo dell'avampiede;

2) la *c. da ginocchio valgo infantile*, caratterizzata da deambulazione con anche intraruotate e punte dei piedi rivolte all'interno;

3) *anchilosi bilaterale delle anche in estensione*: i pazienti camminano a piccoli passi, sollevandosi alternatamente sulla punta di un piede, per permettere che si compia il periodo oscillante ad opera del ginocchio controlaterale; il tronco è soggetto a continue oscillazioni verticali;

4) la sacrocoxalgia da *sacroileite* è caratterizzata (Casuccio) da un'andatura lievemente sconnessa, simile a quella della donna gravida, accompagnata da un'inclinazione del bacino verso il lato opposto a quello della lesione e da una deviazione del tronco verso il lato malato; nella sua patogenesi, oltre alla lesione specifica della sincondrosi, interviene verosimilmente una lieve insufficienza funzionale secondaria dei muscoli pelvitrocanterici;

5) zoppie particolari sono quelle prodotte dall'*amputazione* o dalla disarticolazione di un'arto inferiore, quand'anche compensate dall'uso di protesi o di stampelle.

Nel concludere questa rassegna dei principali tipi di zoppia riteniamo importante sottolineare il fatto che anche la deambulazione patologica risente sensibilmente del fattore individuale: con lo stesso momento causale e a pari entità del processo morboso si possono spesso verificare c. diverse, in relazione ai diversi compensi funzionali che ciascun soggetto può mettere in atto — specie nel caso delle c. da dolore — allo scopo di mantenere l'equilibrio e di ridurre al minimo il proprio dispendio di energia. Un altro rilievo clinico degno di interesse è che vi sono alcune alterazioni funzionali dell'apparato locomotore che comportano una zoppia grave (ad es. l'artrodesi del ginocchio, causa ad ogni passo di un innalzamento del bacino dal lato affetto e di una circumduzione dell'arto) ed alcune altrettanto serie che possono invece consentire una deambulazione vicina al normale (ad es. l'artrodesi o l'anchilosi dell'anca in posizione corretta vengono mascherate assai bene dal compenso dell'anca controlaterale sana e del tratto lombare della colonna vertebrale).

Digitized by Google

Terapia

La terapia della c. consiste nella cura delle affezioni che sono alla base di tale sintomo o nella rimozione dei danni anatomici o funzionali da tali affezioni provocati. Così si abolirà la c. da lussazione congenita dell'anca mediante la riduzione precoce della lussazione; mentre all'anchilosi in posizione viziata di un'anca si potrà rimediare praticando un'osteotomia correttiva. Lo stesso tipo d'intervento, ad un diverso livello, potrà migliorare la deambulazione dei pazienti con deformità grave delle ginocchia. In caso di accorciamento di un'arto conseguente a coxite si potrà eseguire un allungamento femorale secondo Putti, oppure un allungamento tibiale, oppure, eccezionalmente, un accorciamento dell'arto sano secondo Camera. Nella c. da *coxa vara* vi è indicazione per un'osteotomia sottotrocanterica valgizzante. Accorciamenti di modesta entità possono venire perfettamente compensati da calzature provviste di rialzo. Alla c. da rigidità grave dell'anca o del ginocchio si può oggi rimediare mediante l'applicazione di un'artroprotesi. Nella c. da *hallux rigidus* buoni risultati si ottengono con un'artroplastica della I metatarsofalangea. Alla c. da paralisi di alcuni muscoli si può ovviare con trapianti muscolari o con tutori; lo *steppage* da paralisi dello sciatico popliteo esterno può essere annullato dall'applicazione alla scarpa di una molla di Codivilla, etc.

Bisogna infine tener presente il miglioramento della deambulazione ottenibile nelle deformità dei piedi con l'uso di adatte scarpe ortopediche e la possibilità di ridurre sensibilmente la zoppia facendo ricorso ad uno o due appoggi (bastoni, stampelle, treppiedi, etc.).

Per gli aspetti fisiologici della deambulazione v. LOCOMOTORE APPARATO; LOCOMOZIONE.

Per i disturbi della deambulazione, v. anche: ANDATURA (I, 1805).

Bibliografia

Casuccio C., *Atti XXVIII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum.* 1937.
Casuccio C., *Chir. Organi Mov.*, 1938, **23**, 263.
Charnley J., Pusso R., *Clin. Orthop.*, 1968, **58**, 153.
Debrunner H. U., Mader G. E., *Z. Orthop.*, 1972, **110**, 549.
Delitala F., *Chir. Organi Mov.*, 1934, **20**, 497.
Delitala F., Ciaccia S., *Atti II Congr. Soc. Ital. Chir. Ortop.*, 1933.
Ombredanne L., Mathieu P., *Traité de chirurgie orthopédique*, 1937, Masson, Paris.
Poli A., *Semeiologia clinica della claudicazione*, in *Relaz. XXVIII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum.*, 1937.
Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1918, **2**, 421.
Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1922, **6**, 125.
Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1933, **18**, 105.

CALOGERO CASUCCIO E RAFFAELE SCAPINELLI

CLAVICOLA: v. ARTO, *arto superiore* (II, col. 1123); SCAPOLARE CINTURA; SPALLA.

CLEARANCE

Concetto di clearance

Il termine inglese *clearance*, che può essere tradotto con l'italiano *depurazione*, fu introdotto da Möller, Mac Intosh e Van Slyke nel 1929 per indicare «il volume di plasma depurato dell'urea nell'unità di tempo (1 min)».

Il concetto di c. sorse quindi in rapporto all'urea: la c. dell'urea fu dunque la prima c. descritta.

Ma il concetto di c. è applicabile a tutte le sostanze che possono venir sottratte dal plasma, onde più genericamente si intende per c. di una sostanza *quella quantità di plasma che nell'unità di tempo viene depurata di questa sostanza.*

Una tale definizione va integrata con le due precisazioni seguenti.

1) Il volume di plasma depurato è un volume *virtuale* e non un volume reale: in realtà non un solo ml di plasma è *completamente* depurato della sostanza, ma questa è *parzialmente* sottratta da ciascuno dei molti ml di plasma che perfondono l'organo depuratore.

2) Le sostanze cui la c. si riferisce possono venir allontanate dal plasma per intervento di organi diversi: se il rene è il principale, esso non è però il solo; è altrettanto corretto, ad es., parlare di c. epatica, quanto lo è il parlare di c. renale.

La c. di qualsiasi sostanza viene calcolata in base alla formula:

$$\frac{U \times V}{P}$$

dove U rappresenta la concentrazione (in mg%) della sostanza nel liquido «depuratore» (nel caso della c. renale, l'urina), V il vol/min (in ml) di tale liquido e P la concentrazione della sostanza nel plasma (in mg%) determinata durante il periodo di raccolta del liquido «depuratore». Il risultato così ottenuto (e ciò vale soprattutto in campo pediatrico e nei soggetti con dimensioni corporee che s'allontanano sensibilmente dalla norma) va rapportato a una superficie corporea standard di 1,73 m².

Clearance renali

1. *Clearance per la misura del filtrato glomerulare* (*FG*). – L'entità del filtrato glomerulare è misurabile determinando la c. di qualsiasi sostanza che:

a) sia biologicamente inerte (e quindi non metabolizzata dall'organismo, non tossica e incapace di modificare le funzioni renali);

b) sia liberamente filtrabile attraverso la parete dei capillari glomerulari;

c) non sia nè escreta nè riassorbita dai tubuli;

d) possa essere determinata nel sangue e nelle urine con alto grado di precisione.

Nelle condizioni sopra indicate, se si indica con P la concentrazione della sostanza nel plasma, con F il volume del filtrato glomerulare formato in 1 min, con U la concentrazione della sostanza nell'urina e con V il vol/min di urina, si avrà $PF = UV$, da cui si ottiene che $F = \frac{UV}{P}$, che è, come si è già detto, la formula generale di c.

Si pone a questo punto il problema di sapere se esista una sostanza che risponda esattamente a tutti i requisiti sopra indicati.

Tale sostanza è l'*inulina*, la cui c. rappresenta quindi un'ottima misura del filtrato glomerulare.

Nei soggetti normali in giovane età il valore del filtrato glomerulare, determinato con la c. dell'inulina e riportato a 1,73 m² di superficie corporea, è eguale a 125 ± 15 ml/min nei maschi e a 110 ± 15 ml/min nelle femmine (Pitts).

Un'altra c. utilizzabile per misurare l'entità della filtrazione glomerulare è quella del *tiosolfato di sodio* che, nel nostro paese, è forse quella più diffusamente impiegata.

I valori normali della c. del tiosolfato sono, secondo Gigli e Giovannetti, 105-168 (in media 131) ml/min nell'uomo, 103-144 (in media 120) ml/min nella donna.

Abbastanza usata, specie nei paesi di lingua francese, è la *c. dei mannitala* i cui valori normali sono, secondo Hamburger *et al.*, di 120 ± 30 ml/min.

Come misura dell'entità del filtrato glomerulare la prima c. proposta fu quella della *creatinina* (Rehberg). Successivamente si dimostrò che, mentre nel cane questa

Digitized by Google

sostanza viene eliminata esclusivamente per filtrazione glomerulare, nell'uomo essa viene altresì secreta dal tubulo. Ciò comporta, specie con elevate concentrazioni di creatinina plasmatica, valori di c. sensibilmente maggiori rispetto a quelli dell'inulina.

Per questo motivo si è soliti determinare la c. della *creatinina endogena*, all'infuori, cioè, di qualsiasi carico di creatinina. Inoltre, allo scopo di ridurre entro limiti trascurabili gli eventuali errori nella raccolta delle urine, si è soliti calcolare la c. della creatinina endogena su 24 h.

Secondo la nostra esperienza la c. della creatinina endogena di 24 h determinata mediante il metodo di Bolliger all'ac. dinitrobenzoico è nei soggetti normali di 125 ± 25 ml/min.

I valori normali sono praticamente sovrapponibili a quelli della c. del tiosolfato e molto vicini a quelli della c. inulinica. La determinazione contemporanea delle c. del tiosolfato e della creatinina (fig. 1) dimostra che solo con valori di filtrato glomerulare (c. del tiosolfato) eguali o inferiori a 40 ml/min la c. della creatinina è significativamente più elevata. Si può anche dire che valori di c. della creatinina non inferiori a 60 ml/min sono in genere praticamente sovrapponibili a quelli ottenuti con la c. del tiosolfato. Per una sicura attendibilità della c. della creatinina V non deve essere inferiore a 0,5 ml/min.

La *c. dell'urea* non rappresenta una misura della filtrazione glomerulare, ma può esserne considerata un buon indice. La sua importanza deriva dalla constatazione che essa può essere patologicamente diminuita quando ancora l'azotemia è normale e anche dal fatto che essa è indipendente dall'entità dell'apporto proteico, che condiziona invece in maniera determinante i valori azotemici.

Ma perchè la c. dell'urea, così utile nella pratica clinica, possa essere impiegata con reale vantaggio è necessario non trascurare le seguenti avvertenze:

a) il soggetto deve essere abbondantemente idratato (non meno di 500 ml di acqua debbono essere somministrati *per os* prima della prova);

b) qualsiasi c. dell'urea che fornisca valori patologici va ritenuta inattendibile se V non è di almeno 1,5 ml/min;

c) la formula per il calcolo della c. dell'urea è soltanto quella generale di c.; qualsiasi artificio matematico di calcolo (come quello di esprimere V sotto forma di radice quadrata) va considerato come « un'acrobazia aritmetica che non riposa su alcuna sicura base fisiopatologica » (Hamburger *et al.*); « il rene non estrae radici quadrate » (Pitts);

d) i valori *minimi* normali di c. dell'urea sono di 40 ml/min con diuresi fino a 2 ml/min e di 50 ml/min con diuresi più elevata.

L'impiego delle c. glomerulari è di estrema utilità non tanto per la diagnosi del tipo di nefropatia quanto per stabilire l'entità della insufficienza renale, per seguirne il progredire e per adeguare in conseguenza i provvedimenti terapeutici (Cagli).

Inoltre la determinazione del filtrato glomerulare è indispensabile per la determinazione di Tm (capacità massima di escrezione tubulare) e della frazione di filtrazione (FF).

2. *Clearance per la misura della portata renale plasmatica (PRP).* – La PRP si calcola in base alla clearance renale di certe sostanze che posseggono la caratteristica di essere, a bassa concentrazione plasmatica, eliminate in maniera praticamente completa con un unico passaggio attraverso il rene. La sostanza più spesso impiegata a questo scopo è l'ac. *p*-aminoippurico (PAI): i valori normali della c. di questa sostanza (a bassa concentrazione) sono nei soggetti giovani di 655 ml/min nell'uomo e 600 nella donna (Wesson).

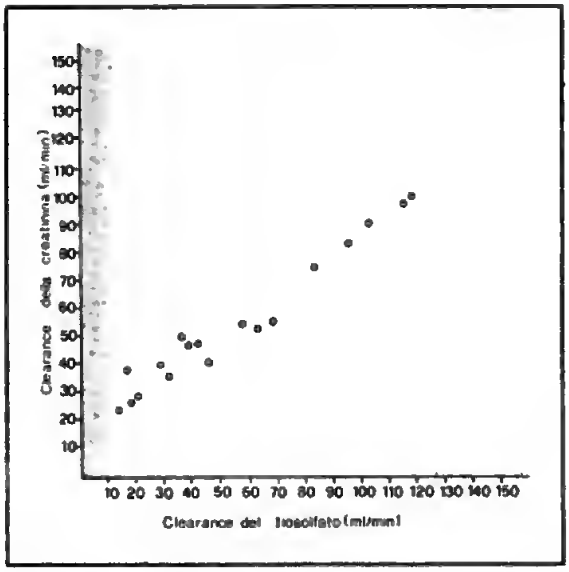


Fig. 1. Determinazione contemporanea della c. del tiosolfato e della creatinina (v. testo).

Tuttavia, l'estrazione del PAI in un unico passaggio attraverso il rene è pari soltanto al 90% (e non al 100%), perché una parte del plasma perfonde zone del rene che nei confronti della estrazione del PAI sono inerti (capsula, grasso perirenale, pelvi, tubuli distali e collettori). L'escrezione del PAI avviene per 1/5 mediante filtrazione glomerulare e per la quota restante attraverso escrezione da parte del tubulo prossimale (Pitts). Pertanto per i dati ottenuti mediante c. del PAI (a bassa concentrazione) si parla più propriamente di « portata renale plasmatica effettiva » (PRPE).

3. *Altre clearance renali.* – La formula di c. è applicabile a numerosissime sostanze endogene eliminate per via renale. Ci limiteremo in questa sede ad un semplice cenno di quelle più interessanti sul piano clinico.

a) *Clearance osmolare.* – Si definisce con questo termine il volume teorico in cui i soluti urinari potrebbero venir eliminati con una osmolarità eguale a quella del plasma. La formula per il calcolo è la seguente:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

Dove U_{osm} e P_{osm} sono rispettivamente la osmolarità dell'urina e quella del plasma.

La determinazione di C_{osm} durante la massima diuresi (da acqua o da diuretici osmotici) permette di determinare il potere massimo di diluizione e consente di calcolare la *c. dell'acqua libera* (C_{H_2O}), cioè il volume d'acqua in eccesso rispetto alla quantità sufficiente ad assicurare l'isotonia tra urina e plasma; tale calcolo si basa sulla seguente formula:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm}$$

Secondo la nostra esperienza dopo carico con 1 l d'acqua il valore minimo normale è di 3,5 ml.

La determinazione di C_{osm} in antidiuresi (assetamento, vasopressina) porta in genere alla eliminazione di un vol/min di urina inferiore al valore di C_{osm}. Si ha così la *c. negativa dell'acqua libera* che si esprime con il simbolo eT_{H_2O}:

$$Tc_{H_2O} = C_{osm} - V$$

Digitized by Google

Secondo la nostra esperienza dopo 16 h di assetamento il valore minimo normale è di 1,0 ml. Con somministrazione di un diuretico osmotico e di vasopressina si raggiungono invece 5-6 ml/min (Richet e Beaufils).

b) *Clearance delle proteine e delle macromolecole.* – Nello studio delle proteinurie (v. PROTEINURIA) ha notevole importanza la determinazione della c. di ogni singola frazione proteica, allo scopo di stabilire il grado di selettività di una proteinuria. Analogamente la c. di determinate macromolecole ci informa sul grado di «permeabilità» della «membrana filtrante» glomerulare.

c) *Clearance degli urati.* – La eliminazione dell'ac. urico si compie quasi esclusivamente per via renale. La c. dell'ac. urico è in condizioni normali di almeno 7 ml/min: una sua diminuzione si realizza quando aumenta l'uricemia, quando diminuisce l'urato filtrato, o quando aumenta il riassorbimento tubulare degli urati (Cagli *et al.*).

d) *Clearance dei fosfati.* – Poiché il paratormone agisce ostacolando il riassorbimento tubulare dei fosfati, un'elevata c. dei fosfati può rappresentare un indice di iperparatiroidismo. Anche nel diabete fosfatico (rachitismo Vit. D-resistente) la c. dei fosfati è aumentata. In condizioni normali il valore di questa c. è di 3-10 ml/min (Hamburger *et al.*).

e) *Clearance del potassio.* – La determinazione di questa c. è di qualche interesse nella diagnosi di iperaldosteronismo. Come hanno suggerito Birchall e Batson, un rapporto maggiore di 2 tra la c. urinaria del potassio (in mEq/l) determinata prima e dopo un trattamento con spironolattone è a favore della diagnosi di iperaldosteronismo (v. ALDOSTERONISMI).

f) *Clearance radioisotopiche.* – Queste c. vengono eseguite determinando la curva di scomparsa dal plasma di un'adatta sostanza radioattiva.

Le sostanze impiegate sono l'ortoiodoippurato marcato con ^{131}I per lo studio del flusso plasmatico renale effettivo e il diatrizoato marcato con ^{131}I per lo studio del filtrato glomerulare: i valori ottenuti sono sovrapponibili, rispettivamente, a quelli delle c. del PAI e della inulina (Tauxe e Hunt).

Per lo studio del filtrato glomerulare sono anche impiegate con ottimi risultati le c. isotopiche della inulina-^{14}C, della Vit. B_{12} radioattiva e del ^{51}Cr-EDTA (v. EDTA).

4. *Clearance dei farmaci.* – È di particolare importanza per il medico la conoscenza della c. renale dei farmaci. Infatti la potenziale pericolosità di un medicamento in caso di insufficienza renale è in rapporto con l'emivita del farmaco stesso nel plasma (Bossini).

La persistenza di un farmaco nel plasma è minore se più di un organo interviene nella sua escrezione ed è tanto minore quanto maggiore è l'entità della sua c. renale.

In pratica quanto maggiore è l'intervento del fegato e quanto più elevata è la c. renale tanto minore sarà la pericolosità del farmaco in corso di insufficienza renale.

Kunin ha dedicato particolare attenzione alla c. renale degli antibiotici.

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE; RENE E BACINETTO.

Clearance epatiche

Il fegato è capace di depurare il plasma di particolari sostanze colorate la cui introduzione in circolo viene sfruttata per esplorare le capacità funzionali dell'organo. Tali sostanze sono la bromosulfaleina, il rosa bengala e il verde indocianina.

La *prova alla bromosulfaleina* è quella più ampiamente usata in clinica e di essa è stata introdotta anche una valutazione sotto forma di c.

Nelle c. epatiche, a differenza di quanto accade per quelle renali, non può essere determinata direttamente la quantità di sostanza escreta, che in questo caso è eliminata con la bile.

Si ricorre invece al calcolo matematico della quantità di sostanza che lascia il plasma, calcolo che si effettua mediante costruzione di un grafico in cui le concentrazioni plasmatiche sono collocate sulle ordinate (scala logaritmica) in funzione del tempo (sulle ascisse in scala lineare). Si può in tal modo determinare il tempo necessario perché la concentrazione plasmatica della sostanza si dimezzi (T 1/2): dividendo il numero fisso 0,693 per T 1/2 si ottiene il valore di c.

Nei soggetti normali il valore della c. della bromosulfaleina è di 14,19 mg%/min ± 1,86 (Zeneroli *et al.*).

La prova è di notevole interesse per differenziare gli itteri ostruttivi dagli itteri epatocellulari: nel primo caso infatti la seconda parte della curva assume un andamento molto più orizzontale che non nel primo.

È possibile inoltre inserire i dati della c. della bromosulfaleina in un particolare diagramma correlativo, con il che le possibilità diagnostiche della prova risulterebbero ulteriormente aumentate (Barbi *et al.*) (v. anche: FEGATO E VIE BILIARI).

Bibliografia

Barbi G. *et al.*, *Minerva Med.*, 1967, **58**, 3024.
Birchall R., Batson H. M., *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, **51**, 861.
Bolliger A., *Med. J. Aust.*, 1936, **2**, 818.
Bossini A., *Med. Int.*, 1973, **37**.
Cagli V., *Policlinico (Prat.)*, 1969, **76**, 1281.
Cagli V. *et al.*, *Policlinico (Prat.)*, 1970, **77**, 245.
Gigli G., Giovannetti S., *Semeiologia funzionale del rene*, 1953, Minerva Medica, Torino, p. 65.
Hamburger J. *et al.*, *Néphrologie*, 1966, Flammarion, Paris, pp. 114, 239, 299.
Kunin C. M., *Ann. Intern. Med.*, 1967, **67**, 151.
Möller E., McIntosh J. R., Van Slyke D. D., *J. Clin. Invest.*, 1929, **6**, 427.
Pitts R. F., *Physiology af the Kidney and Body Fluids*, 1969, Year Book, Chicago, pp. 68, 89, 145.
Rehberg P. B., *Biochem. J.*, 1926, **20**, 447.
Richet G., Beaufils M., *Néphrologie: physiopathologie clinique*, 1971, Baillière, Paris.
Tauxe W. N., Hunt J. C., *Med. Clin. N. Amer.*, 1966, **50**, 937.
Wesson L. G. jr., *Physiology af the Human Kidney*, 1969, Grune & Stratton, New York, London, p. 96.
Zeneroli M. L. *et al.*, *Fegata*, 1968, **14**, 47.

VITO CAGLI

CLEIDOCRANICA DISOSTOSI

F. *dysostose cléidocrânienne.* - I. *cleidocranial dysostosis.* - T. *Dysostosis cleidocranialis.* - S. *disostosis cleidocraneal.*

Definizione e generalità

La disostosi cleidocranica, o sindrome di Pierre Marie e Sainton, è caratterizzata da aplasia o ipoplasia della clavicola e ritardo di ossificazione delle ossa, delle fontanelle e delle suture del cranio; si associano, in varia misura, anomalie e ritardi di ossificazione delle ossa di origine cartilaginea ed alterazioni dentarie.

La d. c. è ereditaria e la trasmissione a carattere dominante autosomico (Valentin, Lasker, Jackson, Spital e coll., Bach e coll.); i casi sporadici, da mutazioni, sono frequenti (Soulé, Lasker).

Etiopatogenesi

La d. c. è causata da un disturbo del processo di ossificazione delle ossa di origine membranosa. Le cause permangono ignote. Numerose ipotesi sono state prospettate: malattie in gravidanza, traumi ostetrici, idramnios, fattori eredodistrofici (lue, tbc, alcolismo), processi infiammatori meningoencefalici, alterazioni endocrine.

Anatomia patologica

La clavicola manca da un lato, più spesso a destra, bilateralmente nel 10% dei casi; generalmente manca la parte mediana, formandosi così una pseudartrosi, oppure l'estremità acromiale, più raramente l'estremità sternale; la porzione mancante può essere sostituita da un cordone fibroso; anche i muscoli trapezio, pettorale ed il fascio clavicolare dello sternocleidomastoideo possono mancare.

Digitized by Google

Le ossa della volta cranica presentano arresto di sviluppo e persistenza di zone di struttura membranosa; le ossa wormiane sono numerose. Analogo arresto di sviluppo si nota a carico delle ossa della base cranica, della faccia, dei seni paranasali e delle cellule mastoidee.

All'esame istologico si rileva un'alterazione dell'ossificazione encondrale dell'epifisi e della metafisi delle ossa lunghe, e, più spiccatamente, dell'ossificazione membranosa delle ossa piatte. La cartilagine in riposo si ipertrofizza, per aumento della sostanza intercellulare, allo scopo di compensare il ritardo dell'accrescimento causato dal disturbo dell'ossificazione; questo meccanismo di compenso diviene insufficiente allorché la maggior parte dello scheletro si è ossificata; ne

Fig. 1. Aspetto clinico di un bambino malato di d. c. Abnormale adduzione delle spalle. (*Osservazione Busanelli Gandolfi*).

consegue un ritardo progressivo dell'accrescimento (Zellweger e coll.).

Nel cervello sono state riscontrate alterazioni infiammatorie ed emorragiche.

Quadro clinico

Il cranio è aumentato di volume, con netta prevalenza del diametro trasverso su quello sagittale; i due emicrani sono asimmetrici; le bozze frontali sono preminenti e separate da un solco che si prolunga con una depressione mediana a livello del vertice; anche le bozze parietali ed occipitali sono notevolmente accentuate; la consistenza è molle; nel neonato isolotti di tessuto osseo si inframezzano a vaste zone di tessuto membranoso.

Le fontanelle sono aperte alla nascita; quella anteriore è molto ampia, di consistenza fibrosa e si prolunga anteriormente, attraverso la sutura metopica diastasata, sino alla radice del naso; la chiusura può essere ritardata sino alla pubertà o non avvenire mai; anche le suture coronaria e lambdoidea sono diastasate, ampie e di consistenza membranosa e conservano questi caratteri sino all'età adulta.

La faccia appare piccola in contrasto con le aumentate dimensioni del cranio; lo scheletro facciale è ipoplasico; il bordo inferiore dell'orbita è spostato all'indietro ed i globi oculari appaiono leggermente sporgenti (pseudoesoftalmo); lo spazio interpupillare è aumentato (ipertelorismo). La base del naso è larga e appiattita, anche gli zigomi sono appiattiti; il palato è ogivale, talora con ampia schisi che interessa anche il palato molle; il mento è piccolo e sfuggente.

Le anomalie dentarie sono frequenti (displasia osteodentaria di Jackson): persistenza dei denti decidui, talora sino alla pubertà; ritardo nell'eruzione di quelli permanenti con radici scarsamente sviluppate e superfici masticatorie non combacianti; eruzioni parziali; presenza di denti soprannumerari, difetti di posizione; fusioni dentarie, agenesie isolate, anomalie di forma, difetti dello smalto e del cemento; la carie è frequente con precoce caduta dei denti; talora si riscontrano cisti follicolari di dimensioni notevoli (Jackson; Broglia e coll.).

Il torace ha la forma di campana; possono mancare le fossette sopra- e sottoclavicolare.

L'aplasia o ipoplasia clavicolare è il segno fondamentale: alla palpazione si rileva l'assenza totale o parziale, in grado variabile, della clavicola, talora ridotta a frammenti che si articolano con lo sterno e l'acromion. Il moncone clavicolare può sporgere sotto la cute, o irritare il plesso brachiale e causare dolore. I movimenti dell'articolazione scapolomerale sono esagerati; le spalle sono abbassate e possono ravvicinarsi anteriormente, con un movimento di adduzione (fig. 1), sino a toccarsi.

Le scapole sono molto sporgenti e possono toccarsi posteriormente: questi movimenti abnormi sono favoriti dall'eventuale assenza di alcuni muscoli: succlavio, pettorale, deltoide, capo claveare dello sternocleidomastoideo.

Si associano anomalie della colonna vertebrale, cifosi, lordosi, scoliosi, e degli arti, gomito e ginocchio valgo, *coxa vara* o *valga*, lussazione dell'anca, piedi piatti.

Caratteristico è l'aspetto delle mani: il pollice è accorciato; le dita sono sovente corte e tozze con clinodattilia del mignolo e brachifalangia delle falangi terminali; le unghie sono ricurve con note distrofiche.

L'accrescimento staturale, normale nei primi mesi di vita, in seguito si rallenta e compare il nanismo (Zellweger e coll.); anche l'accrescimento ponderale è scarso. Il trofismo muscolare è ridotto e la deambulazione ha inizio con ritardo. La pubertà è ritardata nelle bambine (Giaccai).

Le alterazioni del bacino possono causare distocie pelviche.

Lo sviluppo psichico è più spesso regolare, ma talora si riscontrano ritardo mentale (Thoms; Giaccai; Bach e coll.), epilessia (Torelli) isolata o associata a ritardo mentale, tetraplegia flaccida (Carrière e coll.), siringomielia (Herbenval), psicosi, turbe caratteriali; l'EEG può documentare alterazioni di tipo irritativo (Bach e coll.).

Accanto ai casi con disturbo dell'ossificazione pressoché generalizzato ne esistono altri, forme fruste, nei quali il difetto di ossificazione è limitato al cranio (Delan e coll.).

I diversi valori del sangue sono normali.

Esame radiologico

Il cranio (fig. 2, *A*) è aumentato di volume; le ossa parietali e occipitali sono piccole e scarsamente ossificate; le suture

Digitized by Google

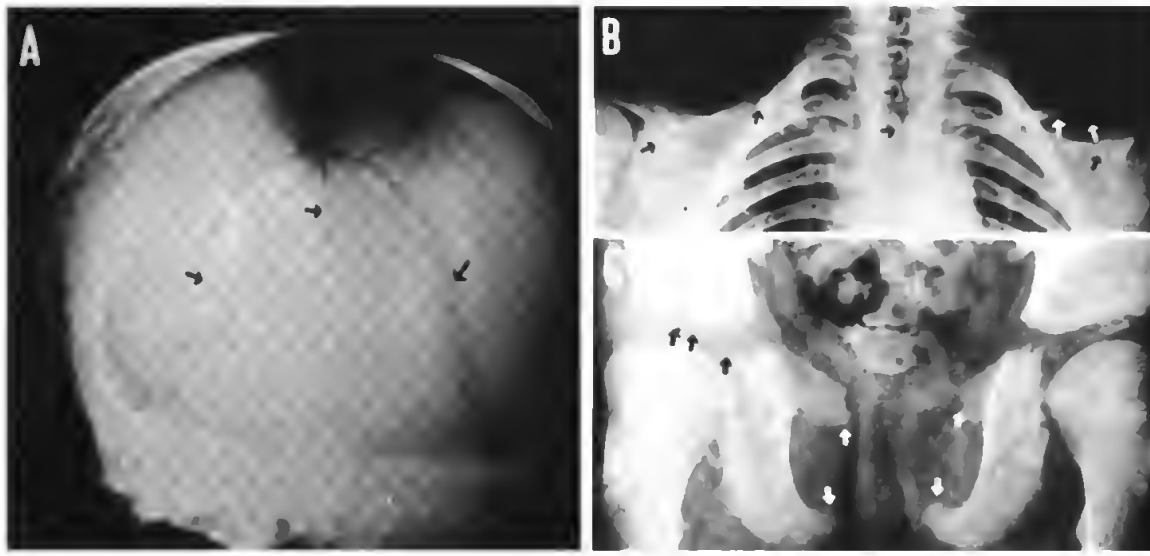


Fig. 2. D. c. in un bambino. *A*) A 4 anni e 4 mesi nel cranio si rileva la persistenza delle fontanelle, della sutura sagittale beante e di numerose ossa suturali, compreso un grosso osso interparietale (*frecce*). *B*) All'età di 11 anni e mezzo, si osserva l'assenza della metà laterale della clavicola destra e la mancanza di un tratto assai esteso della clavicola sinistra fra le estremità sternale e acromiale che sono ossificate. L'aumentare dell'età non ha portato ad un aumento di ossificazione della clavicola. I processi coracoidei della scapola sono ipoplasici. Le frecce sulla colonna vertebrale indicano gli archi neurali beanti delle vertebre toraciche. *C*) A 11 anni e mezzo, i corpi e i rami inferiori delle ossa pubiche non si sono ancora calcificati. (*Da Caffey*).

metopica e lambdoidea diastasate; la fossa cranica media è più corta; la sella piccola e svasata. In corrispondenza delle suture e nello spessore delle ossa della teca si riscontrano numerose ossa wormiane che, intersecandosi con i solchi dei vasi diploici ampi e ramificati, conferiscono alla teca un aspetto a mosaico. Il forame occipitale è inclinato in avanti.

Lo scheletro facciale è poco sviluppato, i seni paranasali sono quasi assenti, le mastoidi piccole e non ancora pneumatizzate.

La clavicola manca o è ridotta a monconi paracromiali o parasternali (fig. 2, *B*). Le scapole sono scarsamente sviluppate, le cavità glenoidi sono ipoplasiche; spesso l'acromion ed il processo coracoideo non sono visibili.

Anche l'ossificazione dello sterno può essere incompleta o frammentaria.

I corpi vertebrali sono appiattiti e biconvessi, talora ridotti ad emispondili (Pansini e coll.); la scoliosi, la cifosi, la lordosi e la spina bifida sono frequenti; nei bambini si riscontra la persistenza della sincondrosi tra i corpi e gli archi vertebrali.

Le ossa lunghe degli arti superiori sono corte e tozze. L'omero ed il capitello del radio possono essere sublussati; persiste la linea epifisaria del cubito. I nuclei di ossificazione compaiono con ritardo, le diafisi dei metacarpi e delle falangi sono sottili e poco calcificate; il 5° metacarpo è più lungo; le falangette sono accorciate ed appiattite. La linea di ossificazione può essere irregolare ma più peculiare è il riscontro di pseudoepifisi o epifisi supplementari, nuclei di ossificazione accessori non saldati alla diafisi, alle estremità prossimali dei metacarpi e dei metatarsi (Zanini e Parenzan).

Il bacino è scarsamente sviluppato; le ali iliache sono spesso ipoplasiche; l'ossificazione delle branche ischio- ed iliopubiche è assente o ritardata; anche la saldatura del pube è ritardata (fig. 2, *C*), per cui il bacino è ristretto ed asimmetrico. I cotili sono ipoplasici, quasi appiattiti e deformati; la cartilagine ad Y dell'acetabolo persiste oltre la norma.

Il collo del femore è deformato o assente; anche la testa del femore può mancare ed il trocantere risale sino alla spina iliaca anteroinferiore. I piedi sono corti; anche i metatarsi e le falangi presentano anomalie di lunghezza e di forma; le articolazioni interfalangee sono aplasiche.

Diagnosi e terapia

È agevole, in base al rilievo delle alterazioni craniche, dell'ipermotilità delle spalle, dell'assenza delle clavicole, confermato dall'esame radiologico.

La diagnosi differenziale va posta con l'idrocefalia, il rachitismo, la disostosi craniofacciale di Crouzon.

La prognosi *quoad vitam* è buona; quella *quoad valetudinem* è condizionata all'entità delle anomalie.

Un trattamento chirurgico, con escissione del moncone clavicolare, è indicato allorchè questo irriti il plesso brachiale.

Le alterazioni dentarie potranno giovarsi di apparecchi protesici.

Bibliografia

Bach C., Fauré C. *et al.*, *Ann. Pédiat.*, 1966, **42**, 67.
Broglia M. L., Odasso M., *Minerva Stomatol.*, 1967, **16**, 121.
Caffey J., *Diagnostica radiologica pediatrica*, 1961, SES, Firenze.
Carrière G., Huriez C., Decamps G., *La dysostose cléidocrânienne*, 1937, L. Danel, Lille.
Delan J., Negre A., *Arch. Franç. Pédiat.*, 1951, **8**, 100.
Giaccai L., Salaam M., Zellweger H., *Acta Radiol.*, 1954, **41**, 417.
Herbenval R., *Ann. Méd. Nancy*, 1962, **1**, 556.
Jackson W. P., *Acta Med. Scand.*, 1951, **139**, 292.
Lasker G. W., *Hum. Biol.*, 1946, **18**, 103.
Marie P., Sainton P., *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1898, **15**, 436.
Pansini R., Lura A., *Ann. Rad. Diagnost.*, 1964, **37**, 275.
Soulé A. B., *J. Bone Joint Surg.*, 1946, **28**, 81.
Spital J., Schellong G., Scholzw W., *Acta Genet. Med. Roma*, 1967, **16**, 159.
Thoms J., *Acta Radiol.*, 1953, **40**, 514.

Digitized by Google

Torelli M., *Riv. Clin. Pediat.*, 1964, 74, 233.
Valentin B., Mestern J., *Erbartzt*, 1934, 1, 62.
Zanini A., Parenzan C., *Minerva Pediat.*, 1953, 5, 194.
Zellweger H., Theiker K., Larcher F., *Helv. Paediat. Acta*, 1950, 5, 264.

GUGLIELMO PASSARO

CLEPTOMANIA

F. *kleptomanie*. - I. *kleptomania*. - T. *Kleptomanie*. - S. *cleptamania*.

Definizione

Cleptomania è una « pulsione morbosa » al furto, cui mancano le componenti della riflessione e della motivazione cosciente. Tale pulsione si manifesta sotto forma di accessi psicomotori, con una sintomatologia specifica limitata all'atto del rubare. Un tempo la c. veniva perciò considerata in psichiatria sotto l'etichetta di una *monomania*. Kraepelin la definiva come una forma di « follia impulsiva ». Oggi si parla di « pulsioni reattive » e di « pulsioni abnormi » (Bleuler).

Psicopatologia

Ciò che differenzia l'atto cleptomanico dal furto è soprattutto la sua diversa motivazione. Sul *livella comportamentale* l'abnormità della motivazione è visibile nella frequente (ma non costante) incapacità del cleptomane di godere della refurtiva; questa perde per il paziente il suo valore subito dopo l'atto impulsivo dell'appropriazione, e viene quindi messa da canto come roba inutile. Sul *livello subiettiva* l'abnormità è rilevabile dai seguenti segni:

a) lieve *obnubilamenta di coscienza* al momento del furto. Questo sintomo è variabile e consiste in uno stato di lieve depersonalizzazione (v.) e di intensa eccitazione. Il paziente descrive il suo sé accessuale come un corpo psichico estraneo, che si distacca dal suo senso normale di autoidentità;

b) *alterazione della cenestesi, eccitazione sessuale* o senso di *fame* immediatamente prima dell'atto, orgasmo o comunque senso vitale di appagamento alla fine dell'accesso;

c) *deficienza, più o meno marcata, della memoria* per la sequela degli atti compiuti durante l'accesso. Tali lacune mnesiche indicano la discontinuità di coscienza.

Patogenesi

Sebbene tale stato ponga spesso il problema di una *genesi epilettica* o psicoendocrina, e sebbene non manchino in letteratura reperti in tal senso, non è stato finora possibile precisare il substrato fisico della sindrome. La natura « epilettoide » della c. (condivisa con altre pulsioni morbose, come la poriomania, la dipsomania, la piromania) è rimasta una speculazione. Più fondata empiricamente è l'interpretazione *psicodinamica*, che si articola nei punti seguenti: *a*) un frequente *conflitto* con la norma di coscienza, l'autorità, il Super-Io sociale, visibile sia nella biografia dei pazienti, sia nell'atto stesso di opposizione alla legge e alla norma del diritto; *b*) *rimozione* di tale conflitto, per cui il paziente al di fuori dell'accesso si sottomette all'ordine sociale, fino a non sapersi più identificare, retrospettivamente, con la sua pulsione; *c*) *eruzione improvvisa della motivazione rimossa*: tale eruzione si accompagna, come ogni improvvisa derepressione, ad un'alterazione di coscienza (che si continua nella dimensione cenestesica) e ad un'esperienza emotiva « fascinosa » (equivalente alla momentanea integrazione nell'Io della tendenza rimossa); *d*) all'opposizione (implicita nell'atto del furto) segue completa sottomissione al Super-Io, per cui il paziente, a differenza del ladro comune, si identifica in buona fede con la morale comune; *e*) parziale incapacità di controllare la motivazione rimossa, e conseguenti ricadute: per lo più si assume che tale incapacità sia solo parziale, donde la responsabilità giuridica è solo diminuita; *f*) la motivazione rimossa risulta spesso connessa ad uno *sviluppo abnorme della personalità*, di tipo *nevrotica*. Alla soddisfazione connessa all'atto cleptomanico corrisponde spesso un'insoddisfazione istintuale di fondo.

Terapia

Una terapia farmacologica della c. non esiste, poichè gli usuali tranquillanti non hanno una funzione specifica sulla pulsione morbosa. Maggiori sono le possibilità della psicoterapia, che mira ad una coscientizzazione del conflitto e ad una ristrutturazione degli aspetti psicopatologici della personalità.

La *prognosi quoad valetudinem* è sfavorevole solo in caso di alterazione psicopatica della personalità.

Bibliografia

Bleuler E., *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1973, 12 ed., Springer, Berlin.
Stutte H., *Kinderpsychiatrie und Jugendpsychiatrie*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, II, 1960, Springer, Berlin.
Zullinger H., *Schriftenr. Psychohyg. Inst. Bull.*, 1954.

GAETANO BENEDETTI

CLIMATERIO

F. *âge critique*; *retour d'âge*. - I. *climoterium*. - T. *Klimakterium*. - S. *climoteria*.

SOMMARIO

Definizione (col. 134). - **Climaterio femminile** (col. 134): *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Eliminazione urinaria degli ormoni e dei loro metaboliti*. - *Sintomatologia*. - **Climaterio maschile** (col. 139): *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - **Terapia** (col. 140).

Definizione

Per climaterio si deve intendere quella fase iniziale della senescenza, durante la quale si ha la fisiologica involuzione delle ghiandole sessuali, con un graduale, lento instaurarsi di un ipogonadismo primario, cui si associano modificazioni varie a carico delle altre ghiandole endocrine e del resto dell'organismo. Pertanto il termine c., che etimologicamente indica un brusco cambiamento, non può ritenersi corretto, avvenendo l'involuzione delle gonadi progressivamente in un arco di tempo di diversi anni, in genere 8-10, negli uomini ancora di più. Si distingue un c. femminile da un c. maschile.

Climaterio femminile

Il c. femminile comprende quel complesso di trasformazioni anatomofunzionali e cliniche che corrispondono alla fisiologica involuzione delle ovaie e di cui la cessazione delle mestruazioni e della funzione riproduttiva (menopausa [v.]) non rappresenta che un evento: esso s'inizia 12-18 o più mesi prima della menopausa, e termina alcuni mesi dopo. I primi segni dell'insufficienza gonadale cominciano a manifestarsi verso i 40-42 anni, la menopausa cade sui 45-50 anni, pare più tardivamente nei climi caldi e nei soggetti che hanno avuto un menarca precoce, più precocemente nei climi freddi e nei soggetti che hanno avuto un menarca tardivo. Negli ultimi anni sono stati osservati statisticamente un anticipo del menarca e un ritardo della menopausa. Importanza fondamentale hanno comunque fattori familiari, costituzionali, razziali, igienici, ambientali.

Prima dei 40 anni si parlerà di *c.* e *menopausa precoci*;

Digitized by Google

all'inverso, oltre i 55 anni, di *c.* e *menopausa tardivi*. Sono descritti casi di donne mestruate oltre il 60° anno di età.

Etiopatogenesi

Una parte dei disturbi correlati con l'età climaterica o età critica dipendono dall'involuzione lenta e progressiva delle ovaie cui fa seguito un insieme di alterazioni plurighiandolari, umorali e metaboliche che giustificano, almeno in parte, la ricca sintomatologia. Essi sono pertanto la diretta conseguenza della diminuita increzione ovarica (estrogenica in particolare, e luteinica), e dell'aumentata increzione preipofisaria reattiva. È opinione attuale però che una parte patogenetica importante, secondo alcuni preminente, abbiano mutati atteggiamenti funzionali e correlativi del S.N.C., del diencefalo in particolare: in tal senso, il c. sarebbe un periodo di ristrutturazione delle funzioni dei centri nervosi corticali e ipotalamici, che se da un lato sarebbe responsabile delle modificazioni del tono vegetativo, dall'altro favorirebbe le variazioni qualitative e quantitative della secrezione ipofisaria, non solo gonadotropa, ma anche tireo- e corticotropa. È il caso di ricordare che nel diencefalo sono stati di recente individuati i *releasing factors* (R. F.), tipici neurormoni che agiscono sulla produzione e sull'immissione in circolo degli ormoni ipofisari (v. IPOFISI).

Anatomia patologica

Le modificazioni dell'ovaio in c. possono essere distinte in 4 gruppi: *a*) ovaie *polifollicolari*, con numerosi follicoli per lo più involutivi, spesso di tipo microcistico; *b*) ovaie morfologicamente *normali*, che accanto a follicoli involutivi ne presentano altri in fase evolutiva, non differendo molto dalle ovaie di donne in età feconda; *c*) ovaie *paucifollicolari*, con rari follicoli primordiali e scarsissimi follicoli in evoluzione, presenza di corpi albicanti, diffusi fenomeni involutivi a carico di tutto il parenchima; *d*) ovaie di tipo *atrofico senile*, con scomparsa pressoché completa dei follicoli. In tutti i gruppi precedentemente indicati è possibile rilevare la presenza di corpi lutei, quale espressione della persistenza di una normale, anche se ridotta, attività ovulatoria. Ciò significa che i cicli anovulari, se sono più frequenti in c., non ne costituiscono la regola, come si è sostenuto in passato; non solo, ma non si esclude la possibilità di ovulazioni anche in postmenopausa, come dimostrato dalle gravidanze osservate in tale periodo.

Nella prima fase del c. vi è in genere un'iperplasia diffusa dell'endometrio, con lumi ghiandolari cistici e distesi e altri piccoli, atrofici (« a formaggio svizzero »); altre volte l'iperplasia è zonale, con possibilità di evoluzione in formazioni polipoidi. Tali modificazioni, come quelle che descriveremo per la vagina, sono ritenute espressione dell'iperstimolazione estrogenica, non tanto per un eccesso assoluto di estrogeni, parte dei quali avrebbero una derivazione corticosurrenalica, quanto per un difetto di progesterone. Rara è l'atrofia, che è invece tipica della seconda fase del c. e della postmenopausa, per il ridursi della secrezione e quindi della stimolazione estrogenica.

La vagina diviene progressivamente, ma lentamente, meno elastica, i fornici meno profondi; il suo lume si riduce, le pliche e le papille tendono ad appianarsi. La colpocitologia dimostra che, dopo una prima fase che riflette un aspetto da iperstimolazione estrogenica, le modificazioni involutive si instaurano molto lentamente, in quanto l'epitelio vaginale è molto sensibile anche a piccole dosi di estrogeni: pertanto, il quadro dell'atrofia vaginale con cellule piccole, atrofiche, prive di glicogeno è molto tardivo, addirittura della postmenopausa.

I genitali esterni in genere subiscono in c. modeste modificazioni involutive, le quali sono tipiche invece della senilità. Le mammelle possono all'inizio presentare aumento del grasso sottocutaneo, irregolarità dei lobuli con dilatazione cistica e proliferazione degli acini tubulari; solo con l'effettiva riduzione degli estrogeni si ha l'atrofia progressiva del tessuto ghiandolare, con riassorbimento del grasso, diminuzione del volume e della consistenza.

Le modificazioni anatomoistologiche dell'ipofisi sono strettamente legate al progredire dei fenomeni di involuzione anatomofunzionale dell'ovaio e alle turbe ipotalamiche cui si è prima accennato. Scarsamente evidenti nella prima fase del c., è solo nelle fasi avanzate, e tipicamente in menopausa, che la preipofisi può anche aumentare di volume; vi è riduzione delle cellule eosinofile, con aumento percentuale delle basofile, alcune delle quali possono presentare fenomeni di degranulazione del protoplasma o di ialinosi, e altre volte aspetti che ricordano le « cellule da castrazione »: è l'espressione anatomofunzionale dell'iperfunzione preipofisaria reattiva, che si rivela con l'aumento nelle urine delle gonadotropine, e che può alle volte interessare le funzioni tireotropa e corticotropa, con l'instaurarsi dei relativi quadri clinici.

Nelle fasi tardive del c. e specie nella postmenopausa si può trovare un aumento di volume del corticosurrene, il quale si assume il compito di supplire alla carente funzione ormonoformatrice delle gonadi fornendo all'organismo quella quota di ormoni sessuali di cui ha bisogno per le sue necessità metaboliche: questo avviene soprattutto – o è più evidente – nelle donne, in quanto negli uomini l'involuzione delle gonadi è assai lenta. L'iperplasia sarebbe a carico della zona fascicolata, che può assumere successivamente aspetto adenomatoso, mentre fenomeni regressivi si possono osservare a carico delle zone glomerulosa e reticolare.

Eliminazione urinaria degli ormoni e dei loro metaboliti

I dati di maggiore rilievo sono i seguenti: *a*) l'eliminazione urinaria delle gonadotropine presenta agli inizi un comportamento variabile: può essere normale, specie nei periodi in cui si ha un'attività ciclica mestruale regolare; può essere aumentata (per aritmica produzione di FSH, spesso senza il corrispettivo equilibrato aumento dell'LH), o addirittura diminuita, specie nei periodi metrorragici o di amenorrea; successivamente, con il progredire dell'involuzione dell'ovaio, è abitualmente elevata; *b*) parallelamente, l'eliminazione urinaria degli estrogeni è di regola normale nei cicli normali, normalmente ovulatori. Per quanto riguarda invece il comportamento nei cicli anovulari, con assenza o insufficienza della fase luteinica, e nei periodi metrorragici o di amenorrea (che possono alternarsi per un tempo più o meno lungo con cicli normali ovulatori) vi sono molte discussioni: in linea di massima si può ammettere che vi sia una fase iniziale di iperestrogenismo (assoluto, o relativo per il venir meno della funzione del corpo luteo) con iperestrogenuria, senza che però questo costituisca la regola, in quanto l'iperestrogenismo può mancare, o alternarsi, o essere sostituito da periodi di ridotta escrezione estrogenica. In sintesi, all'inizio del c. si assiste ad un'alterazione del normale ritmo ovarico (secondo alcuni sostenuto da un alterato ritmo ipotalamoipofisario), che precede la fase involutiva in cui le funzioni ovulatoria e steroidogenetica progressivamente si esauriscono fino ad estinguersi, con riduzione progressiva dell'estrogenuria, sì che ad un dato momento la piccola quota di estrogeni presenti nelle urine è quella di esclusiva derivazione corticosurrenalica; *c*) l'eliminazione urinaria del pregnandiolo, tranne che nei cicli ovulatori, si riduce, perde il tipico comportamento ciclico bifasico, per prendere quindi origine quasi esclusivamente dal corticosurrene; *d*) a meno che non si realizzino particolari condizioni, l'eliminazione urinaria dei 17-idrossicorticoidi e dei 17-chetosteroidi non subisce in condizioni normali sostanziali modificazioni: solo nelle fasi più avanzate e in postmenopausa si può assistere ad una riduzione che interessa particolarmente i secondi.

Sintomatologia

La sintomatologia, ricca e multiforme, varia in modo notevole da soggetto a soggetto: si può dire che ogni donna ha la sua forma di c. a seconda della propria costituzione.

Digitized by Google

Solo nel 15-20% delle donne non vi è alcun disturbo, ad eccezione, s'intende, di quelle che sono le manifestazioni strettamente connesse con l'apparato genitale. Per le rimanenti, la sintomatologia può essere a volte sfumata, a volte invece tanto accentuata da costituire un vero e proprio stato patologico. Sembra al riguardo che le donne che hanno avuto una vita sessuale normale e prolifica abbiano un c. scarso di sintomi. Ad ogni modo, molti altri fattori (costituzionali generali e di disposizione di singoli apparati e organi, psichici, ambientali, familiari, razziali, sociali, etc.) intervengono nel determinare sia l'insorgenza sia l'entità dei vari quadri clinici.

1. *Turbe mestruali.* – Il tipo di *cessatia mensium* fisiologico sarebbe quello in cui il flusso mestruale gradualmente diminuisce fino alla totale abolizione. Generalmente ciò non accade, e in luogo di questa « ipomenorrea progressiva » si può avere una cessazione brusca delle mestruazioni, oppure queste assumono un andamento irregolare, aciclico, con uno o più mesi di regolare comparsa e uno o più mesi di sospensione (aritmia mestruale). Spesso dopo uno o più mesi di sospensione, il flusso è prolungato e di tipo emorragico; altre volte è scarso; altre volte ancora il ciclo si allunga, oppure tra due flussi temporalmente regolari compare durante il ciclo un'emorragia (extrasistole mestruale).

In c. è stata poi accertata la mancanza di correlazione tra ovulazione e mestruazione: può aversi cioè un'*ovulazione amestruale*, quando si ha l'ovulazione senza che compaia il flusso mestruale (su questa base vengono interpretate le gravidanze in donne amenorroiche da qualche mese), oppure una *mestruazione anovulare* quando si ha, come si è detto, la mestruazione senza che vi sia stata l'ovulazione. Tali comportamenti sarebbero in rapporto con il vario evolversi dei processi d'involuzione dell'ovaio e con l'asincrona increzione delle gonadotropine ipofisarie per l'alterazione della regolazione diencefaloipofisaria.

2. *Alterazioni vaginali.* – Raramente nelle fasi precoci del c., più spesso dopo la menopausa, l'ipotrofia o l'atrofia della mucosa vaginale secondaria alla deficienza degli ormoni ovarici facilita l'instaurarsi di processi di vaginite oligofollicolare. A carico della vulva si possono avere pruriti intensi, continui, con parossismi notturni. Più rara invece la craurosi vulvare (v.): la vulva e le grandi labbra appaiono secche, pergamenacee, spesso pigmentate, con screpolature e fissurazioni e a volte piccole ulcerazioni dovute al grattamento. La vaginite climaterica e specialmente la craurosi vulvare vengono considerate condizioni predisponenti allo sviluppo di neoplasie.

3. *Turbe vasomotorie.* – Il segno più comune del c. è costituito dai sintomi vasomotori: vampate di calore o « caldane ». I soggetti avvertono improvvisamente un vivo senso di caldo per lo più al viso, alla testa, al collo o anche a tutta la parte superiore del tronco, più raramente diffuso a tutto il corpo. Le vampate, particolarmente fastidiose se intervengono nelle ore notturne o nei mesi estivi, possono accompagnarsi a pulsazioni e senso di cardiopalmo e così pure a chiazze di arrossamento di tipo eritematoso, specialmente sul collo e sulla parte superiore del tronco: la durata varia da qualche secondo a qualche minuto. Circa la frequenza possono essere molto rare o presentarsi 2-3 volte la settimana, come ripetersi più volte in uno stesso giorno; sono spesso seguite da profuse sudorazioni, le quali peraltro possono intervenire isolatamente specie nelle ore notturne. Non infrequentemente può aversi pallore o sensazione di formicolio diffuso o limitato alle estremità (acroparestesie): l'uno e l'altra possono precedere la vampata di calore.

La genesi dei fenomeni vasomotori non è ancora chiara: senza volere escludere una primitiva alterazione della neuroregolazione, nel senso precedentemente indicato, è certo che un'influenza non trascurabile o addirittura determinante debbono avere la carenza degli ormoni ovarici e/o l'eccesso dell'increzione delle gonadotropine, nel senso che essi compaiono ad ogni età in seguito ad ovariectomia e cedono alla terapia ormonica sostitutiva.

4. *Turbe neuropsichiche.* – Instabilità e irritabilità neurovegetativa, che coinvolgono il vago e il simpatico, costituiscono un carattere importante del c. È stato scritto che è questa l'epoca dell'eterotonia: cardiopalmo; tachicardia, spesso importante, spesso influenzata da fattori emotivi, e alle volte di tipo parossistico; molto frequente la cefalea, di tipo pulsante o costrittivo, alle volte accompagnata da parossismi ipertensivi; spasmi della muscolatura liscia bronchiale o intestinale; crisi angiospastiche a carico delle coronarie, anche con accessi anginosi; disturbi della circolazione venosa.

I disturbi psichici possono essere lievi e caratterizzati da facile emozionabilità, instabilità dell'umore, ansia o depressione, tristezza, idee melanconiche, difficoltà della concentrazione, diminuzione della memoria, etc. Più di rado si giunge a vere psicosi. Tutte queste manifestazioni sono legate alla costituzione neuropsichica e alla personalità del soggetto, e ad un complesso di altri fattori, sociali, ambientali, familiari, educativi. La libido è in genere conservata con orgasmo normale; a volte la libido affievolisce, altre volte vi è addirittura un'accentuazione. Anche qui giocano fattori psicologici complessi, senza però poter escludere un intervento diretto delle mutate condizioni ormonali.

5. *Turbe endocrine extragonadali.* – Sono essenzialmente quelle interessanti la tiroide e il corticosurrene. La sindrome da *iperfunzione corticosurrenale* si manifesta abitualmente dopo la menopausa e si concretizza essenzialmente in due quadri clinici in genere sfumati e incompleti: *a*) l'ipercorticosurrenalismo prevalentemente androgenico (virilismo, [v.]), *b*) l'ipercorticosurrenalismo globale, cioè metabolico e androgenico, definito anche, con termine non da tutti accettato, come *abito cushingoide*.

La *sindrome da iperfunzione tiroidea* è particolarmente frequente in c. Si va da quadri sfumati di atteggiamenti ipertiroidei (che bisogna ben differenziare dalle manifestazioni psiconevrotiche o sindromi parabasedowiane) alle franche tireotossicosi (v.). È però da ricordare che, sia pure con minore frequenza, possono comparire o accentuarsi in questo periodo della vita quadri di *ipotiroidismo* fino al mixedema conclamato.

Il venir meno della funzione ovarica può anche essere il momento scatenante di codeste turbe endocrine extragonadali, ma esse non si possono realizzare senza una particolare costituzione e predisposizione dell'asse diencefaloipofisario, del corticosurrene e della tiroide.

6. *Turbe metaboliche.* – S'inizia o si accelera in c. un globale e progressivo rallentamento del ricambio, che raggiunge la sua acme nella franca vecchiaia, fondamentalmente per riduzione delle attività anaboliche e relativo aumento delle attività cataboliche. Nel 20% dei casi compare un modesto aumento di peso e in un altro 20% una franca obesità, la cui patogenesi è da ricercare in modificate abitudini di vita, nel persistere di una buona attività insulinopancreatica, in fenomeni di ostacolata lipolisi e di accentuata liposintesi, alle volte con il concorso di una condizione di ipercorticismo.

Per la negativizzazione del ricambio calcico e proteico può prendere inizio una manifestazione importante, l'*osteoporosi*, che si rende più evidente nella postmenopausa. Può iniziarsi la cosiddetta artropatia climaterica, con dolori

Digitized by Google

ossei e muscolari diffusi, di cui una forma particolarmente frequente è quella costituita da dolori sacrali e lombari. Descritta una particolare forma di distrofia muscolare progressiva interessante il cingolo scapolare e toracodorsale, e successivamente i gruppi dell'ileopsoas, del quadricipite e dei glutei. Per la riduzione degli estrogeni, aumenta il rapporto β/α delle lipoproteine ematiche, fino ad annullare le differenze tra uomo e donna tipiche dell'età feconda.

Climaterio maschile

Anche nell'uomo la sintomatologia climaterica, quando esiste, coincide con la lenta involuzione dei testicoli. Mentre però nella donna l'ovaio va incontro rapidamente, in un'età pressoché fissa, alla cessazione definitiva della sua funzione, che si evidenzia con la menopausa, nell'uomo invece la regressione anatomofunzionale del testicolo — sia tubulare che leydigiana — avviene in genere lentamente ed in un'età molto più avanzata, a meno che non preesistessero condizioni di meiopragia testicolare, o non intervengano fattori particolari, infettivi, traumatici, vascolari, etc. Ancora a 70-80 anni si può avere l'emissione di spermatozoi, anche con possibilità di fecondazione. Pertanto, mentre si possono senz'altro ammettere l'esistenza e il concetto di *c. maschile*, molto problematica risulta l'ammissione dell'esistenza di un'*andropausa* (v.): quanto meno la si deve accettare come evento che interessa un certo numero di uomini, non la totalità della popolazione maschile, più spesso nella franca vecchiaia.

Anatomia patologica

Le alterazioni anatomoistologiche dei testicoli si rendono in genere evidenti soprattutto dopo i 60 anni di età. Si tratta di manifestazioni involutive a decorso molto lento: aumento del connettivo interstiziale; fenomeni regressivi tubulari (che risparmiano sempre, anche in età molto avanzata, alcuni tubuli), con note di ispessimento e scleroialinosi della membrana basale e della lamina propria; modesto interessamento delle cellule di Sertoli; riduzione del numero delle cellule di Leydig (in genere molto tardiva, tanto che è intorno agli 80 anni che il loro numero si riduce del 50% rispetto al giovane): alcune di tali cellule possono conservare una strutturazione normale, altre vanno incontro a fenomeni regressivi; comunque si riduce il corredo enzimatico specifico per la steroidogenesi.

I caratteri sessuali secondari regrediscono solo parzialmente e lentamente.

Sintomatologia

La sintomatologia è in genere sfumata, tanto da non essere sempre rilevata dal soggetto, o del tutto assente. Si tratta per lo più di sintomi a carico della sfera neuropsichica: facile stanchezza, irritabilità, emotività più spiccata, difetto di concentrazione, riduzione della memoria, cefalea, vertigine, cardiopalmo. È raro che compaiano manifestazioni sovrapponibili a quelle del c. femminile, quali vampate di calore, parestesie, sudorazioni, che possono regredire con terapia testosteronica. La libido è conservata, talora esaltata; all'aumento della libido non corrispondono sempre le funzioni virili.

L'escrezione urinaria del testosterone e dei 17-chetosteroidi e degli estrogeni si riduce progressivamente, con scarsa risposta allo stimolo gonadotropinico; modeste e incostanti sono le variazioni della gonadotropinuria. Però nei casi in cui la sintomatologia climaterica si instaura bruscamente, la gonadotropinuria, come nelle donne, può elevarsi, quale espressione della sofferenza testicolare, di cui aspetti esteriori possono essere l'ipotrofia della gonade e l'involuzione dei caratteri sessuali secondari. Lentamente diminuiscono il volume dell'eiaculato e il suo contenuto di fruttoso, fosfatasi acida e nemaspermi.

Terapia

Il c., essendo una fase normale, fisiologica, della vita di tutti gli individui, può non abbisognare di alcuna terapia. Quando però i fenomeni che lo accompagnano sono di tale entità ed intensità da divenire vere e proprie manifestazioni patologiche in grado di incidere sul rendimento lavorativo e sui rapporti sociali e familiari, o da favorire e aggravare manifestazioni a carico di vari organi e apparati (apparato osteoarticolare, apparato cardiovascolare, tiroide, surrene, cute, etc.), allora la terapia ormonale è d'obbligo, sotto l'accurata sorveglianza medica.

Nelle forme minori può essere sufficiente in entrambi i sessi un trattamento genericamente sedativo, eventualmente associato a psicoterapia.

Nelle *donne*, la terapia ormonale ha lo scopo di correggere e combattere i segni e le conseguenze dapprima dell'irregolare, e quindi della cessata, attività ovarica.

Qualora non sia ancora intervenuta la cessazione completa dei flussi, se vi sono segni di iperfollicolinismo, è indicata la somministrazione di progesterone per via parenterale od orale, con modalità tali da indurre un ciclico ritorno dei flussi. Particolarmente utili si rivelano anche le associazioni estroprogestiniche di sintesi ad effetto ovariostatico, per brevi periodi di tempo, tenendo però ben presenti le controindicazioni e sorvegliando accuratamente la tolleranza. Qualora invece vi siano segni di ipofollicolinismo, la terapia ormonale di elezione è quella con estrogeni, per via orale o parenterale, da soli o preferibilmente associati al progesterone, somministrati in modo da avere ritmici ritorni mestruali; utili anche i citati ovariostatici (amenorrea, oligomenorrea, castrazione [v.]). L'associazione estroprogestinica ha in effetti come prerogativa la facilità di somministrazione; non solo, ma per l'azione antagonista svolta dai progestinici sull'effetto proliferativo indotto dagli estrogeni a livello dell'endometrio, si eliminano le eventuali perdite intermestruali, alle volte cospicue, e si riconduce a ciclicità fisiologica la mucosa endometriale. Col ripristino inoltre del ciclo mestruale e con la periodica eliminazione degli strati superficiali dell'endometrio, diminuisce forse la possibilità di eventuali degenerazioni neoplastiche endometriali. La durata per tali terapie varia da soggetto a soggetto: dopo il primo ciclo di 3-4 mesi, il medico valuterà caso per caso l'opportunità o la necessità della ripetizione del trattamento, a distanza più o meno lunga di tempo.

Piccole dosi di estrogeni somministrate per via orale possono riuscire utili anche in donne con menopausa datante da parecchi anni.

La terapia estroprogestinica, continuando artificiosamente il ciclo mestruale, arresta la senescenza delle donne? Noi crediamo di no. La terapia ormonica è indicata per combattere i segni del c. La continuazione artificiosa e prolungata negli anni del ciclo mestruale può essere dannosa.

Per quanto riguarda il pericolo di un'azione cancerogena dei soli estrogeni, questa non deve essere sopravvalutata, soprattutto se il trattamento è discontinuo: purtuttavia le pazienti, specie se sottoposte a lunghi trattamenti, vanno accuratamente sorvegliate.

Nelle prime fasi del c., quando cioè non sia ancora intervenuto l'arresto completo dei flussi, non trova in genere indicazione il trattamento con androgeni (testosterone, metilandrostendiolo), da soli, o senz'altro di preferenza associati agli estrogeni, a meno che non si sia riusciti ad avere ragione dei sintomi con le altre terapie: codesta associazione è elettiva dell'immediata premenopausa e soprattutto della postmenopausa (v. MENOPAUSA), con risultati molto soddisfacenti.

Digitized by Google

Negli *uomini*, quando ve ne sia l'effettiva e documentata necessità, si somministrano per via intramuscolare 25 mg ogni 2-5 giorni di testosterone propionato, o dosi equivalenti di un preparato ritardo, sostituendo se possibile periodicamente con placebo, onde rendersi conto dell'effettiva utilità del trattamento. Da usare solo in casi eccezionali la via orale con i derivati metilati del testosterone, i quali possono produrre un ittero del tipo colostasi intraepatica con prurito ed elevazione della fosfatasi alcalina.

La terapia con testosterone deve essere molto cauta, per i noti effetti favorenti che si ritiene abbia l'ormone sul cancro della prostata e sull'aterosclerosi, specie coronarica.

Sia negli uomini che nelle donne la terapia ormonale per il c. non esclude nè sostituisce la terapia delle manifestazioni morbose associate (cardiopatie, epatopatie, tireopatie, etc.).

Bibliografia

Antognetti L., *Trattato di endocrinologia*, 1966, Ambrosiana, Milano.
Ingiulla W., Adezati L. *et al.*, *Menopausa e climaterio maschile*, in *G. Gerontol.*, 1966, suppl. 35.
Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1968, VIII, Sadea Sansoni, Firenze, Roma.
Natoli A., *Progr. Med. Roma*, 1968, 24, 323.
Patrono V., *Endocrinologia per lo clinica*, 1967, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Sonkin L. S., Cohen E. J., *Ter. Mod.*, 1969, 5, 79.
Tronchetti F., Marescotti V., *Gli ipogonadismi maschili*, LXIX Congr. Soc. Ital. Med. Interna, 13-16 ottobre 1968, Pozzi, Roma.
Vignalou J., Lemarchal A., *Progrès en gérontologie*, 1969, Flammarion, Paris, p. 171.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1968, 4 ed., Saunders, Philadelphia, London, Toronto.

ANTONINO NATOLI E MARIO SPOSITO

CLIMATOLOGIA

F. *climatologie*. - I. *climatology*. - T. *Klimatologie*. - S. *climatologia*.

SOMMARIO

Classificazione dei climi (col. 141). - **Climi polari e subpolari** (col. 142). - **Climi tropicali e subtropicali** (col. 142). - **Climi temperati** (col. 143): *Clima continentale*. - *Clima marino*.

La *climatologia* è la disciplina che studia il complesso delle condizioni che costituiscono il clima, nel loro determinismo e nelle loro relazioni reciproche.

Il *clima* può essere definito come la condizione media del tempo in una determinata regione, e risulta da quel complesso di fenomeni che si svolgono nella biosfera per azione diretta o indiretta di una serie di *fattori climatici*: cosmici, meteorologici, geografici, tellurici (v. tab. 1).

Classificazione dei climi

Sulla base della valutazione delle varietà locali e degli effetti biologici i complessi climatici possono essere così classificati:

a) clima polare;
b) clima subpolare;
c) clima temperato;
d) clima subtropicale (umido e secco);
e) clima tropicale (umido e secco).

Il *clima temperato* presenta inoltre le seguenti varietà:

1) clima continentale: *a*) di montagna (alta, oltre 2000 m; media, da 1000 a 2000 m; bassa, da 700 a 1000 m); *b*) di collina (da 300 a 700 m); *c*) di pianura; *d*) di foresta (o boschivo); *e*) di lago;

2) clima marino: *a*) oceanico; *b*) mediterraneo; *c*) insulare.

Climi polari e subpolari

Si definiscono polari e subpolari i climi con media estiva inferiore a 10 °C; essi comprendono: *a*) località coperte tutto l'anno di ghiaccio e neve; *b*) mare coperto di ghiaccio più o meno continuo (*banchisa*); *c*) località *subpolari*, coperte solo durante il periodo dell'inverno da un modesto strato di neve, mentre il suolo è perennemente ghiacciato sino alla profondità di 100 e più metri.

Caratteristica essenziale di questi climi: la distribuzione estremamente ineguale della radiazione solare. Alle latitudini estreme si giunge alla notte continua e al giorno continuo per alcuni mesi. L'aria delle calotte polari, fredda e secca, a pressione elevata, rappresenta la riserva di quelle masse d'aria che influiscono in modo determinante sul clima delle zone temperate. La vita vegetale è assai ridotta, la vita animale è resa possibile dalle risorse del mare, grazie alle quali anche l'uomo può vivere in tale clima. Non è estremamente difficile difendersi dal freddo, ma è difficilmente sopportabile la lunga notte polare. Infatti l'azione fisiopatologica dei climi polari, più che al freddo, è dovuta alla totale mancanza d'insolazione durante i mesi invernali con conseguenti alterazioni psichiche, del sonno e dell'attività intellettuale.

Il *clima freddo* comporta aumento del metabolismo ed esige maggiore apporto alimentare (grassi e proteine). La cute è particolarmente sensibile e reagisce con congelamenti più o meno estesi anche per brevi esposizioni al freddo intenso, rapidissimi ed imponenti eritemi, dermiti, desquamazione, pigmentazione, ispessimento dell'epidermide.

TAB. 1. FATTORI CLIMATICI

1. *Fattori cosmici*: a) radiazione solare;
   b) radiazione cosmica o penetrante (macchie solari, radiazioni lunari e siderali);
   c) fenomeni fluttuanti (secondo Piccardi);
   d) ritmi.

2. *Fattori meteorologici*: a) temperatura;
   b) umidità;
   c) precipitazioni;
   d) nebulosità;
   e) evaporazione;
   f) nebbia;
   g) vento;
   h) pressione atmosferica;
   i) masse d'aria;
   l) elettricità atmosferica (ionizzazione dell'aria, conducibilità elettrica, campo elettrico).

3. *Fattori geografici*: a) latitudine;
   b) altitudine;
   c) continentalità;
   d) topografia (laghi, fiumi, orografia, copertura del suolo, vegetazione);
   e) oceanografia (masse oceaniche, correnti marine);
   f) l'uomo, come fattore del clima.

4. *Fattori tellurici*: a) radiazione terrestre;
   b) radioattività atmosferica (naturale, da contaminazione nucleare);
   c) campo magnetico;
   d) inquinamenti.

Climi tropicali e subtropicali

Caratteristica principale di questi climi è l'intensità della radiazione solare diretta, con relativa maggior ricchezza di radiazioni corte in rapporto all'altezza del sole. Pre-

Digitized by Google

sentano andamento termico con medie mensili e annuali elevate, superiori ai 23 °C, con oscillazioni diurne modeste, solitamente inferiori ai 5 °C. L'elemento che differenzia essenzialmente i vari gruppi di climi tropicali e subtropicali è dato dall'umidità atmosferica, a sua volta determinata dal regime pluviometrico.

1. *Clima tropicale e subtropicale umido.* – L'azione bioclimatica dei climi equatoriali umidi si esplica, dal punto di vista fisiopatologico, prevalentemente sulla termoregolazione. Sono queste le condizioni climatiche in cui più frequentemente si verificano i *colpi di calore* o comunque situazioni di afa difficilmente sopportabili. Inoltre la radiazione solare può, per azione diretta, determinare il *colpo di sole*. Anche nei soggetti acclimatati l'attività muscolare comporta aumento della temperatura corporea e profusa sudorazione, con diminuita capacità di rendimento del lavoro dei muscoli. Facilmente s'instaurano depressione psicofisica, mutamenti di umore e di carattere. In molti soggetti non acclimatati si osserva un'anemia ipocromica, da attribuirsi alla radiazione solare.

Le azioni nocive di questo clima (evidenti soprattutto a carico dell'apparato cardiocircolatorio e dell'apparato digerente) si attenuano quando diminuisce l'umidità atmosferica e quando l'attività anemologica è tale da favorire l'evaporazione cutanea.

2. *Climi tropicali e subtropicali secchi.* – Caratteristica dominante di questi climi è l'intensità e la continuità della radiazione solare, con scarsissima umidità atmosferica e notevole attività anemologica legata alle variazioni della temperatura diurna e notturna e al movimento delle correnti aeree su un suolo con vegetazione scarsa o nulla. Queste condizioni climatiche sono proprie del deserto (fra il 20° e il 30° parallelo).

Il *clima di deserto* è caratterizzato dalla secchezza e purezza dell'aria, dalla temperatura elevata e dalla massima luminosità. In tale clima i processi di termoregolazione (a causa dell'evapotraspirazione cutanea e respiratoria) modificano i rapporti idrosalini dei liquidi organici, in particolare per quanto riguarda la declorurazione e la disidratazione (cui si può rimediare con abbondante assunzione di bevande e con adeguata aggiunta di cloruro di sodio alla dieta). L'attività muscolare, pur ridotta nella sua efficienza, comporta aumento della temperatura corporea. La pressione arteriosa si abbassa. La crasi ematica si modifica, sino a configurarsi il quadro dell'*anemia tropicale*.

Climi temperati

Può essere considerato clima temperato quello compreso fra il 30° e il 60° di latitudine, zona climatica in cui la temperatura media scende sotto i 16 °C per un periodo inferiore a 7 mesi l'anno.

Caratteristiche comuni ai climi temperati, estremamente vari, sono: l'andamento stagionale della temperatura, la distribuzione delle precipitazioni durante tutto l'anno (pur con un ritmo di minimi e massimi in rapporto all'orografia e ai movimenti delle masse d'aria), la notevole varietà dei venti, dovuta al formarsi di aree di bassa e alta pressione atmosferica (cicloni e anticicloni).

I climi temperati si classificano in *climi continentali*, cui appartengono: il clima montano, collinare, di pianura, di foresta e di lago, e *climi marini*: oceanico, mediterraneo e insulare.

Clima continentale

È caratterizzato dalle notevoli variazioni diurne e stagionali della temperatura, dell'umidità e dell'insolazione in rapporto alla posizione geografica, orografica e del movimento delle grandi masse d'aria. In questo clima l'organismo è costretto ad un continuo adattamento per la grande varietà degli elementi climatici.

1. *Clima montano.* – Dal punto di vista bioclimatico ciò che definisce fondamentalmente il clima di montagna è l'altitudine. In base ad essa infatti si fa distinzione fra clima di alta montagna (oltre i 2000 m), di media montagna (fra 1000 e 2000 m) e di bassa montagna (fra 700 e 1000 m). Questa classificazione è piuttosto artificiosa perché in realtà anche altri fattori contribuiscono a creare un determinato tipo di clima in una determinata località.

Le modificazioni fisiologiche che compaiono in un soggetto sottoposto all'azione climatica montana sono da ritenere in gran parte la conseguenza dell'azione esercitata dal fattore altitudine. Tali modificazioni riguardano principalmente la frequenza e la gittata cardiaca, la composizione del sangue, la frequenza ed il volume respiratorio, il comportamento del sistema nervoso, e sono prevalentemente conseguenti alla stimolazione della componente vagale del sistema neurovegetativo da parte dell'altitudine.

Numerosi altri fattori, geografici, geologici e meteorologici, contribuiscono a caratterizzare il clima montano. Innanzitutto la latitudine, la natura del terreno, l'orientamento dei rilievi che influenza localmente il regime dei venti, quello delle precipitazioni, il grado di umidità, l'insolazione. Il clima può inoltre variare in funzione dell'orografia: fondo di valle stretto, pianori, altopiano, etc. La temperatura e il grado di umidità generalmente diminuiscono con l'elevarsi della quota, ma vi sono frequenti eccezioni come accade d'inverno per le località di alta montagna ben soleggiate, che, per il fenomeno dell'inversione termica (aria fredda e umida che si raccoglie in basso), presentano un clima asciutto e con temperatura più alta rispetto a località del fondo valle. Il grado di umidità è inoltre legato alla natura del suolo (terreno nudo, roccia, prato, foresta), al volume delle precipitazioni e al regime dei venti. Altro elemento importante è quello ecologico per quanto riguarda la flora. Questa infatti, oltre ad essere l'espressione del clima di una determinata zona, può svolgere un importante ruolo terapeutico: attività balsamica propria delle conifere, protezione dai venti, regolazione del grado di umidità.

2. *Clima collinare.* – Si tratta in genere di modeste alture la cui natura geologica varia notevolmente. L'aspetto del paesaggio è assai diverso in base alla latitudine, alla posizione geografica, alla vegetazione. L'altitudine dei rilievi è compresa fra 300 e 700 m. Naturalmente non tutti i sistemi collinari posseggono caratteristiche meteorologiche interessanti dal punto di vista ecologico. Per un soggiorno climatico occorre anzitutto che non vi siano eccessivi addensamenti residenziali, per non turbare la quiete dei luoghi, e insediamenti industriali, che possono portare ad inquinamenti atmosferici. È inoltre necessaria la presenza di una ricca vegetazione, una idonea esposizione che permetta una buona insolazione ed il riparo dai venti, ridotta nuvolosità e piovosità, percentuale di umidità non eccessiva, temperature senza brusche variazioni che si mantengano, in genere, sui valori medi.

Molte località collinari presentano caratteristiche climatiche invernali che si prestano anche a soggiorni per cura di soggetti malati e convalescenti. D'inverno le condizioni meteorologiche si distinguono nettamente da quelle della pianura circostante. Basta salire di poche centinaia di metri per abbandonare la nebbia, l'umidità, il gelo, l'aria carica di impurità industriali, per passare rapidamente ad una temperatura mite, al cielo sereno, all'aria pura e asciutta dei rilievi collinari. Anche d'estate, specialmente dove sia presente una ricca vegetazione boschiva, il clima collinare si presta ottimamente a soggiorni ritempranti lontano dal caldo umido della pianura. L'azione esercitata sull'organismo dalla differenza di pressione atmosferica è, nel caso dell'altitudine collinare, modesta. Il clima collinare è consigliato nelle convalescenze da gravi malattie e da interventi chirurgici debilitanti.

Digitized by Google

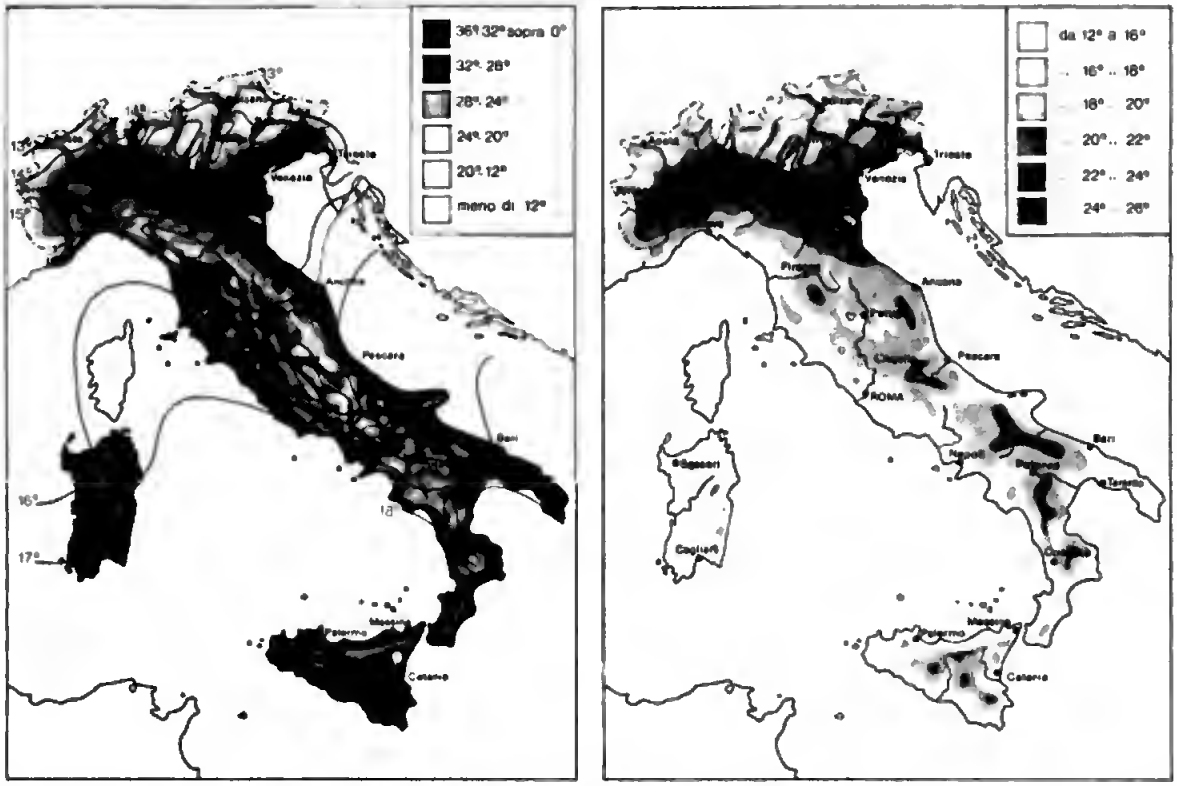


Fig. 1. *A sinistra*: carta geografica dell'Italia con indicazioni della temperatura (in °C) media vera dell'anno. Le linee rosse indicano le isoterme dell'anno. *A destra*: carta geografica indicante l'escursione termica annua (differenza tra le temperature medie vere di luglio e gennaio).

3. *Clima di pianura.* – Gli elementi che costituiscono il clima di pianura sono riferibili alla latitudine, alla posizione geografica in rapporto al mare, alle masse continentali, ai rilievi montuosi circostanti, ai movimenti delle masse d'aria, alla copertura del suolo, alla presenza di fiumi e di laghi (che condizionano l'evaporazione e l'umidità). Si dovrà dunque sempre parlare di clima di pianura in riferimento ai climi regionali e locali e non di clima di pianura in senso generale.

4. *Clima di foresta.* – Il clima di foresta, caratterizzato dalla presenza di vegetazione d'alto fusto, ha interessanti proprietà bioclimatiche: diminuzione dell'evaporazione e dell'intensità del vento, diminuzione della quantità di radiazione solare al suolo, con conseguente modificazione della temperatura e dell'umidità nel sottobosco. La composizione dell'aria, pura per la scarsità di polveri, può subire favorevoli variazioni per un aumento relativo del contenuto di ossigeno. Quanto ai pollini la loro presenza è legata alle essenze e all'andamento stagionale. La copertura vegetale del suolo è molto importante anche perchè riduce le precipitazioni occulte: rugiada e brina.

5. *Clima di lago.* – Il clima particolarmente favorevole delle regioni dei laghi è in gran parte legato alle proprietà termiche dei bacini lacuali. L'azione di una massa d'acqua nei confronti dell'aria e del suolo circostante è dovuta al fatto che essa tende a riscaldarsi e a raffreddarsi più lentamente in quanto possiede una maggiore inerzia. Nei mesi freddi e nelle ore notturne la massa d'acqua, presentando una temperatura maggiore di quella dell'ambiente circostante, tende a cedere calore, attenuando così, dal punto di vista bioclimatico, i rigori dell'inverno e l'abbassamento tipico della temperatura nelle ore notturne. Nei mesi estivi e nelle ore diurne, invece, attenua la calura, poichè l'acqua ha in questo caso una temperatura inferiore a quella dell'aria e del suolo circostante.

I laghi influenzano una vasta zona limitrofa; come è possibile osservare, dal rilievo delle condizioni climatiche e della flora che vengono interessate dall'azione equilibratrice lacustre, non solo in zone finitime rivierasche, ma anche in estese plaghe situate sulle pendici dei rilievi collinari e montuosi che circondano i bacini lacuali anche a decine di chilometri da essi. L'evaporazione costante della superficie del lago comporta un grado di umidità più elevato in confronto alle regioni vicine e che tende a mantenersi piuttosto uniforme. Frequente, specialmente nei laghi prealpini, la presenza di un regolare regime di brezze che contribuiscono a mitigare la calura nell'estate e a favorire un ricambio d'aria, che mantiene l'atmosfera tersa e priva di vapori o nebbie. Il clima lacustre presenta un comportamento costante delle sue componenti meteorologiche, con oscillazioni e variazioni modeste. Gli inverni sono miti e le estati meno calde rispetto a quanto si riscontra in regioni di pari latitudine e altitudine. La temperatura media annua è più elevata, l'escursione giornaliera più ridotta, l'escursione termica inferiore a 14 °C. Si può dunque affermare che il clima di lago è un clima ideale, stabile e dolce, le cui proprietà ritempratrici e salutari erano, del resto, già note in tempi remoti.

Clima marino

1. *Clima oceanico.* – La marittimità è l'elemento climatico che caratterizza il clima umido mesotermico, di tipo

Digitized by Google

oceanico. L'escursione termica, condizionata da venti carichi di umidità, è modesta. La temperatura annua media è di circa 18 °C, con minimi di +12 °C e massimi di +22 °C, dando luogo ad inverni miti ed estati fresche. In Europa questo effetto è esaltato dalla presenza mitigatrice della corrente del Golfo. I valori delle precipitazioni sono vari oscillando intorno a 500-700 mm annui, con punte massime (Norvegia, Cile, Nord America) di 2500-3000 mm annui.

2. *Clima mediterraneo.* – Per illustrare questo clima faremo riferimento a quello delle coste italiane che presenta peculiarità tipiche del clima mediterraneo, nettamente differenziate da quelle delle coste oceaniche o delle altre regioni temperate. Il Mediterraneo è infatti un mare praticamente chiuso per cui non si ha commistione con acque profonde e quindi fredde. Ha una temperatura media annuale di 13 °C, costituendo pertanto un serbatoio di calore che contribuisce a mantenere stabile e relativamente mite per tutto l'anno la temperatura delle regioni costiere.

Il clima marino mediterraneo presenta temperatura mite con variazioni mensili e stagionali modeste, escursione termica annua ridotta, notevole insolazione diretta (per la spiccata trasparenza dell'atmosfera) e riflessa dalla superficie del mare. Le precipitazioni sono meno abbondanti di quelle delle coste atlantiche e sono distribuite lungo il corso dell'anno con un minimo nella stagione estiva. Altri caratteri sono: grado di umidità non eccessivo e in complesso abbastanza costante, nuvolosità molto ridotta nella stagione estiva, pressione barometrica alta senza notevoli variazioni, venti incostanti e molto variabili da zona a zona. Quest'ultimo è l'elemento meteorologico maggiormente responsabile nel determinare notevoli differenze climatiche da località a località.

Riferendoci a quanto sopra accennato sulle caratteristiche mediterranee del clima italiano, la classificazione su basi geografico-meteorologiche del clima della nostra penisola elenca dieci zone climatiche di cui sei riguardano precipuamente il clima marino: riviera ligure, costa tirrenica, costa calabro-sicula, costa sarda, costa adriatica settentrionale, costa adriatica centromeridionale.

La *riviera ligure* è la più nota fra le coste italiane e la più valorizzata dal punto di vista turistico e climatoterapico. Per affinità climatica, alla riviera ligure si accomuna la Versilia. Nell'inverno la temperatura si mantiene elevata e costante con medie mensili che in questa stagione si riscontrano, in altre regioni italiane, soltanto a sud di Napoli. Il clima invernale è dolce, con vegetazione lussureggiante soprattutto lungo la riviera di ponente. Anche la riviera di levante gode di clima invernale favorevole, pur con temperature un po' meno elevate in quanto è interessata dal vento fresco di maestrale proveniente dal golfo del Leone. Le precipitazioni, più abbondanti in autunno e in inverno, tendono ad aumentare passando via via dalla riviera di ponente a quella di levante e alla Versilia. Naturalmente le precipitazioni sono più abbondanti nel retroterra. La regione costiera gode perciò di un clima assai mite, anche dall'autunno alla primavera, con cielo prevalentemente sereno, molto adatto per trattamenti climatici in numerose malattie e per soggiorni di convalescenza, specialmente per bambini e soggetti anziani.

La *regione tirrenica*, compresa fra il litorale di Livorno e il golfo di Policastro, pur presentando varietà climatiche locali, possiede una propria individualità condizionata dall'azione esercitata dal mare Tirreno e dalla presenza, alle spalle, della barriera appenninica. Particolarmente il tratto costiero della Campania è adatto a soggiorni climatoterapici lungo tutto il corso dell'anno.

Il clima del *litorale calabro-siculo* ha pure spiccate caratteristiche mediterranee, anche se, per la diversa esposizione, varia da zona a zona. La presenza di catene montuose di discreta altitudine, a brevissima distanza dal litorale, è motivo di rapido passaggio, nella stagione invernale, da un tipo di clima mediterraneo, con escursione termica che in genere non supera i 13-14 °C, ad un clima di montagna con temperature molto rigide e abbondanti precipitazioni nevose. Procedendo verso sud diminuisce la quantità di pioggia, aumenta la durata del periodo di siccità estiva, con un massimo sulla costa sudoccidentale della Sicilia, dove si raggiungono i livelli più elevati di temperatura. Ciò comporta un elevato indice di «aridità» (rapporto fra temperatura ed entità delle precipitazioni, tanto maggiore quanto più scarse sono le precipitazioni e più elevata la temperatura). Su tale tratto di costa, dove si riscontra anche il minimo di nuvolosità in Italia, si ha un clima caldo asciutto assai simile a quello della costa africana antistante.

La *regione costiera sarda* gode di aspetti climatici propri che la differenziano nettamente dalla costa tirrenica, pur situata alla stessa latitudine. Ciò è dovuto allo spiccato grado di «marittimità» della Sardegna, alla sua posizione più occidentale (che la pone sulla direttrice delle depressioni atlantiche che, specialmente in inverno, la investono di frequente), all'esposizione diretta ai venti provenienti da ovest (maestrale e libeccio). Si hanno lunghi periodi di cielo sereno soprattutto nell'estate; si ha invece notevole nuvolosità d'inverno lungo le coste occidentali.

La *costa adriatica* presenta differenze climatiche significative fra il tratto *settentrionale* e quello *centromeridionale*. In complesso il clima adriatico, rispetto a quello tirrenico, è più umido per la prevalenza dei venti sciroccali, presenta maggiore nuvolosità e maggiore escursione termica. Gli Appennini, a ridosso della costa adriatica centromeridionale, la proteggono dai venti occidentali nel tratto fra Ancona e la penisola del Gargano; questa forma uno sprone montuoso che influenza sensibilmente il regime dei venti. Sia per latitudine che per prevalenza di venti di diversa origine, la parte meridionale è costantemente più calda nel corso dell'intero anno, ha precipitazioni che tendono a diminuire procedendo verso sud e che vanno assumendo caratteri sempre più tipicamente mediterranei, con piogge concentrate nell'inverno e siccità estiva.

V. anche: ACCLIMATAZIONE (I, 157); BIOMETEOROLOGIA (II, 2348); CLIMATOTERAPIA; METEOROPATIE.

Bibliografia

Berry F. A., Bollay E., *Handbook of Meteorology*, 1945, McGraw-Hill, New York.
Cornali M., Macaluso V., *Bioclimatologia medica*, I, 1969, Centro Ricerche Bioclimatologia, Università, Milano.
Deschwanden J., Schram K., Thams J., *Der Mensch im Klima der Alpen*, 1968, Huber, Berna.
Franceschetti L., Visintini O., *Mare, monti, laghi. Indicazioni per una scelta*, 1970, Centro Ricerche Bioclimatologia, Università, Milano.
Geiger R., *Das Klima der bodennahen Luftschicht. Ein Lehrbuch der Mikroklimatologie*, 1961, 4 ed., Vieweg, Braunschweig.
Grissollet H., Guilmet Arley R., *Climatologie. Méthodes et pratiques*, 1962, Gauthiers Villars, Paris.
Gualtierotti R., Solimene U., *Lacustrine Climatology*, 1972, CCIAA, Como.
Gualtierotti R., Solimene U., *The V.E.R.I.T.A.S. Programme*, in *Proc. VI Int. Congr. Biometeorology*, 1972.
Lolli L., *Lo climatologia medica*, in Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, I, 1972, 2 ed., Wassermann, Milano.
Mennella C., *Il clima d'Italia*, I, 1969, EDART, Napoli.
Messini M., *Trattato di idroclimatologia*, 1953, Cappelli, Bologna.
Peguy P., *Précis de climatologie*, 1970, Masson, Paris.
Trewertha G. T., *An Introduction to Climate*, 1968, McGraw-Hill, New York.

ROBERTO GUALTIEROTTI

Digitized by Google

CLIMATOTERAPIA

F. *climatothérapie*. - I. *climatotherapy*. - T. *Klimabehandlung*. - S. *climatoterapia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 149). - **Climatoterapia marina** (col. 150). - **Climatoterapia montana** (col. 152). - **Climatoterapia collinare** (col. 153). - **Climatoterapia lacustre** (col. 153). - **Climatoterapia di foresta e di pianura** (col. 154). - **Climatoterapia di deserto** (col. 156). - **Metodiche climatoterapiche** (col. 156): *Cura di riposo*. - *Cura d'aria*. - *Psammoterapia*. - *Riabilitazione e climatoterapia*.

Definizione e generalità

La climatoterapia è l'utilizzazione dell'influenza terapeutica esercitata sull'organismo umano da alcuni climi.

La terapia climatica, che evidentemente si fonda sugli effetti biologici del clima (v. BIOMETEOROLOGIA; CLIMATOLOGIA), se esattamente valutata nelle sue indicazioni e correttamente applicata, può condurre a successi terapeutici spesso inaspettati. Per il malato, in effetti, il soggiorno climatico è da considerare come un vero e proprio trattamento curativo e perciò va scelto oculatamente e consigliato caso per caso dal medico in base alla natura e alla fase della malattia, all'età, al terreno organico, etc. Il medico prescriverà anche il programma di attività giornaliera che il paziente dovrà seguire.

Ma è bene sottolineare che anche per il soggetto sano, perchè il soggiorno climatico possa risultare utile, va scelto il tipo di località più adatto, prendendo in considerazione l'età, l'abito costituzionale, le condizioni fisiche del momento (stanchezza fisica, *surmenage* intellettuale, etc.), il tipo di attività comunemente svolta, l'ambiente di lavoro, la località di residenza abituale, etc. Per ottenere da un soggiorno climatico risultati favorevoli occorre, inoltre, che esso abbia una sufficiente durata per superare il primo periodo di acclimatazione e per poter conseguire i suoi benefici effetti distensivi e di recupero del pieno benessere; è necessario poi seguire norme igieniche di vita, evitando un'incongrua alimentazione e non sottoponendosi, soprattutto nei primi giorni di adattamento, a sforzi fisici, attività sportive e mondane affaticanti e inconsuete rispetto al tipo di vita condotto nel resto dell'anno.

Tanto nei soggetti sani quanto nei malati che traggono beneficio dal passaggio in un clima diverso, è difficile precisare se sia il clima in sè a produrre l'effetto benefico o se ciò sia dovuto ad altri fattori che ad esso si associano (riposo, cambiamento di ambiente, dieta, etc.). Si ritiene in genere che nella c. i fattori aspecifici predominino su quelli specifici e che pertanto abbia importanza prevalente il cambiamento di clima, quello che viene comunemente chiamato «cambiamento d'aria». Una terapia climatica razionale, tuttavia, se da un lato deve tener conto della frequente rotazione dei climi complementari, per ovviare all'acclimatazione che si stabilisce con il prolungarsi dell'azione climatica, anche se terapeuticamente utile, non deve d'altra parte negare valore alle azioni climatiche specifiche, che indubbiamente esistono, per puntare esclusivamente sulla rotazione climatica.

Si può dunque affermare che la c. è basata sullo sforzo adattativo che l'organismo è obbligato a compiere per mantenere l'omeostasi (v.) nei confronti delle continue variazioni esterne. Questo sforzo di adattamento, che il soggetto sano compie senza accorgersene, può in alcuni casi essere utilizzato a scopo terapeutico. L'azione del clima terapeuticamente utile, qualunque esso sia, si compendia in una reazione generale dell'organismo che, da uno stato di debilitazione, di insufficiente rendimento o di malattia, riacquista le condizioni organiche e funzionali dello stato di benessere. Lo studio sistematico e analitico del comportamento delle varie funzioni organiche in soggetti trasferiti dall'uno all'altro ambiente climatico e la conoscenza delle caratteristiche dei diversi climi permettono d'individuare per ogni clima gli elementi che esercitano una determinata funzione sull'organismo.

Particolare importanza va attribuita al rapporto fra clima di residenza e clima di vacanza o clima terapeutico. Si dovrà evitare il passaggio ad un clima con caratteristiche decisamente antitetiche: il trasferimento, ad es., da un clima molto umido ad uno molto secco, o da un ambiente a temperatura fredda ad uno a temperatura elevata, può determinare gravi intolleranze.

Con l'esposizione dell'organismo a nuove condizioni climatiche prende avvio il processo dell'*acclimatazione* (v.), che si traduce nell'adattamento al nuovo clima e dura da una a tre settimane, in genere ca. 10 giorni. La sindrome di acclimatazione assume caratteri variabili a seconda degli individui e può consistere in senso di stanchezza, inquietudine, modificazioni dell'appetito, del sonno, della diuresi, diminuzione del peso corporeo, comparsa di disturbi a carico delle mucose a contatto con l'ambiente: congiuntive, vie respiratorie e digerenti. I ragazzi sono psichicamente più adattabili a condizioni ambientali variate e già dopo breve soggiorno risultano meglio acclimatati al nuovo ambiente. Essi rispondono più facilmente agli stimoli climatici.

L'*intolleranza climatica* si manifesta con il prolungarsi della sintomatologia caratteristica del quadro di acclimatazione. Il soggetto diventa pallido, dimagrisce, presenta distonie del sistema neurovegetativo, insonnia, aumento della velocità di eritrosedimentazione (*crisi climatica*, in analogia con la crisi termale). Con il prolungarsi del soggiorno la sintomatologia può attenuarsi.

La *saturazione climatica* viene evidenziata dall'arresto del miglioramento delle condizioni generali e dalla comparsa di un insieme di sintomi (astenia, deperimento, pallore), conseguenza di uno stimolo climatico troppo a lungo protratto. È dovuta all'esaurirsi dei meccanismi che tendono a mantenere l'equilibrio del sistema neurovegetativo contro l'azione dei fattori climatici. La saturazione climatica indica naturalmente l'immediata cessazione del soggiorno climatico responsabile.

Climatoterapia marina

Il clima marino ha la sua più nota indicazione nel trattamento di alcune affezioni dell'infanzia, tra le quali occupa un posto preminente la *diatesi linfatica pastosa*, che si osserva assai frequentemente: si tratta di bambini grassi, pigri, svogliati, con scarso appetito, facilmente soggetti a processi infiammatori dell'apparato respiratorio (rinofaringiti, otiti, tracheobronchiti, etc.), con difficoltà di respirazione per presenza di vegetazioni adenoidi. La vita attiva all'aria aperta, l'aerosol marino, l'elioterapia, il bagno di mare, contribuiscono a combattere e a modificare tali alterazioni. Anche le *diatesi allergiche* del bambino con manifestazioni a carico della cute (eczema, prurito, orticaria) o dell'apparato respiratorio (rinite allergica, asma bronchiale), ottengono ottimi risultati dal clima marino. Potranno essere utilmente inviati in *convalescenza* al mare bambini, anche della prima infanzia, dopo malattie dell'apparato respiratorio (broncopolmoniti, bronchioliti, polmoniti) o malattie infettive, qualora si evitino località e stagioni che presentano fattori clima-

Digitized by Google

tici eccitanti o debilitanti (caldo eccessivo, notevole grado di umidità o secchezza dell'aria, forti venti, etc.).

A seconda della località climatica marina, saranno da preferire l'inverno o la primavera o l'autunno. Anche i bambini con manifestazioni di *rachitismo*, purché in buone condizioni generali, si giovano del clima e dell'elioterapia marina. Altra indicazione, fortunatamente oggi meno attuale, è data dagli esiti della poliomielite (elioterapia, bagni di mare e sabbiature). Il clima di mare è anche utile nelle malattie croniche dell'apparato respiratorio, specialmente nelle persone anziane. È indicata in questo caso la stagione invernale, in quanto contemporaneamente si ottiene il vantaggio di allontanare il malato dal soggiorno in città, particolarmente dannoso alle vie respiratorie in questa stagione. Delle *malattie della cute* molte si giovano della c. marina: tra queste, in particolare, si avvantaggia dell'elioterapia marina la *psoriasi*. Diverse *forme ginecologiche* di natura infiammatoria o da disfunzione endocrina trovano indicazione nel soggiorno terapeutico in località di mare. Ricorderemo inoltre le *affezioni reumatiche*, artrosiche, ossee, gli esiti di frattura, che nella stagione estiva possono trarre giovamento dall'elioterapia e dalle sabbiature, oltre che dalla balneoterapia con acqua di mare riscaldata in località marine dotate di appositi stabilimenti. Infine la tubercolosi extrapolmonare (linfoghiandolare, cutanea, genitourinaria, osteoarticolare) ha nella c. marina, condotta sotto stretta sorveglianza medica, un valido complemento ai trattamenti medici e chirurgici.

Componente specifica del clima marino da tenere in considerazione ai fini terapeutici è l'*aerosol di mare*. Si tratta di nebbia più o meno densa, costituita dai componenti salini dell'acqua di mare, finemente polverizzati, e prodotta dall'azione combinata del moto ondoso e del vento. La concentrazione del pulviscolo marino è massima in prossimità del battente dell'onda, specialmente su coste rocciose, ed è proporzionale al moto ondoso e al vento. Allontanandosi dalla riva va rapidamente diminuendo e bastano ostacoli di tipo naturale (dune, cespugli, alberi) o artificiale (muri, case, etc.) per impedire il suo propagarsi. In campo climatoterapico, tenendo conto di questo comportamento dell'aerosol marino, è possibile graduare l'effetto del clima.

La durata complessiva della cura climatica marina deve variare a seconda degli scopi che ci prefiggiamo. Per ottenere un'azione tonica generale, per es. nei bambini dopo il periodo scolastico, sono sufficienti 2 o 3 settimane. Nelle convalescenze e negli stati anemici occorrerà prolungare il soggiorno per qualche mese e così dicasi per il linfatismo e per le forme di tbc ghiandolare. Per ottenere buoni effetti terapeutici in determinate lesioni tubercolari ossee occorrerà un soggiorno che potrà, talora, prolungarsi anche per qualche anno.

Naturalmente la c. marina potrà essere integrata, nei singoli casi, dalle pratiche elioterapiche, dal bagno di mare, dal bagno di sabbia e, eventualmente, da agenti curativi complementari (bagno di acqua di mare riscaldata in vasca, docce, irrigazioni, inalazioni di acqua di mare, ingestione d'acqua marina, fanghi marini, etc.); (v. BALNEOTERAPIA).

Controindicazioni generiche al clima marino in ogni sua varietà sono: le anemie gravi, le leucemie, gli stati cachettici, le nefropatie e le cardiopatie gravi; poi l'eretismo cardiaco, le tachicardie, le gravi infiammazioni acute dell'orecchio, l'otosclerosi avanzata, la gotta, le malattie di fegato, le malattie organiche dello stomaco e dell'intestino, l'epilessia, le malattie mentali, l'arteriosclerosi avanzata, la tbc nelle forme avanzate.

Climatoterapia montana

La purezza dell'aria, la limpidezza del cielo, la bellezza del paesaggio, la quiete sono tra le principali condizioni ambientali del soggiorno in clima di montagna. Di questo clima si giovano sia soggetti sani, che spesso la quotidiana vita di lavoro in città costringe in ambienti antigienici e stressanti, sia pazienti affetti da una numerosa varietà di malattie.

Le *malattie allergiche* (asma bronchiale, rinite vasomotoria) traggono notevole giovamento dal soggiorno in località di media montagna, sui 1000-1500 m, con clima stabile e non eccitante: zone protette dai venti, con pressione atmosferica costante, temperatura non eccessivamente elevata e senza notevoli e brusche variazioni. Nei bambini asmatici per conseguire buoni e duraturi miglioramenti il soggiorno deve prolungarsi possibilmente per diversi mesi. Nei soggetti anziani, in cui spesso la forma asmatica è complicata da manifestazioni bronchitiche ed enfisematose o da disturbi cardiaci, si dovranno scegliere località di minore altitudine.

Un'importante indicazione pediatrica è data dal *linfatismo di tipo eretistico* che si manifesta nei bambini con magrezza, insonnia, irritabilità, notevole sviluppo del tessuto linfatico, facilità ad ammalare di forme a carico dell'apparato respiratorio e della cute.

Il soggiorno climatico estivo di mezza montagna è particolarmente indicato nelle forme gravi di *gastroenterite della prima infanzia*, specialmente dei lattanti, anche se trattasi di forme resistenti alle comuni terapie mediche. Tale trattamento climatico è molto utile anche negli adulti durante la *convalescenza di malattie acute e di importanti interventi chirurgici* debilitanti, specialmente nella stagione estiva.

Molte forme di *anemia* del bambino vengono vantaggiosamente curate in clima montano, ancor più se il soggiorno si abbinerà ad una cura con acque arsenicali-ferruginose (v. IDROLOGIA MEDICA). In Italia tali stazioni termali si trovano situate in località di montagna o collinari ad altitudini fra i 500 e i 1500 m.

Fra le indicazioni dell'adulto vanno segnalati gli *stati ipertiroidei*. In questi malati il soggiorno dovrà essere protratto per almeno 2-3 mesi in località sui 1000-2000 m, ricche di vegetazione e ben protette dai venti, con un grado medio di umidità. Molte *affezioni dell'apparato digerente* (gastriti, duodeniti, ulcera gastrica e duodenale, coliti, epatopatie e colecistiti) si giovano di un trattamento climatico montano in zona asciutta e temperata.

L'elioterapia montana, praticata in località di alta montagna, si presta molto bene per il trattamento di *affezioni cutanee*, tra cui la psoriasi, e di *malattie osteoarticolari*: artrosi, esiti di fratture, etc.

Tra le *forme tubercolari* quelle che hanno indicazione climatica montana sono: le linfadeniti, le adenopatie tracheobronchiali del bambino, le pleuriti in fase di convalescenza, la tubercolosi osteoarticolare, gli esiti di interventi chirurgici per forme specifiche extrapolmonari, la tubercolosi polmonare nelle forme iniziali ad evoluzione fibrotica. Naturalmente il trattamento climatico dovrà essere condotto con le dovute cautele, soprattutto per la tubercolosi polmonare, sotto controllo medico, meglio se in ambiente ospedaliero o in convalescenziari appositamente attrezzati. Comunque come indirizzo generale hanno indicazione le forme non gravi, in fase di stabilizzazione clinica, senza compromissione delle condizioni generali.

Controindicazioni alla c. di montagna sono alcune forme cliniche di tbc polmonare e, più precisamente, le

Digitized by Google

forme altamente febbrili, quelle con tendenza all'emottisi, legate a stati congestizi polmonari (tbc a *poussées* congestive favorite dal freddo e dal clima di montagna, tbc fibrocaseosa congestiva con emottisi frequenti, specialmente in coincidenza con i periodi mestruali); così pure dicasi delle affezioni croniche dell'apparato respiratorio con compromissione degli scambi gassosi polmonari, come ad es. l'enfisema polmonare. In questi pazienti è più facile l'insorgenza del mal di montagna. Le cardiopatie croniche, specialmente quelle scompensate, vengono aggravate dal clima di montagna; aumentano: la frequenza del polso, la viscosità sanguigna, la pressione arteriosa, specialmente in soggetti di età avanzata.

Non è infrequente che soggetti cardiopatici in perfetta condizione di compenso presentino, dopo o durante un soggiorno in montagna, segni di scompenso. Sarà anche controindicata la c. di montagna nell'insufficienza coronarica, nell'arteriosclerosi, nei tachicardici, nei soggetti eretistici con facili palpitazioni.

Nei nefropatici sarà sconsigliata la montagna tenendo presente che il clima di altitudine determina una ritenzione di acqua per diminuzione della diuresi idrica e della eliminazione cutanea dell'acqua (Guillemard, Moog e Paquier). Un'azotemia elevata o una prova di funzionalità renale che sveli un'insufficienza renale anche modesta saranno elementi decisivi per la controindicazione di una c. di montagna. Infine i nevrastenici eretistici, gli isterici, i soggetti cachettici, i reumatici febbricitanti, i malati con faringiti e tonsilliti con piccoli focolai suppurativi vengono sfavorevolmente influenzati dalla c. di montagna.

Climatoterapia collinare

Il clima collinare è particolarmente adatto ai soggetti anziani, ai portatori di *affezioni cardiache*, di *malattie croniche dell'apparato respiratorio*, di forme morbose dell'apparato digerente, di *distonie neurovegetative*, e nei bambini gracili, molto deperiti, affetti da *diatesi linfatica essudativa* con note di eretismo, da *forme gastrointestinali* acute e croniche. Località collinari ben soleggiate, tranquille, ricche di vegetazione, protette dai venti, con clima dolce e stabile, sono adatte all'insediamento di centri ospitalieri: ospedali sanatoriali, preventori, convalescenziari per forme tubercolari, polmonari ed extrapolmonari. Il clima collinare è indicato anche nelle forme tubercolari polmonari in fase evolutiva.

Climatoterapia lacustre

Numerose e varie sono le indicazioni terapeutiche del clima di lago; esse comprendono molte affezioni del bambino e dell'anziano. In generale il soggiorno lacustre si consiglierà a malati che necessitino di un cambiamento di clima ma che non possano sopportare, per i caratteri della stessa affezione o per la presenza di complicanze che ne peggiorino il quadro clinico, un clima che agisca in modo eccessivamente stimolante, come accade spesso per i climi marino e montano. Il clima di lago agisce, ai fini terapeutici, essenzialmente come quello di collina, con in più una spiccata azione sedativa ed equilibratrice del sistema nervoso. Pertanto nei pazienti affetti da *distonie neurovegetative e nevrosi d'ansia, nei bambini eretistici, nelle insonnie ribelli*, il clima di lago svolge una favorevole azione terapeutica. Anche le manifestazioni della *menopausa* caratterizzate da notevole eretismo, insonnia, « vampate » di calore al viso, palpitazioni, sbalzi repentini della pressione arteriosa, traggono vantaggio da questo clima.

Fra le altre indicazioni, importanti sono le malattie a carico dell'*apparato cardiovascolare*: ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, arteriopatie obliteranti, *angina pectoris* e coronarosclerosi, cardiopatie mal compensate, esiti di infarto; le *malattie renali croniche*, anche se presentano segni di insufficienza renale; *gli esiti di glomerulonefriti acute*. Tutte le malattie *osteoarticolari* si giovano del clima lacustre; fra esse ricorderemo in particolare la malattia reumatica, anche nella fase di riattivazione e se accompagnata da complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare.

Ottimi risultati possono ottenersi in *malattie dell'apparato respiratorio*, specialmente negli anziani: bronchiti croniche, enfisema polmonare, esiti di polmoniti e broncopolmoniti. In queste forme il soggiorno sarà particolarmente indicato nell'inverno.

Naturalmente il clima di lago è adatto in qualsiasi stagione per trascorrere una proficua e ritemprante *convalescenza* dopo interventi chirurgici importanti o malattie gravi e debilitanti, soprattutto nei bambini e nelle persone anziane e nei soggetti che, per le condizioni generali scadute, potrebbero avere un danno da climi troppo stimolanti.

Ricorderemo infine che il clima di lago ha sempre avuto ampie indicazioni nel trattamento della *tubercolosi* sia polmonare che extrapolmonare (polisierositi, forme osteoarticolari, genitourinarie, cutanee) e negli esiti di interventi chirurgici per forme specifiche, utilizzando, quando il caso lo richieda, l'elioterapia. Le forme polmonari di tipo essudativo in fase di attività evolutiva e i casi con lesioni ulcerative che presentino controindicazioni alla c. montana e marina, trovano nel soggiorno al lago, in adatti ospedali sanatoriali, la possibilità d'integrare validamente la terapia medica.

Climatoterapia di foresta e di pianura

Accanto ai grandi climi terapeutici (mare, montagna, collina, lago) altre possibilità climatoterapiche si offrono all'uomo sano e al malato. La vita libera *nello pionuro* può essere utile e favorevole ai principi dell'azione terapeutica del clima. Dal punto di vista del clima di riposo per l'uomo sano è evidente l'importanza della vita di campagna, sia pure in pianura, rispetto alla vita nei congesti agglomerati urbani.

Anche i tubercolotici con *poussées* congestive, emoftoici, dispnoici, febbricitanti, possono talora giovarsi di un soggiorno, in un'adatta località di pianura, che può essere considerato, per certi casi, preparatorio alla cura di montagna. Il clima di pianura è controindicato nei soggetti depressi e in tutti i casi nei quali si richieda un'azione climatica di stimolo.

Per quanto riguarda il clima di *faresto* la presenza di un'abbondante vegetazione arborea produce un'indubbia azione sui diversi fattori climatologici di una determinata località. La temperatura del suolo nella foresta è sensibilmente più bassa di quella delle zone scoperte vicine. Ne deriva che la foresta costituisce un *regolatore termico* che attenua gli sbalzi di temperatura, l'insolazione in estate e durante il giorno, e l'irradiazione in inverno e durante la notte.

Questo complesso di fattori meteorologici fanno del clima di foresta un clima sedativo per eccellenza. Il filtraggio dei raggi solari ad opera del fogliame verde, la purezza dell'aria, l'umidità del suolo e l'elettricità negativa dell'atmosfera agiscono favorevolmente sulle varie funzioni dell'organismo operando una distensione del sistema nervoso e favorendo il sonno. I sofferenti di insonnia, gli psicopatici, i debilitati, gli anemici, i predisposti alla tbc, i convalescenti, risentono, in genere,

Digitized by Google

TAB. I. CLIMA MARINO

Indicazioni	Controindicazioni
Diatesi linfatica pastosa Malattie allergiche (asma bronchiale, rinite vasomotoria, eczemi, orticaria) Rachitismo Esiti di poliomielite Psoriasi Artrosi, reumatismo cronico Esiti di fratture, lussazioni, distorsioni Osteomalacia, osteoporosi Affezioni ginecologiche di natura infiammatoria o da disfunzione endocrina Convalescenza da malattie acute Tubercolosi extrapolmonare (linfoghiandolare, cutanea, osteoarticolare, genitourinaria, polisierositi) e esiti di interventi in forme specifiche	Tubercolosi polmonare in fase acuta Nevrosi in climaterio, distonie neurovegetative, epilessia Cardiopatie scompensate, ipertensione arteriosa Nefropatie con segni di insufficienza renale Anemie gravi Convalescenza da gravi malattie in soggetti molto debilitati

TAB. II. CLIMA MONTANO

Indicazioni	Controindicazioni
Diatesi linfatica Diatesi linfatica eretistica Gastroenteriti acute, soprattutto della prima infanzia Ipertiroidismo Affezioni dell'apparato digerente (gastriti, duodeniti, ulcera gastroduodenale, coliti, epatopatie, colecistiti) Psoriasi, acne sebacea e foruncolosi Bronchiti croniche, bronchiettasie Artrosi, esiti di fratture, lussazioni, distorsioni Anemie Convalescenza da malattie infettive e da interventi chirurgici Tubercolosi polmonare nelle forme iniziali ad evoluzione fibrotica, linfadeniti e adenopatie tracheobronchiali specifiche dell'adolescenza, convalescenza da pleuriti, tubercolosi osteoarticolare	Tubercolosi polmonare in fase attiva con tendenza ad emottisi, temperatura elevata, evoluzione ulcerativa Nevrosi ansiose, distonie neurovegetative, nevrosi cardiaca Ipertensione arteriosa, arteriosclerosi grave, cardiopatie mal compensate, coronaropatie, cuore polmonare Malattie reumatiche febbrili Nefropatie croniche, specialmente se accompagnate da insufficienza renale Affezioni bronchiali croniche con facili riacutizzazioni febbrili o con enfisema polmonare di grado elevato Convalescenza da malattie gravi in soggetti molto debilitati

vantaggi notevoli dal clima di foresta. Se alle caratteristiche del clima di foresta si uniscono quelle del clima di altitudine, anche alcune forme di tubercolosi possono avvantaggiarsene.

In queste condizioni climatiche risultati di notevole interesse possono ottenersi da un razionale esercizio fisico. Vanno ricordate, a questo riguardo, le esperienze di Boigeay, che ha realizzato nella foresta dell'immenso parco di Vittel una palestra all'aperto costituita da attrezzi che ripetono movimenti un tempo essenziali alla vita dell'uomo (molino a mano, ruota per cavare l'acqua dal pozzo, etc.): nei suoi pazienti sottoposti ogni giorno a questa particolare ginnastica Boigeay, al termine del trattamento, osserva miglioramenti notevoli della funzione cardiocircolatoria.

Climatoterapia di deserto

Il clima di deserto può essere collocato fra i climi di pianura caldi e secchi. Durante il giorno l'elevatissima temperatura (tra i 40-45 °C all'ombra) è attenuata dalle brezze. La luminosità è elevata. L'aria è pura come quella di montagna; manca la polvere e mancano i germi. Per di più i caratteri descritti presentano una costanza assolutamente eccezionale essendo assai modeste le influenze stagionali. Ne deriva che il clima di deserto è un clima tonico, salubre ed eccitante. Esso è consigliabile soprattutto in inverno.

Dal punto di vista terapeutico le principali indicazioni del clima desertico sono date dalle malattie renali. È evidente che i risultati non saranno costanti e che la cura dovrà essere proibita nelle fasi acute della nefropatia; si terrà, inoltre, conto delle condizioni generali, dell'età e delle condizioni dell'apparato cardiovascolare.

Un altro campo di applicazione del clima desertico è costituito dalle affezioni catarrali croniche dell'apparato respiratorio. Anche l'asma si giova notevolmente del soggiorno in clima desertico. È da escludere, tuttavia, anche in questa malattia, che si possa ottenere la guarigione: specialmente nelle forme di antica data, con secrezione abbondante, enfisema, bronchiettasie, possono, al contrario, aversi dei peggioramenti.

Buoni risultati possono ottenersi nelle forme reumatiche in quanto il clima caldo e secco del deserto evita le ricadute dovute al raffreddamento e all'umidità e può, inoltre, determinare un'azione eutrofica e derivativa in rapporto alla disidratazione e all'iperemia cutanea.

Nella tbc polmonare si sono osservati buoni risultati, specialmente nella stagione invernale, in rapporto alla secchezza dell'aria e alla stabilità termometrica, che consentono di continuare la cura d'aria. Nella stagione estiva, in rapporto all'inappetenza provocata dalla elevata temperatura, si determina, per lo più, una sosta nel miglioramento, ma non sono stati osservati accidenti gravi (Burnard, Gilbert).

Metodiche climatoterapiche

Durante il soggiorno per villeggiatura o per cura in una località climatica si possono utilizzare metodiche climatoterapiche che permettono di trarre maggior giovamento dalle risorse naturali che ogni clima può offrire. Diamo qui solo una sommaria descrizione di alcune di esse rimandando per altre (balneoterapia [v.], elioterapia [v.], etc.) alle rispettive voci.

Cura di riposo

La cura di riposo consiste nel porre il soggetto a riposo assoluto a letto e, quando il caso lo permetta, a qualche ora di sdraio all'aria in terrazza coperta, ben protetta dalle correnti e dall'irraggiamento diretto del sole. Questo trattamento, a volte limitato al periodo di acclimatazione, si attuerà solo in ammalati convalescenti di gravi forme debilitanti o di interventi chirurgici importanti, nei quali si deve evitare una stimolazione climatico-meteorologica violenta, ma sia al tempo stesso opportuno sfruttare gli effetti del clima per un più ra-

Digitized by Google

TAB. III. CLIMA COLLINARE

Indicazioni	Controindicazioni
Malattie croniche dell'apparato respiratorio (bronchiti, bronchiettasie, enfisema polmonare)	Ipertensione arteriosa di alto grado
Cardiopatie compensate	Cardiopatie scompensate
Distonie neurovegetative	Nefropatie gravi con insufficienza renale
Malattie dell'apparato digerente (in particolare gastroenteriti dell'infanzia)	
Convalescenza da malattie infettive (specialmente degli anziani, dei bambini, dei soggetti deperiti), da malattie gravi e da interventi chirurgici	
Tubercolosi polmonare in fase attiva anche ad evoluzione ulcerativa e febbrile	

TAB. IV. CLIMA LACUSTRE

Indicazioni	Controindicazioni
Cardiopatie mal compensate, ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, *angina pectoris*, coronarosclerosi, arteriopatie, esiti infarto miocardico	Nessuna
Nefropatie croniche anche con segni iniziali d'insufficienza renale, esiti di glomerulonefrite acuta	
Reumatismo anche nella fase di riattivazione o con complicazioni cardiache	
Affezioni respiratorie croniche (bronchiti, bronchiettasie, enfisema polmonare) e convalescenza da forme acute (polmoniti, broncopolmoniti, bronchioliti)	
Nevrosi ansiosa, nevrosi cardiaca, distonie neurovegetative, eretismo dell'infanzia, insonnia, epilessia, sindromi nevrotiche nei portatori di ulcera gastrica o duodenale, manifestazioni eretistiche da climaterio	
Convalescenza da malattie infettive, malattie debilitanti, interventi chirurgici specialmente negli anziani e nei bambini	
Tubercolosi extrapolmonare ed esiti di interventi chirurgici per forme specifiche, tubercolosi polmonare anche nelle forme ad evoluzione ulcerativa	

pido ripristino delle condizioni generali. In questi casi si dovranno evitare climi ad azione troppo energica; sono consigliabili quelli piuttosto stabili con temperatura e grado di umidità costanti e moderati, con modesto regime di venti, altitudine non eccessiva, ricca vegetazione arborea. A tale scopo sono più adatti i climi di lago e di collina e quelli di località marine ben protette dai venti, in genere nella stagione primaverile e autunnale.

Cura d'aria

Il bagno d'aria costituisce un trattamento stimolante l'intero organismo interessandone le principali attività: cardiocircolatoria, respiratoria, sudoripara, etc. Vengono ad essere soprattutto cimentati i meccanismi di termoregolazione, allenando quindi il soggetto a ben tollerare le brusche variazioni meteorologiche ed irrobustendo l'organismo nella lotta contro le malattie, specialmente quelle da perfrigerazione (raffreddori, bronchiti, etc.). A seconda della temperatura dell'aria, della ventilazione, del grado di umidità, della durata dell'applicazione, questa terapia può risultare più o meno stimolante, adeguandosi così ad ogni singolo caso. Inoltre questa tecnica sarà da utilizzare come preparazione all'elioterapia, in quanto rappresenta un bagno attenuato di sole, sfruttando i raggi riflessi. Tutti i climi sono adatti al bagno d'aria; quello d'alta montagna per il basso grado di umidità e l'accentuata presenza del vento, sarà più stimolante. In ogni caso questa pratica va attuata con gradualità, aumentando progressivamente i tempi di esposizione e la superficie scoperta del corpo.

Psammoterapia

In diverse località marine dotate di ampi arenili si praticano le sabbiature in appositi stabilimenti, dove in genere viene fornito anche il bagno d'acqua di mare caldo (a 37-38 °C) in vasca o in piscina. In tal modo è possibile ampliare il campo delle indicazioni terapeutiche, comprendendovi il trattamento delle artrosi, delle forme reumatiche croniche, delle affezioni della pelle (eczemi secchi), degli esiti della poliomielite, della tubercolosi osteoarticolare e peritoneale ad andamento cronico in periodi di stabilizzazione.

Riabilitazione e climatoterapia

Negli ultimi anni, con il diffondersi della terapia riabilitativa (ginnastica medica, rieducazione motoria, ginnastica respiratoria, ergoterapia, etc.), in molte località climatiche di mare, di lago, di montagna, sono sorti istituti e centri per trattare pazienti affetti da forme neurologiche, ortopediche, traumatiche, cardiorespiratorie, abbinandosi così alla terapia fisica quella climatica.

V. anche: BIOMETEOROLOGIA (II, 2348); BALNEOTERAPIA (II, 1847); CLIMATOLOGIA; ELIOTERAPIA; METEOROPATIE.

Bibliografia

Ciani G., Limonta A., Vignali G., *Cuore e pressione atmosferica*, 1969, Centro Ricerche di Bioclimatologia, Università Ed., Milano.
Franceschetti L., *Med. Term. Clim.*, 1972, 13, 25.
Gauquelin M., *La santé et les conditions atmosphériques*, 1967, Hachette, Paris.
Gualtierotti R., *The Influence of Ionization on Endocrine Glands*, in *Bioclimatology, Biometeorology and Aeroionotherapy*, 1968, C. Erba Found., Milano.
Gualtierotti R., *Med. Term. Clim.*, 1969, 1, 24.
Gualtierotti R., *Med. Term. Clim.*, 1971, 10, 91.
Gualtierotti R., Guagliumi L., Macaluso V., *Trattamento delle malattie reumoarticolari in clima marino*, in *Atti Riunione Soc. Reumatol., Saint Vincent 3-4 giugno 1967*, 1968, Longanesi, Milano.
Gualtierotti R., Solimene U., *Lacustrine Climatology*, 1972, CCIAA, Como.
Olivereau J. M., *Incidences psychophysiologiques de l'ionisation atmosphérique*, 1971, Laboratoire de Psychophysiologie de l'Univ., Paris.
Solimene U., *Bioclimatologia*, in *Atti III Simpos. Ann. centro di Ricerche di Bioclimatologia*, 1971, Centro Ricerche Univ. Ed., Milano.
Tromp S. W., Bouma I. I., *Biometeorology*, in *Proc. VI Int. Biometeorol. Congr. Noordwijk, The Netherlands, 3-9 sept. 1972.*

ROBERTO GUALTIEROTTI

Digitized by Google

CLINDAMICINA

F. *clindamycine*. - I. *clindamycin*. - T. *Clinkamycin*. - S. *clindamicina*.

La clindamicina (7-desossi-7 [*S*]-clorolincomicina) è un analogo semisintetico della lincomicina in cui i radicali R_1 e R_2 della catena laterale sono sostituiti da un atomo di H e di Cl rispettivamente.

Dal punto di vista dell'attività farmacologica la c. presenta, rispetto alla lincomicina, i vantaggi di una più alta attività rispetto agli stafilococchi, pneumococchi e streptococchi e un più rapido ed efficiente assorbimento nel caso di somministrazione per via orale. La c. deve essere considerata farmaco di prima scelta per il trattamento di infezioni causate da stafilococchi penicillinoresistenti o, in pazienti allergici alla penicillina, per il trattamento d'infezioni dovute ad altri cocchi grampositivi. La c. è inefficace verso i batteri gramnegativi, i funghi e i virus.

La c. (Cleocin®) si somministra *per os* in capsule da 75-150 mg di c. base sotto forma di cloridrato; a seconda della gravità dell'infezione, si somministrano, negli adulti, da 150 a 450 mg *pro die*, divisi in 3-4 dosi; nei bambini da 8 a 20 mg/kg di peso corporeo *pro die*. La c. in granuli, sotto forma di palmitato (Cleocin palmitato®), contiene 75 mg/5 ml di c. base. A seconda della gravità dell'infezione, si somministrano, negli adulti, da 8 a 25 mg/kg *pro die* distribuiti in 3-4 dosi; nei bambini sotto i 10 kg di peso corporeo: 37,5 mg ogni 8 h.

La preparazione per uso parenterale è disponibile sotto forma di fosfato di c. in fiale contenenti 150 mg/ml di c. base. A seconda della gravità dell'infezione, si somministrano, negli adulti, da 600 a 2700 mg *pro die*, frazionati in 2-3-4 iniezioni; nei bambini sopra 1 anno d'età, si somministrano da 10 a 40 mg/kg *pro die*, distribuiti in 3-4 iniezioni.

Per il meccanismo d'azione, per le indicazioni, per gli effetti collaterali si rinvia alla voce LINCOMICINA E CLINDAMICINA.

RED.

CLIOQUINOL

È un composto organico chimicamente definibile come 5-cloro-7-iodo-8-ossichinolina.

Il c. ha spiccata azione antisettica; esso trova impiego esternamente come polvere aspersoria, crema (al 3%) o unguento (al 3%), in sostituzione dello iodoformio, per le sue proprietà disinfettanti ed essiccanti, su ferite, piaghe, ulcere, dermatosi umide, etc. Di maggiore interesse è però la sua azione antiprotozoaria, che viene sfruttata nelle vaginiti da *Trichomonas* (insufflazione vaginale di polvere e applicazione locale di compresse) e, per via interna, nell'amebiasi, nella lambliasi e nelle infezioni da *Balantidium*: si dà in tal caso alla dose di 1,5-3 g al giorno (a dosi refratte di 0,25 g), in cicli di 10 giorni. Riesce utile anche come antisettico intestinale generico ed è di regola ben tollerato; per tale scopo si preferisce associarlo con una sostanza tensioattiva (sapamina), che ne facilita l'assorbimento per via orale (Enterovioformio®). In epoca recente sono stati segnalati disturbi neurotossici a seguito di trattamenti prolungati con c.

ENRICO ADAMI

CLISMA OPACO

F. *clystère opaque*. - I. *opaque clisma*. - T. *opakes Klistier*. - S. *clisma opaco*.

SOMMARIO

Definizione (col. 160). - **Indicazioni all'esame radiologico del crasso per via anale** (col. 160). - **Tecnica del clisma opaco tradizionale** (col. 160). - **Tecnica del clisma con doppio contrasto** (col. 161). - **Aspetti radiologici del crasso esplorato col clisma tradizionale** (col. 164). - **Aspetti radiologici del crasso nel clisma con doppio contrasto** (col. 169). - **Scelta tra clisma opaco tradizionale e clisma con doppio contrasto** (col. 170).

Definizione

Di solito per *clisma opaco* s'intende, senz'altro, il *clisma del crasso*, perché il clisma del grosso intestino è appunto quello di gran lunga il più eseguito. Esiste però anche il *clisma del tenue*, sebbene esso costituisca una ricerca eccezionale, con limitate indicazioni.

L'esame radiologico del crasso per via anale (o esame radiologico *strumentale*) può essere eseguito adoperando come mezzo di contrasto solo sostanze opache (*c. o. tradizionale*) ovvero sostanze opache e gassose (*clisma con doppio contrasto*).

Indicazioni all'esame radiologico del crasso per via anale

L'esplorazione radiologica strumentale del crasso in generale è indicata nei seguenti casi: *a*) quando è controindicato l'esame *per os* (occlusioni); *b*) quando dalla storia e dall'esame clinico risulti che il processo interessa solo il crasso e specialmente il retto e il sigma, segmenti nei quali all'esame *per os* possono sfuggire lesioni anche grossolane; *c*) quando si tratti di controllare un reperto dubbio, emerso dall'esame *per os*; *d*) nelle atresie basse del tenue, in cui non si riesca a stabilire l'eventuale sede colica dell'ostruzione: in tale evenienza la dimostrazione di un *microcolon ex non usu*, pervio fino al cieco e con normale distribuzione topografica, permetterà anche di escludere che l'occlusione sia dovuta a un volvolo da « malrotazione » dell'intestino primitivo; *e*) infine l'esame radiologico strumentale, oltre a un valore diagnostico, può avere un'*importanza terapeutica*, come, ad es., nelle invaginazioni riducibili dell'età pediatrica.

Tecnica del clisma opaco tradizionale

Presupposto essenziale per un corretto c. o. è un'accurata pulizia dell'intestino (necessaria anche nei soggetti con diarrea) per l'eliminazione delle feci, dei liquidi di secrezione (muco!) e del gas. Perciò, il giorno precedente l'esame sarà osservata una dieta leggera a base di alimenti che lascino poche scorie. Il paziente dovrà assumere, 3 h dopo il pasto serale, 25-30 g di olio di ricino ovvero una quantità un po' maggiore di olio di vasellina, assoluto o con l'aggiunta di altre sostanze ad azione lassativa e correttiva del sapore (ad es. Agarol®). Naturalmente, per la somministrazione del purgante (specialmente dell'olio di ricino) è necessario che non vi siano controindicazioni cliniche, come occlusione, grosse emorragie in atto, minaccia di perforazione.

Il mattino successivo, prima del c. o., si eseguirà un clistere di 2 l di acqua tiepida. Il c. o. si praticherà subito dopo il ritorno del paziente dal gabinetto.

La sostanza opaca abitualmente adoperata per il c. o. è il solfato di bario (v.) colloidale, nella quantità di 250-300 g disciolti in 1300-1400 ml di acqua tiepida. Con gli irrigatori a pressione d'aria (tipo Pneumocolon, Clismix) si preferiscono concentrazioni maggiori.

Nell'intento di facilitare l'evacuazione della sospensione baritata e di ottenere una migliore rappresentazione del disegno mucoso del colon (2° tempo del c. o.), si può aggiungere al liquido opaco polvere di tannino (1-2 g ‰) o Dulcolax® (4,4'-diacetossi-difenil-[piridil-2]-metano), ovvero ancora del Clysodrast® (combinazione di ac. tannico e Dulcolax®). L'uso di queste sostanze però (specialmente del Clysodrast®) si è dimostrato non privo di pericoli nel

Digitized by Google

caso di estese lesioni flogistiche della mucosa del colon, in cui l'ac. tannico, assorbito in grande quantità, può produrre focolai necrotici nel fegato, e perfino la morte (Boyd, McAlister *et al.*).

Da qualche anno noi adoperiamo con successo, e senza lamentare incidenti, il Guttalax® (in media 10 ml per 2 l di liquido opaco).

L'esecuzione del c. o. consta di due tempi: 1° *tempo*, o *grande riempimento*; 2° *tempo*, o *piccolo riempimento*.

1. *Grande riempimento.* – La sospensione acquosa di bario dev'essere tiepida, introdotta a bassa pressione (irrigatore a 60 cm dal piano del letto) e sotto il controllo radioscopico.

A paziente in posizione orizzontale, si riempiono il retto e il sigma che vengono documentati con idonei radiogrammi. Di solito questo è il momento più difficile dell'esame, perché nelle comuni proiezioni prona ed emilaterale destra di rado si ha una buona dissociazione del retto dal sigma e dei diversi tratti del sigma fra loro, a motivo del fatto che il colon pelvico è sovente circonvoluto. A ogni modo il radiologo esperto e paziente, con la guida della radioscopia e con radiogrammi segmentari e mirati, anche in proiezioni atipiche, riesce quasi sempre ad ottenere una soddisfacente documentazione del retto e del colon ileopelvico.

Dopo l'esplorazione del retto e del sigma si procede al riempimento dei restanti tratti del crasso, avendo cura di sospendere l'immissione del bario allorché questo abbia raggiunto la flessura epatica del colon. A questo punto si fa decombere il paziente sul fianco destro per ottenere il riempimento del cieco-ascendente senza introduzione di altro liquido. Questo accorgimento, consigliato da tutti i libri di tecnica, consente di evitare l'inondazione delle ultime anse dell'ileo pelvico, a causa dell'insufficienza dello sfintere di Varolio, così facile a verificarsi quando il cieco sia molto disteso.

L'esplorazione del colon discendente, trasverso e ascendente non presenta particolari difficoltà: talvolta fanno eccezione la flessura sinistra e la destra, per la cui dissociazione sono indicate le rispettive proiezioni oblique.

2. *Piccola riempimenta.* – Esaurito lo studio a grande riempimento, si procede all'esplorazione *o piccolo riempimenta* o *o stroto sottile*. Quest'esame dev'essere preceduto dallo svuotamento parziale del crasso, effettuabile o con la *sifonatura* del liquido opaco o con l'*evocuazione spontanea frozionota*.

Con la sifonatura attraverso la sonda rettale si ha il vantaggio di arrestare la fuoruscita del bario al momento desiderato e di poterne introdurre dell'altro in caso di bisogno. Di solito però si preferisce inviare il paziente al gabinetto invitandolo a liberarsi soltanto di una parte del bario e tornare subito alla sala radiologica. Con la radioscopia si controllerà se l'evacuazione sia stata sufficiente o se ne occorrano altre: nel primo caso si procederà alla documentazione radiologica di tutto il crasso o di quei segmenti con soddisfacente « verniciatura » della mucosa, per completare la documentazione dei restanti segmenti in un secondo tempo, dopo altre evacuazioni e relativi controlli radioscopici.

È però importante avvertire che le predette operazioni devono essere compiute il più rapidamente possibile, poiché col passare del tempo il crasso esaminato col c. o. tende ad assumere i caratteri morfologici del crasso opacizzato *per os*.

Tecnica del clisma con doppio contrasto

Il metodo del doppio contrasto, ideato dal Fischer, perfezionato dal Welin e da altri AA. svedesi (tanto che viene designato anche come metodo di Malmö), consiste nello studio del crasso insufflato con aria dopo parziale evacuazione del liquido opaco.

La preparazione del paziente dev'essere molto più accurata che per il clisma tradizionale, specialmente al fine di eliminare il muco che è la causa principale della *flocculazione* del bario e degli insuccessi lamentati da molti AA. A tal fine, dopo il purgante della sera precedente, il mattino successivo il paziente viene sottoposto a un clistere di pulizia con l'aggiunta di un lassativo di contatto (Dulcolax®, Guttalax®).

Il clisma di pulizia dev'essere ripetuto, con acqua tiepida e l'aggiunta di un cucchiaio di bicarbonato di sodio, fino a quando il clisma « restituito » non contenga più tracce visibili di feci.

La perfetta pulizia dell'intestino è ritenuta tanto importante dai radiologi del St. Mark's Hospital di Londra che la eseguono addirittura con una macchina appositamente costruita (*Henderson machine*), mediante la quale è possibile controllare la quantità e la velocità di immissione del liquido, la temperatura, la torbidezza dell'acqua restituita, etc.

Il 1° tempo dell'esame è lo stesso di quello del clisma tradizionale: variano solo la quantità del liquido (che è minore) e la densità (che è maggiore). Pertanto, dopo aver riempito e documentato il retto e il colon ileopelvico, si manda il paziente al gabinetto affinché possa evacuare una parte del liquido introdotto. Qual è l'*optimum* della quantità residua del bario per la successiva introduzione dell'aria? Non è facile, ma neppure indispensabile, indicare dosaggi precisi, poiché di solito, con gli accorgimenti di cui diremo sotto, si riesce ad esplorare abbastanza bene ogni tratto del crasso, in modo relativamente indipendente dalla quantità di bario residuo.

L'insufflazione dell'aria viene effettuata mediante una pompa di Richardson collegata all'irrigatore. Negli irrigatori tipo Pneumocolon basta ruotare il contenitore di 180° rispetto alla posizione che esso aveva durante l'introduzione del bario. Anche l'insufflazione dev'essere eseguita lentamente e sotto il controllo radioscopico. In un soggetto adulto la quantità di aria necessaria per insufflare tutto il crasso è in media di 1000 ml.

Completata l'insufflazione, si lascia la cannula *in situ* e si fa girare e rigirare il paziente su se stesso al fine di ottenere una distribuzione più uniforme del bario e dell'aria.

I radiogrammi da eseguire *in rapida successione* (onde evitare la flocculazione del bario!) sono i seguenti: *a*) *in posizione orizzontale*: uno o più radiogrammi del retto e del sigma in proiezione laterale; un radiogramma panora-

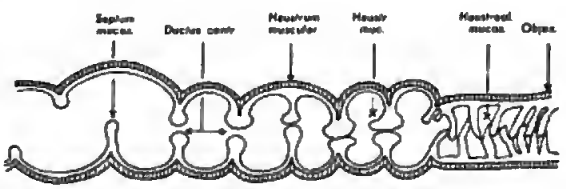


Fig. 1. Disegno schematico dimostrante gli aspetti radiologici morfofunzionali della muscolatura e della mucosa del colon. Si noti, fra l'altro, come le pliche possono addossarsi l'una all'altra in direzione verticale e/o trasversale formando una barriera (*Objex.*) che oblitera il lume dell'intestino. (*Da Forsell*).

Digitized by Google

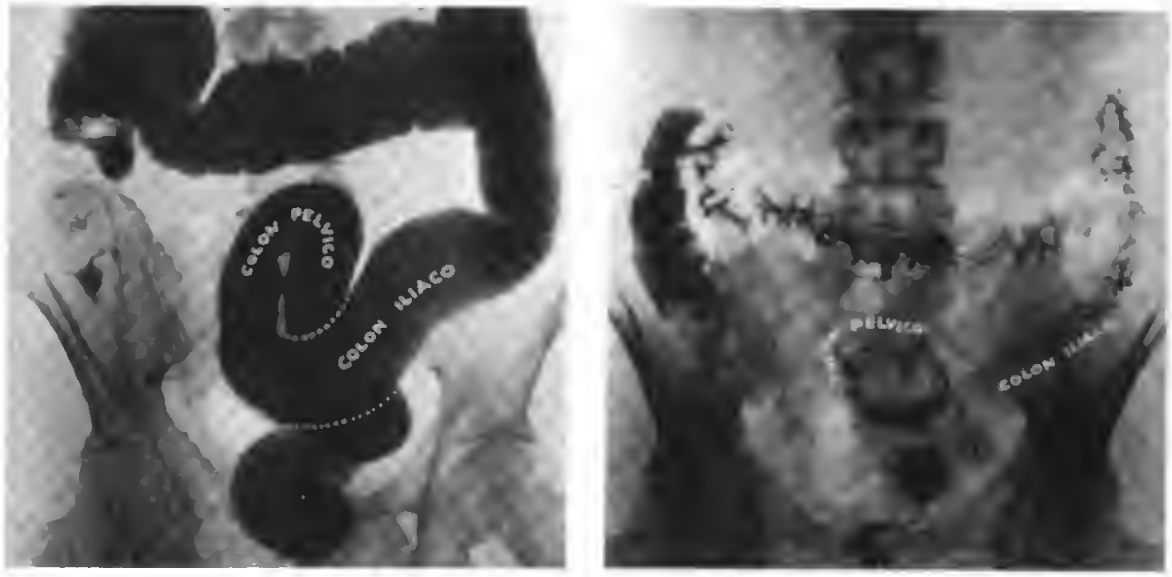


Fig. 2. C. o. di un soggetto normale in posizione prona, a grande (*a sinistra*) e a piccolo (*a destra*) riempimento.

mico in posizione prona e proiezione dorso-ventrale; un radiogramma panoramico in posizione supina e proiezione ventro-dorsale; un radiogramma in decubito laterale destro e proiezione dorso-ventrale; un radiogramma in decubito laterale sinistro e proiezione dorso-ventrale; *b*) *nella staziane eretta*: un radiogramma panoramico in proiezione dorso-ventrale e due radiogrammi di formato minore in obliqua anteriore destra per la flessura epatica e in obliqua anteriore sinistra per la flessura splenica. Ma è ovvio che qualcuno dei predetti radiogrammi può essere tralasciato o sostituito da altri in quella posizione e proiezione che la radioscopia avrà indicato, specialmente se si dispone di un impianto IB-TV, e di un tavolo ribaltabile che consenta l'osservazione in posizione di Trendelenburg.

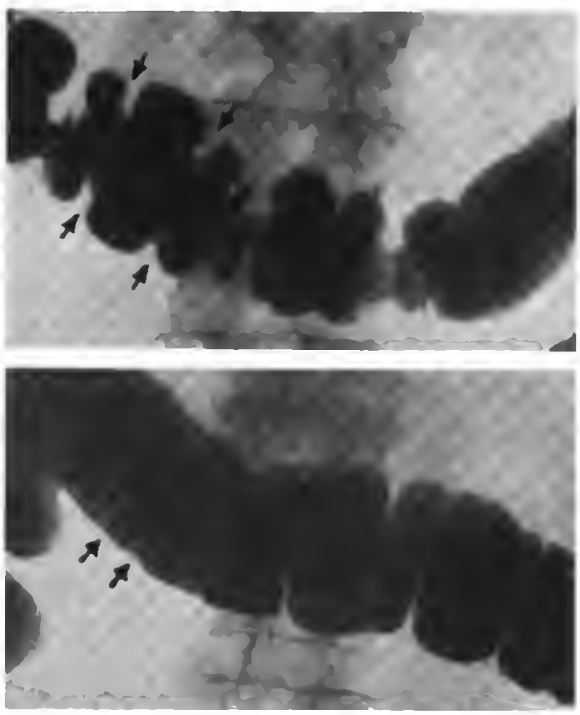


Fig. 3. Colon trasverso per clisma a medio (*in alto*) e grande (*in basso*) riempimento. Gli spazi tra due *haustra* muscolari possono scomparire quasi completamente, mentre persistono le pliche muscolo-mucose o pliche falciformi che hanno per lo più disposizione alterna, a differenza degli spazi fra le *haustra* muscolari che sono esattamente contrapposti.

Riprendendo quanto detto sopra facciamo rilevare come dalle figure riprodotte in questo capitolo risulti che un liquido opaco in quantità superiore all'*aptimum* desiderabile non è un fattore disturbante l'esame, poiché con i cambiamenti di posizione del soggetto la sospensione baritata si sposta come in una bottiglia di vetro bianco e trasparente semiripiena di liquido denso e colorato, consentendo la visione di questa o di quell'altra parte della parete interna della bottiglia ricoperta da un «velo» del contrasto. Assai più importante è invece la regolare adesione del sale opaco alla parete, adesione regolare dipendente soprattutto dalla pulizia dell'intestino e dal muco, il quale, come si è già detto, fa flocculare il bario dando luogo a immagini che possono simulare o anche dissimulare lesioni parietali.

Aspetti radiologici del crasso esplorato col clisma tradizionale

Per meglio comprendere gli aspetti radiologici del crasso studiato per c. o. è utile ricordare l'anatomia normale del grosso intestino. I brevi cenni che ne diamo valgono anche per il clisma con doppio contrasto (figg. 1 e 2).

La costituzione anatomica del crasso è fondamentalmente la stessa dell'intestino tenue, ma se ne differenzia in parte perché la muscolatura longitudinale del colon, invece di formare un avvolgimento continuo e di spessore uniforme, è raccolta e addensata in 3 fasci o benderelle dette *tenie*. Ai lati di ciascuna tenia la parete si solleva in numerose gibbosità separate fra loro da solchi

Digitized by Google

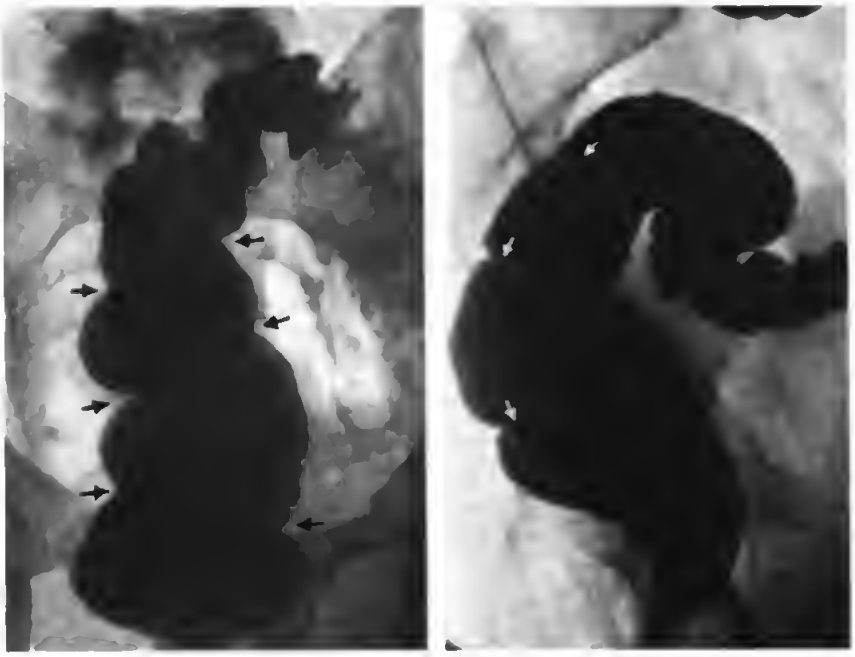


Fig. 4. Retto in proiezione dorso-ventrale (*a sinistra*) e laterale (*a destra*). In laterale il retto presenta delle curve: una, superiore, con la concavità rivolta in avanti, e una inferiore, più breve, con la concavità rivolta in dietro. La curva superiore segue la concavità del sacro dal quale, in completa replezione, dista non più di 1 cm. Le insenature che si vedono nel retto a grande riempimento eccezionalmente corrispondono alle valvole di Houston; di solito invece (come in questa figura) sono dovute alla sovrapposizione di due segmenti contigui situati in piani diversi in direzione sagittale.

angolari diretti trasversalmente. Sulla superficie interna, ai solchi corrispondono le *pliche* (o *valvole*) *semilunari* o *falciformi* costituite dalla mucosa, dalla sottomucosa e dalla muscolare circolare introflesse e addossate a livello dei solchi. Le pliche semilunari sono alte in media 8-10 mm. Esse non formano un anello continuo e di solito hanno una disposizione alterna.

Le concamerazioni fra le pliche semilunari prendono il nome di *haustra*, ma comunemente vengono dette *haustra* anche le gibbosità corrispondenti visibili dall'esterno.

Oltre alle *haustra* ora descritte, che chiameremo *haustra anatomiche*, in quanto delimitate da setti preformati, vi sono delle *haustra funzionali* o *muscolari* che si formano tra due contrazioni della muscolatura circolare.

Le contrazioni della muscolatura circolare fra le quali si costituiscono le *haustra* funzionali tendono però a formarsi in corrispondenza delle pliche semilunari, verosimilmente perché queste costituiscono una specie di *supporto* anatomico: sicché spesso le *haustra* funzionali sono *haustra miste*, cioè funzionali e anatomiche. Vi sono infine le *haustra* e le *haustreola mucasae*, che si formano fra pliche costituite soltanto dalla mucosa (e dalla sottomucosa), senza partecipazione della muscolatura circolare propria, e che possiamo chiamare *pliche semplici*.

Secondo qualche A. (Dick *et al.*) radiologicamente le *haustra* muscolari funzionali si possono distinguere dalle *haustra* costituite fra setti muscolo-mucosi (cioè fra pliche semilunari) perché le prime sono più tondeggianti e, al pari delle contrazioni muscolari circolari adiacenti, per lo più esattamente contrapposte le une alle altre; invece le incisure corrispondenti alle pliche semilunari, come si è già detto, hanno disposizione più o meno alterna; inoltre gli anelli di contrazione delimitanti le *haustra* muscolari possono scomparire completamente con la distensione forzata, mentre le incisure corrispondenti alle pliche semilunari persistono (fig. 3).

Nel clisma tradizionale le pliche semilunari non si distinguono dalle pliche semplici anche perché in proiezione si sovrappongono: ciò è invece possibile nel clisma con doppio contrasto in cui (come diremo anche sotto) le pliche semplici scompaiono.

Nel retto vi sono 3 pliche semilunari, fisse, preformate. Esse hanno disposizione alterna: 2 a sinistra e 1, intermedia, a destra. Quest'ultima, detta valvola di Kohlrausch, è la più importante perché segna il confine fra retto intraperitoneale e retto extraperitoneale. A grande riempimento le valvole di Houston si possono vedere come incisure più o meno superficiali del retto. Di solito però le stesse incisure, specialmente se circonferenziali, sono dovute alla sovrapposizione di due segmenti contigui situati in piani diversi in direzione sagittale (fig. 4).

Nel clisma tradizionale il *rilievo mucasa* del crasso a piccolo riempimento, o a strato sottile, è costituito da pliche longitudinali, trasversali e oblique, le quali, come la maggior parte delle pliche mucose del tubo digerente,

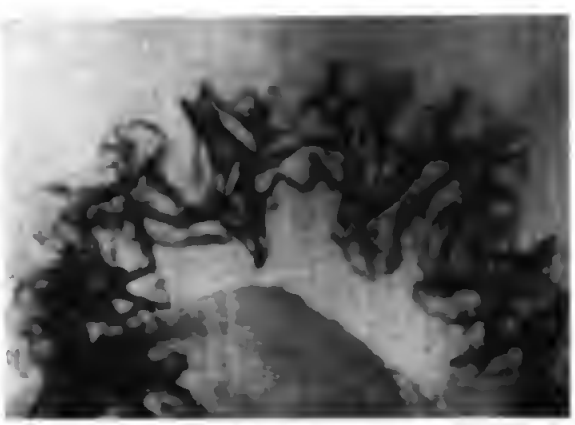


Fig. 5. Flessura destra del colon a piccolo riempimento. Pliche mucose longitudinali, trasversali e oblique che danno luogo a un complesso intreccio di linee per la sovrapposizione delle pliche di una parete a quelle della parete opposta.

Digitized by Google

sul radiogramma danno luogo a un intreccio di linee più complesso del reale a causa della sovrapposizione delle pliche di una parete a quelle della parete opposta (fig. 5). Le pliche si possono modificare (e trasformare l'una nell'altra) sotto l'azione delle contrazioni della muscolatura propria dell'intestino e della *muscularis mucosae*, in rapporto alle variabili esigenze funzionali: cosicché di solito nel colon destro prevalgono le pliche trasversali, o di *arresto*, e nel colon sinistro le pliche longitudinali facilitanti il trasporto del contenuto intestinale.

Fig. 6. Intestino crasso normale *per os* (*in alto*) e per clisma a grande riempimento (*in basso*). Il secondo si distingue dal primo per: 1) la maggiore nettezza dei contorni o margini; 2) l'omogeneità dello spazio intermarginale; 3) il maggior calibro del cilindro intestinale e il maggior volume delle *haustra*; 4) la minore profondità degli spazi fra le *haustra*; 5) il completo e uniforme riempimento del colon ileopelvico e del retto; 6) la maggiore lunghezza dell'intestino, specie del colon ileopelvico.

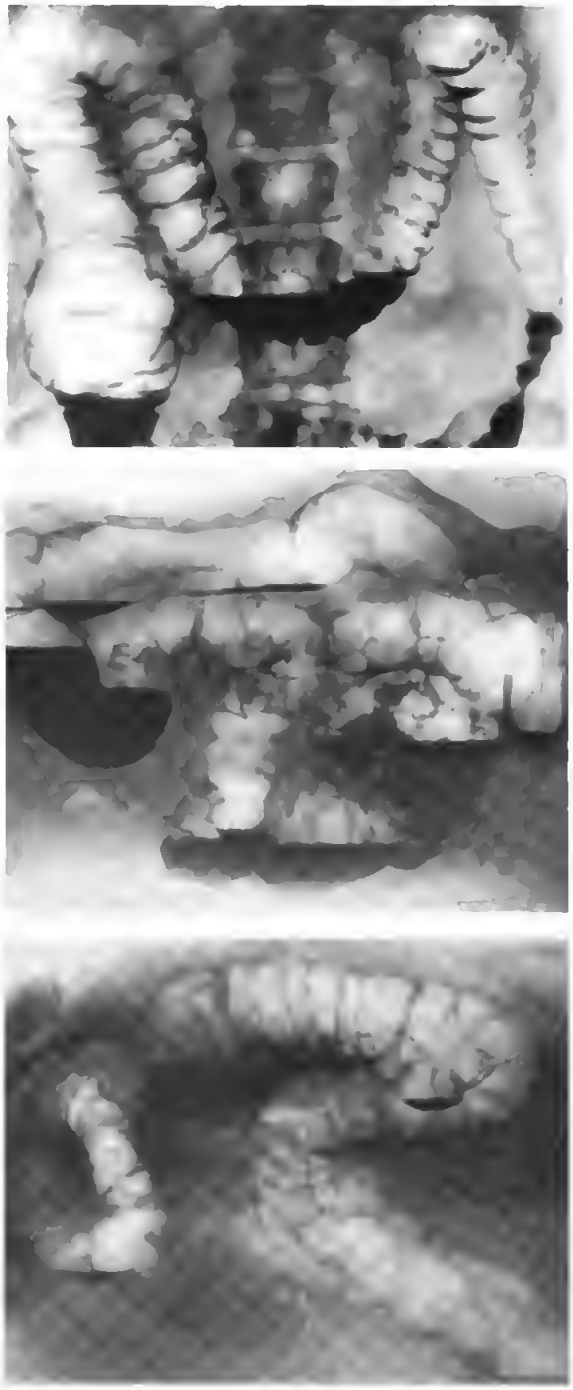


Fig. 7. Clisma con doppio contrasto. *In alto*: stazione eretta; *al centro*: posizione laterale destra e proiezione dorso-ventrale; *in basso*: posizione laterale sinistra e proiezione dorso-ventrale.

Digitized by Google

Riassumendo e integrando quanto abbiamo detto sopra, possiamo concludere dicendo che gli aspetti radiologici del crasso studiato col c. o. differiscono da quelli del crasso esaminato *per os*: *a*) per la maggiore nettezza dei contorni o margini; *b*) per l'omogeneità dello spazio intermarginale, perché nell'esame per c. o. sono stati previamente eliminati le feci, il muco e il gas; *c*) per il calibro del cilindro intestinale e per il volume delle *houstra*, l'uno e le altre generalmente maggiori nel clisma a causa della distensione passiva; *d*) per la migliore opacizzazione del retto e del sigma; *e*) per la maggiore evidenza e nettezza delle pliche mucose (figg. 6 e 2); *f*) per la lunghezza dell'intestino, maggiore nel clisma: a tal proposito si ricorda che l'allungamento riguarda specialmente il colon pelvico o sigma, il quale, a causa della sua grande motilità, dovuta a un meso più o meno lungo, può raggiungere verso l'alto perfino la II vertebra lombare e lateralmente la fossa iliaca destra, mentre nelle stesse condizioni il colon iliaco non si sposta affatto o si sposta di poco perché sprovvisto di meso (fig. 2).

Aspetti radiologici del crasso nel clisma con doppio contrasto

Il quadro radiologico del 1° tempo, costituito dal riempimento massivo con il contrasto opaco, è identico a quello del clisma tradizionale. Non dissimile può essere anche il quadro radiologico dopo parziale evacuazione del liquido opaco (fase del piccolo riempimento); abitualmente però questa fase è trascurata dai fautori del clisma con doppio contrasto come indagine di routine.

Molto diverso è invece l'aspetto del crasso dopo l'insufflazione. Come si vede dalla fig. 7, nei tratti insufflati la superficie interna dell'intestino presenta una tenue «verniciatura», la quale ai margini del cilindro intestinale (dove per effetto proiettivo il *velo* di bario ha un maggiore spessore) appare come una listerella sottile, uniforme e ininterrotta, che sta a significare l'integrità e regolarità della superficie mucosa, e che pertanto si può continuare a chiamare *liséré de sûreté* (orletto di sicurezza), nome che le diedero Maingot e Sarasin prima della II guerra mondiale, quando eseguirono il clisma a doppio contrasto introducendo nel retto soluzioni radiopache di sali di torio.

Dalle figure si rileva altresì che nella fase dell'insufflazione scompaiono totalmente (perché spianate, distese) le pliche mucose *semplici* mentre persistono le pliche *semilunari* o *falciformi* (v. specialmente fig. 8).

Sia nel clisma tradizionale che nel clisma con doppio contrasto, nel retto e nel colon talora sono visibili piccole spicole marginali interpretate per il primo dal Colosimo come i dotti ghiandolari del crasso opacizzati: interpretazione poi verificata esatta da Sasson su preparati bioptici (fig. 9).

Fig. 8. Clisma con doppio contrasto (colon sinistro). Sono ben evidenti la listerella opaca regolare e continua, che corrisponde alla verniciatura della mucosa, e le pliche semilunari (vedi frecce) mentre sono scomparse — perché appiattite — le pliche mucose semplici.

Fig. 9. C. o. La figura rappresenta un tratto del colon pelvico sui margini del quale si vedono numerose spicole corrispondenti ai dotti ghiandolari opacizzati.

Scelta tra clisma opaco tradizionale e clisma con doppio contrasto

Abbiamo illustrato gli aspetti principali del clisma tradizionale e del clisma con doppio contrasto. A quale dei due metodi dare la preferenza? In merito si deve dire subito che il clisma con doppio contrasto, quanto ai risultati, ha complessivamente dei vantaggi sul clisma tradizionale, vantaggi che appaiono più apprezzabili nella dimostrazione di piccoli tumori polipoidi e in certi casi di colite ulcerosa allo stadio iniziale: perciò i fautori del metodo lo impiegano come esame di routine. Ciò premesso, si deve però osservare che l'esame con doppio contrasto richiede una lunga e complessa preparazione tecnica ed esperienza non comune, ed espone il paziente e il radiologo a una dose di raggi X non di rado esorbitante. A ogni modo anche qui deve prevalere il concetto generale della metodologia radiologica, in base al quale la scelta dell'uno o dell'altro metodo è condizionata dall'evidenza o dall'ipotesi clinica. Personalmente siamo del parere che nella maggior parte dei casi (tumori con chiara sintomatologia clinica, colite ulcerosa conclamata e sue complicanze, diverticolosi e malattia diverticolare, invaginazioni, fistole, alterazioni da cause estrinseche) il c. o. tradizionale, eseguito *lege artis*, è in grado di risolvere i singoli quesiti, e, di conseguenza, non è necessario ricorrere al doppio contrasto neppure come esame complementare, perché esso non aggiungerebbe nulla di veramente più importante ai dati forniti dal clisma tradizionale.

Bibliografia

Alister M. W., *Radiology*, 1963, **80**, 765.
Busi A., *Tecnica e diagnostica radiologica nelle malattie chirurgiche*, 1933, UTET, Torino.
Cassano C., Torsoli *et al.*, *Indirizzi moderni nello studio delle malattie croniche non neoplastiche del colon, Reloz. LXVII Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Roma, ottobre 1966*, Pozzi, Roma.
Colosimo C., *Dimostrazione radiologica dei dotti ghiandolari del retto, XLVI Raduno S.I.R.M.N.*, in *Radiol. Med.*, 1959, **45**, 1228.
Fischer A. W., *Arch. Klin. Chir.*, 1925, **134**, 209.
Forsell G., *Fortschr. Roentgenstr.*, 1913, **30**.
Golden Ross., *Radiologic Examination of the Small Intestine*, 1959, Thomas, Springfield.
Lurà A., Fasciana G., *Arch. Ital. Mal. Appar. Dig.*, 1949, **14**, 186.
Sasson L., *J.A.M.A.*, 1960, **173**, 343.
Welin S., *Brit. J. Radiol.*, 1958, **31**, 433.
Young A. C., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1964, **57**, 275.
Young A. C., Oakland D. J. *et al.*, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1964, **57**, 275.

CESARE COLOSIMO

CLISTERE: v. LAVAGGIO.

CLITORIDE: v. VULVA.

Digitized by Google

CLOASMA

[fr., ripreso modernamente da un'erronea lezione *chlòasma*, nel testo di Galeno (in luogo di *chlòrosma*), col significato del gr. *chlòràzein* 'verdeggiare']. - F. *chloasma*. - I. *chloasma*. - T. *Chloasma*. - S. *cloasma*.

Trattasi di un quadro cutaneo ben definito nella sua espressione clinica, che fa parte di un più vasto gruppo delle discromie, localizzate al volto: le melanosi del volto. Il termine cloasma si applica in effetti ad un particolare tipo di pigmentazione, osservabile soprattutto nelle donne giovani e costituito da chiazze simmetriche di colorito brunastro, distribuite alla fronte, al labbro superiore, al dorso del naso, con limiti in genere ben netti. La pigmentazione risparmia invece in modo elettivo le palpebre e il mento, mentre piccole chiazzette lenticolari disseminate e isolate sono spesso interposte fra quelle di maggiori dimensioni. Le lesioni non desquamano, non sono pruriginose e non hanno tendenza all'atrofia. La particolare distribuzione delle macchie, che sfugge ad ogni tentativo di sistematizzazione dermatomerica, sensitiva o simpatica, ha suggerito la denominazione di «maschera gravidica», e in effetti il c. appare con una certa frequenza durante la gravidanza, persiste per tutto il periodo della gestazione e di norma, ma non sempre, scompare con il ritorno delle mestruazioni. Recidiva in alcuni soggetti ad ogni successiva gravidanza e la regressione non è sempre totale, accentuandosi la pigmentazione pressochè regolarmente durante la stagione estiva. Il vero c. gravidico coincide con una pigmentazione della linea alba addominale, delle areole mammarie e della vulva. I soggetti a cute scura ne sono indubbiamente più colpiti. Non sempre tuttavia il c. si manifesta durante la gravidanza (il che complica non poco il suo momento patogenetico). Lo si è visto insorgere ad es. in giovani donne non gestanti, con disposizione allora preminentemente periboccale (*cloasma virginum*), apparentemente sane, o all'instaurarsi della menopausa, come pure in donne affette da salpingiti, metriti, alterazioni ovariche di diversa natura, neoplasie uterine. Pertanto è opportuno separare il quadro del c. gravidico vero e proprio da un più vasto gruppo di melasmi, intendendo con questo nome alcune melanosi circoscritte del volto che, pur avendo in comune alcuni tratti morfologici con il c., se ne differenziano dal punto di vista etiopatogenetico. Sono questi: la melanosi di Riehl, la poichilodermia reticolata pigmentaria della faccia e del collo di Civatte, la melanodermite tossica lichenoide di Hoffmann-Habermann, la dermatite pigmentaria periboccale di Brocq e la linea fusca.

a) La *melanosi di Riehl* colpisce esclusivamente le donne fra i 30 ed i 50 anni; s'inizia spesso dopo un'esposizione solare ed è preceduta da una fase eritematosa e pruriginosa che nel c. manca. La dermatosi si localizza alle superfici laterali del volto, alle guance, alle tempie, alle zone scoperte del collo, denunciando così l'importanza di un fattore fotoespositivo. La pigmentazione infine, pur essendo diffusa, mantiene un aspetto reticolato con sfumature ardesiache e può accentuarsi o schiarirsi da un giorno all'altro.

b) La *melanodermite tossico lichenoide di Hoffmann-Habermann*, molto simile alla malattia di Riehl, si osserva in soggetti maschili e femminili, che vengono a contatto, per motivi professionali, con oli minerali e derivati del catrame. Trattasi pertanto di una fotodermatosi dovuta a sostanze antraceniche che esplicano la loro azione non solo al volto ma in tutte le regioni esposte all'insulto solare. La pigmentazione si sviluppa molto lentamente dopo prolungate esposizioni e si associa ad atrofie, teleangettasie e cheratosi follicolari.

Fig. 1. Esempio tipico di c.

c) Nella *poichilodermio reticolota pigmentaria del collo e del volto di Civatte* alla pigmentazione si associano fini angettasie e micropapule piatte e brillanti a luce incidente, come pure delle chiazze opaline lichenoidi a livello della mucosa orale. Si osserva in genere, come la melanosi di Riehl, in soggetti che usano preparati cosmetici nei quali sono incorporate sostanze fotosensibilizzanti (conservanti dei saponi, quali l'esaclorofene, il bithionol, i composti alogenati salicilanilidici, etc.). Non sempre tuttavia il prodotto fotosensibilizzante è di origine esogena, ma può provenire anche da processi metabolici secondari a turbe intestinali (derivati dell'idrogeno solforato, corpi indolici, corpi fenolici, corpi fluorescenti).

d) La *dermatite pigmentorio periboccale di Brocq* colpisce elettivamente le donne in età giovanile e si manifesta con chiazze pigmentarie a tonalità di colore variabile, distribuite in modo simmetrico sul contorno della bocca, al mento e ai solchi nasogenieni. La dermatosi è spesso preceduta da un lieve eritema cui fanno seguito una progressiva pigmentazione e prurito. La sua elettiva disposizione ai solchi del centro del volto ha fatto supporre ad alcuni AA. che alla base etiopatogenetica vi sia un'associazione di diversi fattori: uno stato disseborroico, un'infezione microbica e un fattore disendocrino ovarico.

e) La *linea fusco* infine è rappresentata dalla comparsa di un arco brunastro che si estende alla fronte dall'una all'altra tempia, seguendo, pur essendone separata, l'attaccatura dei capelli. La dermatosi può comparire in individui con turbe neurovegetative e nel corso di affezioni infiammatorie o tumorali dell'encefalo o di altri settori del S.N.C. (encefaliti, sifilidi nervose, morbo di Parkinson, tumori cerebrali).

Esame istologico

L'esame istologico nel c. mette in evidenza esclusivamente un aumento del pigmento melanico nello strato basale, mentre il numero dei melanociti è del tutto normale. I granuli di melanina sono liberi o contenuti all'interno dei melanofori, assai numerosi nel terzo superiore del derma.

Aspetti patogenetici del cloasma

La melanogenesi è influenzata da alcuni ormoni polipeptidici secreti dall'ipofisi e in parte da alcuni ormoni steroidei. Le modificazioni pigmentarie che si verificano

Digitized by Google

in gravidanza, e che dovrebbero giustificare la comparsa del c. gravidico, sono attribuite ad un aumento dell'ormone stimolante i melanociti (MSH) e derivante dall'attività incretoria delle cellule β_1 dell'ipofisi. Le stesse cellule ipofisarie producono ACTH e dal punto di vista strutturale sia l'MSH che l'ACTH posseggono 13 aminoacidi identici e disposti con la stessa sequenza. Che nel siero e nelle urine delle gravide sia dimostrabile un incremento del principio stimolante i melanociti, non può essere messo in dubbio, tanto che i quantitativi reperibili risultano sufficienti a produrre la pigmentazione della cute della rana (cosicché si è tentato di sfruttare questa proprietà come test per la diagnosi di gravidanza); d'altra parte non deve essere sottovalutato il ruolo che svolgono gli estrogeni, in particolare, e forse anche il progesterone, nel determinismo della pigmentazione gravidica, pur non essendo ancora chiarito se si tratti di un effetto diretto sul melanocito o di effetto secondario, come conseguenza di un'attivazione funzionale di ghiandole che producono un altro ormone (ormoni placentari). L'importanza ormonale nel determinismo del c. è suggerita anche da recenti segnalazioni di AA. che hanno visto insorgere alcuni casi del tutto accostabili a quelli gravidici, in soggetti facenti uso di anticoncezionali. Essendo esclusa in tali casi un'ipersecrezione di MSH, dal momento che le gonadostimoline sono inibite dalla somministrazione dell'anticoncezionale, è probabile che gli ormoni contenuti nella «pillola» posseggano un'azione pigmentogena diretta o un'azione fotosensibilizzante. L'influenza ormonale nel c. è comunque evidente dal momento che la somministrazione di contraccettivi di sintesi, a base di estrogeni e progestinici, realizza una pseudogravidanza artificiale.

Terapia

La terapia del c. è quanto mai complessa e spesso deludente. Il vero c. gravidico regredisce spontaneamente qualche settimana o qualche mese dopo il parto. Sarà buona norma comunque evitare le esposizioni alla luce solare proteggendo la cute del volto durante il giorno con creme schermanti antiattiniche. Si debbono pure eliminare i saponi profumati, l'acqua di Colonia, le ciprie e le creme che contengono, come si è detto, dei conservanti aventi proprietà fotosensibilizzanti. È stato da alcuni AA. preconizzato l'impiego, nei casi resistenti e persistenti oltre il periodo della gravidanza, di ac. ascorbico (1-2 g al dì) *per os* o anche per via endovenosa, in associazione ad estratti corticosurrenalici e alle vitamine PP e B_6. Per contro, là ove sia chiaramente dimostrata la presenza di alterazioni disendocrine ovariche, sarà necessaria una terapia ormonale e anche ginecologica. Da qualche tempo è stato preconizzato a scopo depigmentante l'uso di topici a base di derivati dell'idrochinone (etere monobenzilico d'idrochinone). L'idrochinone in effetti agisce in quanto blocca *in vitro* la sintesi della melanina, inibendo l'ossidazione e quindi la trasformazione della tirosina in DOPA. L'applicazione di tale sostanza non è scevra di pericoli poiché, a parte una reazione irritativa locale (eritema, prurito, edema), che regredisce in alcuni giorni se si sospende l'applicazione del topico, il monobenziletere può dar luogo ad una definitiva leucodermia in «coriandoli», cioè a piccoli focolai acromici rotondi che, dal punto di vista estetico, sono altrettanto sfiguranti, se non di più, del c. Tale topico va pertanto applicato con estrema prudenza su piccole zone di cute e solo alla sera, sospendendone l'impiego appena si manifestino i primi sintomi irritativi. Del tutto inefficaci le paste resorcinate, le frizioni con acqua ossigenata e persino la dermoabrasione, poiché nei pazienti che si sono volontariamente sottoposti a questo cruento metodo terapeutico, la pigmentazione, a distanza di tempo, è ricomparsa con la stessa intensità.

Bibliografia

Ebling F. J., Rook A., *Textbook of Dermatology*, II, 1968, Blackwell, Oxford, Edinburgh, p. 1136.
Levi L., Vivarelli I., *G. Ital. Derm.*, 1967, **108**, 267.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, II, 1967, Vallardi, Milano, p. 735.
Newcomer V. D., Linberg M. C., Sternberg T. H., *Arch. Derm.*, 1961, **83**, 264.
Thiers H., Villedieu P., Moulin G., *G. Ital. Derm.*, 1966, **107**, 1335.
Zelenik J. S., *Problemi medici e chirurgici in gravidanza*, 1968, Ormonoterapia Richter, Milano, p. 69.

LUCIANO LEVI

CLOFIBRATO: V. IPOCOLESTEROLEMICI FARMACI.

CLOMIFENE

(N.R.: Clomid). - F. *clomiphène*. - I. *clomiphene*. - T. *Klomiphen*. - S. *clomifen*.

Si tratta di una sostanza non steroidea la cui struttura chimica è relativamente simile a quella di un estrogeno sintetico: lo Stilbestrolo®.

Inizialmente sperimentata come contraccettivo (per il suo effetto antigonadotropo osservato in animali da esperimento) questa sostanza venne successivamente impiegata, e con successo, in donne affette da sterilità ormonale, essendosi paradossalmente rilevato un suo effetto *ovulatorio* in casi di patologia mestruale.

Il clomifene attualmente in commercio è una sostanza racemica; ma esso esiste anche nelle forme *trans* e *cis*.

Da recenti sperimentazioni sembra che, ai fini ovulatori, la forma *cis* sia più efficiente del racemo; quest'ultimo sarebbe a sua volta più efficiente della forma *trans*.

Da studi eseguiti sull'animale e sull'uomo sembrerebbe assodato che la sostanza agisca prevalentemente, se non esclusivamente, a livello dei recettori ipotalamici. Secondo alcuni AA. questo effetto sarebbe conseguenza dell'azione antiestrogena della sostanza rilevata a livello periferico; altri invece ammettono un effetto centrale del c. che prescinde dall'azione che riguarda gli estrogeni.

Affinché il preparato svolga la sua azione ovulatoria è assolutamente necessario pertanto che si abbia un'integrità dell'asse ipotalamoipofisario. Ovviamente l'aumento della produzione o immissione in circolo dei fattori gonadotropi (con prevalenza, sembrerebbe, dell'LH), aumento che rappresenta in definitiva la conseguenza più evidente dell'azione del farmaco, produrrà un effetto ovulatorio solo in presenza di tessuto ovarico recettivo, sufficientemente dotato, cioè, di strutture anatomiche e biochimiche (enzimatiche). Non sarà così possibile ottenere l'effetto ovulatorio nei soggetti con lesioni irreversibili (anatomiche o funzionali) sia delle strutture ipotalamiche (aree ipofisotropiche) deputate alla produzione delle sostanze chimiche (*releasing factors*) che regolano la produzione o l'immissione in circolo dei fattori gonadotropi, sia dei gruppi di cellule basofile adenoipofisarie produttrici di gonadotropine; come pure nei soggetti con mancata formazione delle gonadi (*disgenesia gonadica* nelle sue varianti *turneriana* e *pura*) o con estrema ipoplasia delle gonadi (*menopausa precocissima*). Soggetti, questi ultimi, nei quali abitualmente è presente un'elevata escrezione di gonadotropine, appunto per la mancata produzione di estrogeni (*feedback* cosiddetto positivo), similmente a quanto si verifica nel caso della menopausa precoce, condizione *anatomofunzionale* assimilabile pertanto, sotto il profilo terapeutico, alle precedenti. Con

Digitized by Google

ciò si pone il problema della selezione dei casi da sottoporre al trattamento con c., trattamento che deve avere come scopo principale quello di realizzare l'induzione dell'ovulazione in soggetti con sterilità ormonale.

Ciò non toglie che anche in assenza di problemi di sterilità non trovi posto l'impiego di questo farmaco. Casi di metrorragia della pubertà con ovaie volumetricamente ridotte o con ovaie policistiche (ma non eccessivamente ingrossate: v. sotto) e casi di metropatia emorragica (su base esclusivamente funzionale) dell'età adulta non associata alla presenza di cisti follicoliniche solitarie possono infatti beneficiare della terapia con c.

I soggetti che più si avvantaggiano della terapia con c. sono quelli con ovaie policistiche (del tipo Stein-Leventhal e non) e quelli con cicli per lo più anovulari. Nel caso della policistosi ovarica, generalmente i flussi mestruali sono piuttosto diradati nel tempo (oligomenorrea) o addirittura assenti per parecchi mesi (1 o 2 anni). Più raramente tale alterazione anatomofunzionale dell'ovaio si associa a menometrorragie o a perdite ematiche (ovviamente di provenienza uterina) a stillicidio. A proposito di tale, relativamente rara, caratteristica del ciclo mestruale va raccomandata l'esecuzione di un raschiamento diagnostico che potrebbe rilevare la presenza di un'iperplasia adenomatosa dell'endometrio (lesione pretumorale ancora reversibile) o addirittura di un adenocarcinoma endometriale.

Questo riferimento ad una tecnica diagnostica strumentale ripropone l'importanza di un'accurata diagnosi preliminare. In particolare si deve fare riferimento (data per scontata l'esistenza di una pervietà almeno unilaterale delle tube) ad alcuni fra i parametri diagnostici adottati dagli esperti nel campo della sterilità ormonale:

a) valutazione del tasso di produzione di estrogeni (anche indirettamente mediante colpocitologia funzionale);

b) valutazione delle caratteristiche volumetriche (mediante pneumopelvigrafia) e morfologiche (laparoscopia) delle ovaie.

In caso di amenorrea di lunga data sarà poi opportuna anche una valutazione del tasso di eliminazione dei fattori gonadotropi (indagati anche solo biologicamente e come *totali*).

L'acquisizione di questi dati non solo consentirà di avere la conferma di un sospetto diagnostico (indagine anamnesticoclinica) ma anche eviterà il rischio, peraltro raro, di una complicanza della terapia con c. a livello ovarico, rappresentata da una iperstimolazione con conseguente spiccato aumento volumetrico delle gonadi; aumento tuttavia reversibile, almeno nella stragrande maggioranza dei casi. Sembrerebbe infatti che la posologia più frequentemente adottata (v. sotto) debba considerarsi « in eccesso » in presenza di uno spiccato aumento (bilaterale o unilaterale) delle ovaie. E ciò particolarmente in caso di iperfollicolinismo.

La posologia più comunemente impiegata nel caso della policistosi ovarica (e generalmente valida anche per i soggetti con ovaio micropolicistico iperestrinico e per i soggetti con ciclo anovulare) è di 100 mg al giorno per 5 giorni, iniziando dal 5° giorno di un flusso mestruale spontaneo, o provocato dalla somministrazione di un'associazione di estrogeni e progesterone (o estroprogestinici: *pillola*), o di solo progesterone.

Il rapporto coniugale dovrebbe avvenire quotidianamente, e per almeno 6 giorni, a partire dal 3° giorno dalla fine dell'assunzione del preparato. L'utilizzazione del solo progesterone per provocare una mestruazione può avere anche un valore prognostico, ai fini del successo terapeutico, in quanto la mancata comparsa del flusso mestruale dopo la sua somministrazione starebbe ad indicare una carente o assente produzione di estrogeni. Il caso sarebbe dunque non suscettibile di beneficiare del trattamento.

La posologia surriferita può naturalmente essere modificata (nel senso di un aumento sia della dose sia della durata di somministrazione del farmaco) specie nel caso di amenorrea secondaria; semprechè sia stata esclusa, con ripetuti controlli della gonadotropinuria totale (dosaggio semplicemente biologico), una menopausa precoce.

Qualche A. suole associare al c. l'impiego di gonadotropina corionica (HCG), somministrata fra il 6° e l'8° giorno dalla fine della terapia con c. (3000-6000 o 6000-8000 U. I.) quando, pur verificandosi un aumento del tasso di estrogeni, non si abbia l'ovulazione.

Pur tenendo presente che ogni stimolazione, diretta o indiretta, delle ovaie comporta sempre un aumento volumetrico delle stesse, tale conseguenza della terapia con c. (minimizzabile qualora si tenga presente quanto già detto) viene statisticamente considerata come l'effetto collaterale più frequente. Altri effetti collaterali segnalati dalla letteratura sono: vampate di calore (10%); algie addominopelviche (7%); nausea e vomito (2%); mastodinia (2%); disturbi visivi (1,6%).

La comparsa di alcuni di questi effetti collaterali necessita un controllo clinico (*algie addominopelviche*: accurato controllo bimanuale delle ovaie; *disturbi visivi*: accurato controllo oculistico) per la ricerca di eventuali alterazioni organiche, anche se nella stragrande maggioranza dei casi essi devono considerarsi d'ordine soggettivo e destinati a scomparire con la sospensione del trattamento, che sarà però abbandonato con il loro ripresentarsi.

Bibliografia

Carlstrom K., Furuhjelm H., *Acta Obstet. Gynaec. Scand.*, 1969, **48**, suppl. 3, 35.

Charles D., Klein R. *et al.*, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Camm.*, 1969, **76**, 1100.

Greenblatt R. B., Barfield W. E. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1961, **178**, 127.

Greenblatt R. B., Gambrell R. D. *et al.*, *Clomiphene and Its Isomers*, in Diczfalusy E., Borell U. eds., *Nobel Sympos.* 15, *Control of Human Fertility*, 1971, Almqvist & Wiksell, Stockholm.

Kistner R. W., *Obstet. Gynec. Survey*, 1965, **20**, 873.

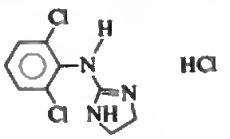
Moneta E., *Ann. Ostet. Ginec.*, 1967, **9**, 590.

Moneta E., *Aggiornamenti Ostet. Ginec.*, 1972, **5**, 60.

ERNESTO MONETA CAGLIO

CLONIDINA

La clonidina, 2-(2,6-diclorofenil-amino)-2-imidazolina cloridrato, è una nuova sostanza di derivazione imidazolinica, dotata di un'intensa azione ipotensiva.



Questa sostanza, che esplica la sua azione a dosi bassissime, è stata ampiamente studiata dal duplice punto di vista farmacologico e clinico.

I reperti farmacologici dimostrano che l'azione ipotensiva della c. è dovuta ad un'influenza diretta sulle strutture simpatiche del S.N.C. ed in particolare sui centri bulbari preposti alla regolazione del circolo. Hanno potuto essere esclusi come causa dell'abbassamento pressorio sia un rilasciamento della muscolatura vasale con meccanismo diretto periferico, sia un'iperstimolazione

Digitized by Google

vagale, sia un blocco del sistema simpatico periferico, mentre per il punto di attacco centrale della c. depongono fra l'altro l'inibizione dei riflessi pressori, la mancanza della risposta ipotensiva nell'animale decerebrato e l'immediato manifestarsi dell'ipotensione, invece, dopo iniezione nella cisterna cerebellomidollare.

Secondo recenti ricerche, la c. eserciterebbe un'azione α-simpaticomimetica a livello centrale. Questa azione sarebbe responsabile degli effetti comportamentali ed elettroencefalografici della c., che negli animali da laboratorio induce intensa sedazione e modifiche dell'EEG simili a quelle del sonno.

La c. agisce perciò secondo un nuovo e originale meccanismo d'azione e si dimostra efficace a dosi estremamente basse, con un margine terapeutico assai ampio. Infatti la DL_{50} orale nel topo (328 mg/kg) e nel ratto (270 mg/kg) risulta migliaia di volte superiore alla dose terapeutica giornaliera nell'uomo.

La c. offre la possibilità di un adattamento della posologia alle esigenze individuali, in virtù anche della sua ottima tollerabilità e della mancanza di fenomeni collaterali di rilievo, primo fra tutti il collasso ortostatico. I fenomeni collaterali della c. si limitano infatti ad un senso di secchezza delle fauci e ad una certa sedazione e, quando si manifestano, essi sono tuttavia sempre ben tollerati e tendono a regredire spontaneamente nel corso del trattamento. La c. non influisce in senso negativo neppure sull'irrorazione e la funzionalità dei vari organi e apparati. Dopo la somministrazione endovenosa l'irrorazione cerebrale non appare diminuita. Dosi anche elevate del preparato per via orale non provocano modificazioni significative della clearance del PAI e dell'inulina anche quando la pressione arteriosa subisce una netta diminuzione. Gli elettroliti sierici e l'escrezione urinaria dei medesimi non vanno incontro a sostanziali modificazioni. L'irrorazione e la funzionalità del fegato non vengono modificate. Il quadro ematico ed i reperti urinari non vanno incontro ad alterazioni neppure dopo settimane di trattamento. Nemmeno in soggetti diabetici si sono riscontrate a carico del ricambio carboidratico influenze sfavorevoli imputabili al preparato.

Dal lato clinico, la c. è stata già sperimentata con successo da numerosi AA. in tutte le forme di ipertensione arteriosa (v.), fatta eccezione per quella da feocromocitoma, con risultati positivi, comprendenti anche casi gravissimi di ipertensione resistenti alle terapie precedenti, e con abbassamenti pressori dell'ordine anche del 30-40% dei valori di partenza.

L'effetto ipotensivo è più marcato a carico della sistolica rispetto alla diastolica e non si accompagna mai a fenomeni ortostatici di un certo rilievo, in quanto che il farmaco non altera i meccanismi preposti alla regolazione del circolo, consentendo quindi in ogni momento l'adattamento del sistema cardiocircolatorio ai cambiamenti di posizione e agli sforzi fisici.

La posologia deve essere stabilita individualmente: si consiglia di iniziare il trattamento con 0,075 mg, 3 volte al dì, e di aumentare o diminuire la dose in base al risultato terapeutico e alla tollerabilità. Nei casi gravi di ipertensione è possibile, specialmente nei pazienti ricoverati, un ulteriore aumento della dose singola a 0,3 mg e della dose giornaliera a 0,9 mg. Nei casi estremamente resistenti si possono talvolta impiegare dosi ancora più elevate, di 1,2-1,8 mg. La somministrazione di siffatte dosi può essere effettuata solo in reparti clinici od ospedalieri. Negli ammalati ospedalizzati si può ricorrere anche alle fiale per via sottocutanea, intramuscolare e endovenosa lenta.

Bibliografia

Conolly M. E. ed., *Catapres in Hypertension*, 1970, Butterworths, London.

Heilmeyer L. *et al.* eds., *Hochdrucktherapie*, 1968, Thieme, Stuttgart.

SERGIO ORLANDI

CLONO

[lat. scient., trascrizione moderna del gr. *klònos* 'agitazione']. - F. *clonus*. - I. *clonus*. - T. *Klonus*. - S. *clonus*; *clono*.

Definizione e generalità

Il clono è una serie ritmica di contrazioni che si presentano in un muscolo sottoposto ad uno stiramento continuo e che persistono finché è mantenuta l'estensione passiva del tendine.

Queste contrazioni muscolari intermittenti (trepidazione epilettoide), di origine riflessa, producono movimenti ritmici, regolari per tempo ed ampiezza, ad una frequenza di ca. 8/sec (Holmes), dovuti alle ripetute contrazioni ed al susseguente rilasciamento del gruppo muscolare. Il c. si verifica quando, in uno stato di alta eccitabilità riflessa, si perde l'asineronicità della scarica dei motoneuroni, consecutiva al riflesso di stiramento o di estensione (*stretch reflex*: Patton). In queste circostanze, fisiologiche o patologiche, le scariche delle fibre afferenti provenienti dai fusi muscolari diventano sincrone. Di conseguenza c'è una stimolazione sincrona dei neuroni di moto con relativa contrazione muscolare.

Questa contrazione diminuisce la tensione dei fusi muscolari e quindi la scarica afferente da essi proveniente, con conseguente rilasciamento del muscolo. Se lo stiramento passivo del muscolo viene mantenuto, i fusi muscolari vengono nuovamente messi in tensione ed inviano una nuova scarica afferente ai motoneuroni provocando un'altra contrazione muscolare.

Il ciclo si ripete e così determina la risposta clonica (Patton; Magee). Il c. si presenta quando i riflessi fasici di stiramento sono accentuati. Salvo rare circostanze un c. sostenuto è una manifestazione di iperreflessia indicante una lesione del S.N.C. Peraltro la presenza di alcune scosse cloniche del piede e della rotula non indica necessariamente una situazione di anormalità in quanto esse possono presentarsi in soggetti emotivamente tesi, con

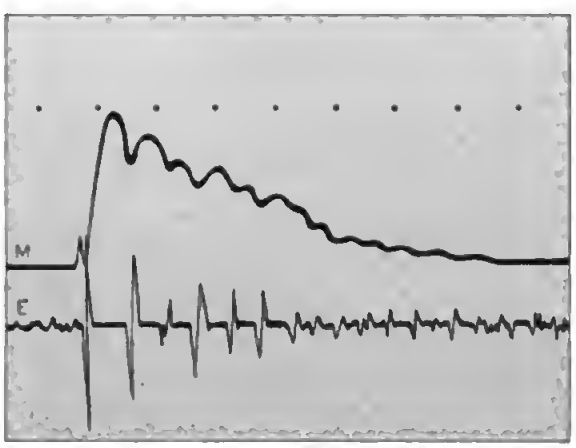


Fig. 1. Genesi del c. Registrazione elettrica (E) e meccanica (M) del quadricipite. Quando il tendine è stimolato si nota la prima netta deflessione nella registrazione meccanica. Segue una ben definita scarica clonica che si nota sia nella registrazione elettrica che in quella meccanica. I punti indicano un intervallo di tempo di 1/10 di sec. (*Da Denny-Brown*).

Digitized by Google

riflessi accentuati, in assenza di malattie neurologiche (Magee; Holmes). Un c. asimmetrico del piede o della rotula invece è indice di lesione neurologica.

Una qualunque stimolazione periferica, anche in punti molto distanti dal luogo dove si provoca il c., può arrestare il fenomeno (inibizione del c.).

All'EMG, quando si applica uno stiramento passivo ad un muscolo, si osservano scariche asincrone indicanti che alcune unità motorie sono eccitate in via riflessa dallo stiramento muscolare. Quando il tendine viene percosso l'EMG mostra una larga sincrona scarica che precede appena la contrazione muscolare. Se il muscolo viene mantenuto in tensione, dopo la contrazione si hanno nuove scariche motorie ed il suo rilasciamento viene procrastinato. Appare quindi una seconda piccola contrazione, l'appendice miotatica (Patton). In caso di ipereccitabilità dei motoneuroni, come nella spasticità, l'EMG dei muscoli a riposo dimostra un'attività abitualmente assai scarsa (poche unità motorie con scariche a bassa frequenza).

Durante la contrazione invece c'è un notevole aumento della sincronizzazione delle scariche delle varie unità motorie (Licht). Lo stiramento passivo del muscolo produce un notevole ed anormale aumento dell'attività motoria, che è massima all'inizio dello stiramento e che decresce con la ripetizione dei movimenti (Scherrer e Metral; Contamin e Sabouraud).

Se si effettua una registrazione elettromiografica contemporanea sugli antagonisti, non si osserva su questi un'attività analoga.

Nel c. si ha una serie di accentuate appendici miotatiche ed alla registrazione elettromiografica si osservano *bouffées* ritmiche di attività di alto voltaggio, nelle quali sono raggruppate le scariche di diverse unità motrici (Contamin e Sabouraud).

Il c. si provoca più facilmente quando il muscolo viene mantenuto in una posizione di stiramento parziale. Per provocare il c. del piede, che è quello abitualmente ricercato, si flette passivamente il ginocchio, poi si applica una mano sulla pianta del piede flettendolo dorsalmente con una brusca scossa. Si può anche porre il muscolo in stato di modesto ma sostenuto stiramento, flettendo dorsalmente il piede, e quindi percuotere il tendine di Achille.

Secondo Weir Mitchell il c. del piede sarebbe determinato dalla contrazione del solo muscolo soleo, non dei gastrocnemi, dato che la posizione flessa del ginocchio, nella quale il c. si provoca più facilmente, è proprio quella in cui i gastrocnemi sono rilassati.

Il c. della rotula si provoca, a ginocchio passivamente esteso, spingendo bruscamente la rotula verso il basso: è determinato dalla contrazione del muscolo retto anteriore della coscia. Oltre a queste due varietà comunemente ricercate, negli stati di accentuata spasticità possono provocarsi c. della mandibola, del gomito, del polso, delle dita; praticamente ogni riflesso può esagerarsi fino al c.

Clono in malattie organiche del sistema nervoso

Un c. sostenuto viene abitualmente ritenuto, nella pratica clinica, indice di una lesione del sistema piramidale.

Recenti dati fisiopatologici hanno però dimostrato che lesioni circoscritte al solo fascio piramidale, negli animali a livello del bulbo, nell'uomo (in occasione di alcuni interventi neurochirurgici) nel peduncolo cerebrale, non determinano una paralisi spastica con accentuazione dei riflessi miotatici, mentre è sempre presente il segno di Babinski (Brodal; Sigwald e Raverdy). Anche lesioni corticali strettamente limitate all'area 4 non provocano spasticità né aumento dei riflessi tendinei, ma determinano solo un deficit motorio. Pertanto i dati sperimentali, che hanno trovato conferma anche in alcune osservazioni neurochirurgiche ed anatomocliniche particolari, conducono a far ritenere come autenticamente piramidali solo i seguenti sintomi: deficit motorio, ipotonia muscolare modesta con indebolimento dei riflessi tendinei, segno di Babinski. La spasticità e l'ipereccitabilità riflessa sono da considerare come dovute a lesioni delle aree extrapiramidali 4s e 6 o delle loro proiezioni efferenti (Brodal). La distruzione dell'area 4s provoca spasticità, ma questa è evenienza eccezionale nell'uomo, quindi l'ipertonia spastica è più probabilmente dovuta a lesioni dell'area 6, che presiede ai riflessi posturali (Sigwald e Raverdy).

Nell'emiplegia spastica di origine corticale questa area è stata trovata sempre considerevolmente danneggiata. In questi casi la spasticità va ascritta ad un'iperattività del sistema gamma, che agisce principalmente sui motoneuroni tonici. Peraltro il sistema gamma è controllato da centri sopraspinali e la formazione reticolare mesencefalica è la via finale comune del controllo cerebrale. La formazione reticolare riceve influssi inibitori attraverso fibre frontoreticolari e frontopontine, che decorrono in stretto rapporto con le fibre piramidali nel loro decorso dalla corteccia al mesencefalo. Una lesione di queste vie extrapiramidali è responsabile della spasticità della sindrome piramidale. Inoltre anche le stesse fibre piramidali influenzano l'eccitabilità del sistema gamma, in quanto vi sono fibre collaterali che vanno dal tratto piramidale a sostenere l'attività di base della formazione reticolare.

Nelle lesioni corticali è eccezionale, ma possibile, che una lesione strettamente limitata all'area 4 realizzi una sindrome piramidale pura, il che è quasi impossibile nelle lesioni sottocorticali. Perciò nella pratica clinica si osserva abitualmente che la spasticità (e quindi il c.) si riscontra nei casi in cui l'elemento patologico più importante è la perdita della motilità volontaria dovuta a una lesione piramidale. È quindi tuttora giustificato considerare il c. come uno degli elementi semeiologici di tale lesione.

Il c. può riscontrarsi in numerose affezioni del S.N.C. con partecipazione della corteccia motoria o delle vie motorie sopranucleari; condizione indispensabile è l'integrità dell'arco riflesso spinale del riflesso da stiramento esageratosi fino al c. Poiché, come già detto, il c. è legato all'iperreflessia, si deve ricordare un'importante eccezione alla norma precedente: nell'interruzione completa del midollo spinale non si osserva iperreflessia e di conseguenza non si provoca c. Altra avvertenza è che il c. si osserva solo nelle affezioni croniche della via piramidale e non nelle affezioni acute nello stadio iniziale, in cui vi è, al contrario, areflessia o iporeflessia.

Va rilevato che in tutte le affezioni a tendenza spastica l'iperreflessia e i c. si attenuano fino a scomparire in un periodo avanzato del male, quando si giunge allo stato di cachessia.

Clono in affezioni funzionali del sistema nervoso

Nella nevrastenia i riflessi tendinei, in particolare i rotulei, sono spesso esaltati, ma è difficile che possa provocarsi un c. Nell'isteria la questione assume maggiore importanza perché esistono paraplegie isteriche con riflessi molto vivaci e talvolta (eccezionalmente) con c. Secondo Mills il c. del piede, nell'isteria, è raro e, quando esiste, è in rapporto con una misconosciuta lesione organica concomitante o si presenta in soggetti con disturbi della nutrizione per infezioni o per intossicazioni. Si è cercato di distinguere il vero c. dal falso c.: nello pseudoclono le scosse muscolari non sono così regolari come nel vero c.; inoltre lo pseudoclono è poco sostenuto.

Le oscillazioni risultano da contrazioni alternate dei primi motori e dei loro antagonisti, come è possibile evidenziare anche con l'EMG. Inoltre esse non vengono regolarmente indotte dallo stiramento del muscolo o inibite dal suo accorciamento passivo. L'apprezzamento semeiologico è talvolta difficile: alcuni casi in cui si provocava un c. nettissimo, e del tutto identico a quello delle paralisi spastiche, risultarono essere paralisi isteriche, e ne fu ottenuta la guarigione con l'isolamento e la psicoterapia (Déjerine).

Digitized by Google

Bibliografia

Brodal A., *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 1969, Oxford Univ. Press., New York.
Contamin F., Sabouraud O., *Eléments de neurologie*, 1968, Flammarion, Paris.
Holmes G., *Introduzione alla neurologia clinica*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.
Licht S., *Electrodiagnosis and Electromyography*, 1956, Licht, New Haven.
Magee K. R., *Clinical Analysis of Reflex*, in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Patton H. D., *Reflex Regulation of Movement and Posture*, in Ruch T. C., Patton H. D. *et al.* eds., *Neurophysiology*, 1965, Saunders, Philadelphia.
Scherrer J., Metral S., *Electromyography*, in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.
Sigwald J., Raverdy P., *Muscle Tone*, in Vinken C. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.

GIUSEPPE FRANCESCONI E ROMEO VIRGILI

CLONORCHIS GENERE
(gr., 'testicolo ramificato')

Il genere *Clonorchis* (Looss, 1907) comprende trematodi appartenenti alla famiglia degli Opistorchidi, alla quale appartiene anche il genere *Opistorchis*.

La specie tipo è *C. sinensis*, che interessa la patologia umana in quanto è uno degli agenti etiologici della distomatosi epatica. Possono essere infestati anche altri mammiferi (cane, gatto, etc.), i quali rappresentano veri serbatoi che rendono difficile la profilassi. Il parassita adulto si localizza nei dotti biliari, e ivi depone le uova che sono poi emesse con le feci dagli animali infestati.

È endemico nei paesi dell'Estremo Oriente.

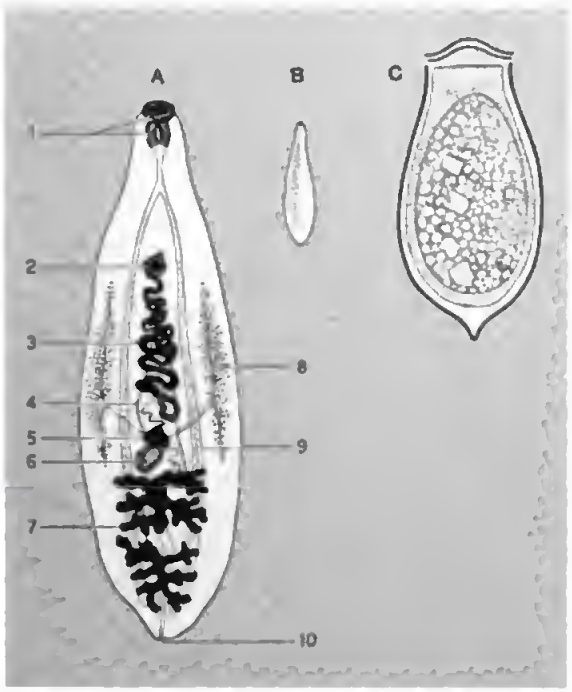


Fig. 1. *C. sinensis*. *A*) Schema della struttura. *B*) Grandezza naturale. C) Uovo di *C.* 1) Ventosa orale e faringe. 2) Ventosa ventrale o acetabolo. 3) Utero. 4) Canale deferente. 5) Ovaio. 6) Vescicola seminale. 7) Testicoli ramificati. 8) *Vitellaria*. 9) Intestino cieco. 10) Poro anale.

Clonorchis sinensis

Verme piatto e trasparente, lungo 10-25 mm e largo 3-5 mm. Ha corpo lanceolato, con estremità anteriore affilata ed estremità posteriore leggermente arrotondata. La ventosa orale è un po' più grande di quella ventrale, che è situata all'estremità posteriore del terzo anteriore del corpo. I testicoli si presentano fortemente ramificati: questo carattere rende agevole la diagnosi di specie.

Le uova, opercolate, sono ovoidali ed hanno il guscio un po' spesso, di colore marrone-giallastro; all'estremità opposta all'opercolo vi è frequentemente un corto prolungamento del guscio a forma di virgola. Misurano 27-35 μ di lunghezza e 12-20 μ di larghezza; sono embrionate al momento della deposizione (fig. 1).

Ciclo. – Il miracidio, che si libera dall'uovo nelle acque dolci, si sviluppa in molluschi (di acqua dolce) di diverse specie, che fungono da primo ospite intermedio. Nei molluschi si ha la formazione prima di sporocisti, poi di redie, nelle quali si formano le cercarie, che lasciano il mollusco e si attaccano a pesci d'acqua dolce, sotto le cui scaglie si incistano, trasformandosi in metacercarie. Diverse specie di pesci possono fungere da secondo ospite intermedio. L'uomo e gli altri mammiferi si infestano mangiando il pesce infestato (crudo o non sufficientemente cotto). Sia nell'uomo che nell'animale le metacercarie si liberano nel duodeno e attraverso l'ampolla di Vater penetrano nel dotto biliare e raggiungono i canalicoli biliari distali, dove nel corso di ca. 1 mese raggiungono la maturità e cominciano a deporre le uova che vengono disperse con le feci. Il ciclo si chiude con l'inquinamento delle acque con feci umane o animali.

V. anche: DISTOMATOSI; TREMATODI.

RED.

CLOPAMIDE: V. DIURETICI.

CLORALIO
Sin.: tricloroaldeide; tricloroacetaldeide; aldeide tricloroacetica; tricloroetanolo. - F. *chloral*. - I. *chloral*. - T. *Chloral*. - S. *cloral*.

Il cloralio, CCl_3—CHO, è stato il primo ipnotico sintetico introdotto in terapia. È un liquido notevolmente irritante per cui, in pratica, non è più usato, mentre si usa un suo derivato, l'*idrato di c.*, o tricloroaldeide idrata, che ha una minore azione locale: CCl_3—CH $(OH)_2$; p.m. 165,42 (V. IPNOTICI).

Il *c. idrato* si presenta sotto forma di cristalli monoclini, incolori, traslucidi, non deliquescenti, di odore etereo pungente, di sapore amarognolo acre; p.f. tra + 57 e + 58 °C; a temperatura normale sublima parzialmente. È ben solubile in acqua, con reazione neutra (la soluzione conservata diventa acida), in alcol, etere o glicerina, meno in cloroformio, benzina, oli fissi e volatili e solfuro di carbonio, poco in essenza di trementina. Le soluzioni di c. idrato vanno sempre preparate a freddo ed al momento dell'uso.

Il c. idrato è un efficace sedativo del S.N.C. ed un buon ipnotico. Esso dà rapidamente (10-15 min) un sonno profondo della durata di 6-10 h, dal quale il paziente si risveglia senza alcun disturbo. Deve essere sempre somministrato opportunamente diluito, per via sia orale che rettale, altrimenti, per la sua azione irritante, può portare a dolori gastrici, vomito, proctiti.

L'azione del c. è da riferirsi, per le dosi ipnotiche e sedative, ad una depressione delle funzioni corticali, con ottundimento delle funzioni psichiche e della sensibilità tattile, e con depressione della forza muscolare, senza

Digitized by Google

che venga interessata la sensibilità dolorifica. A tali dosi il c. deprime anche i centri della corteccia che hanno azione inibitrice sul midollo, per cui la reflettività spinale viene esaltata.

Già alle dosi terapeutiche, ipnotiche e sedative, l'azione del c. raggiunge il bulbo, deprimendo i centri bulbari della vita vegetativa con bradipnea, bradicardia, ipotensione e conseguente ipotermia. Queste azioni secondarie sono trascurabili nell'individuo sano, ma vanno tenute ben presenti in particolari stati patologici, specialmente se riguardanti l'apparato cardiovasale.

Il c., contrariamente a molti altri ipnotici, dà molto difficilmente abitudine. Esso deve la sua azione alla molecola integra e non ad una eventuale liberazione di cloroformio, come si è creduto per un certo tempo.

Il c. idrato si elimina con le urine (in tracce anche con il latte), in piccola parte indissociato, in massima parte metabolizzato ad ac. tricloroacetico, per ca. il 6,6% come tricloroetanolo, per il 12-30% come *ac. urocloralico* o tricloroetilglicuronico, prodotto di sintesi dell'ac. tricloroetilico (derivante dalla riduzione del c.) con l'ac. glicuronico (la sintesi avviene a livello epatico). Tale eliminazione può protrarsi per molte ore e nel corso di essa l'urina diventa levogira e riduce il Fehling. Il cloralio idrato ed i suoi metaboliti passano la barriera placentare e raggiungono il feto.

Altre azioni degne di nota del c. sono: un'azione locale irritante o caustica per soluzioni concentrate, e azioni antisettiche e disinfettanti, per cui viene anche usato in alcune malattie cutanee.

La tossicità del c. è bassa, ma è tuttavia aumentata dalla contemporanea somministrazione di alcol etilico.

L'*intossicazione acuto* da c. si manifesta con sonno comatoso, diminuzione o scomparsa dei riflessi, bradipnea con respiro difficile e stertoroso, e intensa ipotensione. La morte può sopravvenire per dosi di 10-20 g, in seguito a paralisi bulbare. Il cuore è l'ultimo a cedere. La terapia consiste nel somministrare analettici, ricorrendo eventualmente alla respirazione artificiale. Per trattamenti di lunga durata si può avere un'*intossicazione cronico*, con perdita dell'appetito, diarrea, denutrizione, eruzioni cutanee (eritemi, orticaria, edema, petecchie), perdita della memoria, convulsioni epilettiformi, nevriti, cianosi, etc. Manifestazioni analoghe possono aversi anche per idiosincrasia.

Il c. idrato si usa come ipnotico *per os* alla dose di 1-3 g in soluzione diluita (1:100), o in pozione, o in sciroppo di arance (1:20). Per clistere si dà alle stesse dosi e alla diluizione 1:20, con mucillagine di gomma o con rosso d'uovo. Può anche essere usato per supposte. Dosi massime: 3 g *pro dose*; 6 g *pro die*. Nei bambini si dà alla dose di 0,1-0,5 g; anche nei vecchi la dose abituale va ridotta. Può essere somministrato a dosi superiori a quelle ricordate quando lo si usi come antagonista negli avvelenamenti da convulsivanti: in tali casi sono ben tollerate anche dosi molto elevate. Nel tetano e nell'avvelenamento stricninico è stato iniettato per via endovenosa in soluzioni al 5% (10-15 ml). All'esterno, come antisettico e come revulsivo cutaneo, si può usare in unguenti (1:5; 1:10) o in lozioni (1:100; 5:100).

Il c. è stato usato nell'insonnia, negli stati di eccitamento ed in quelli convulsivi (*status epilepticus*), ma oggi è sostituito da altre sostanze più efficaci e di più pratica somministrazione, come i barbiturici o le benzodiazepine. Il c. è in ogni caso controindicato: nelle malattie cardiache e vasali (miocarditi, miocardosi, arteriosclerosi, etc.), nel decorso delle gravi malattie polmonari, nelle nefriti e negli stati infiammatori e ulcerativi dell'apparato gastrointestinale.

Il *cloraloso*, o cloralosano, o anidroglicocloralio, $C_8H_{11}Cl_3O_6$, è un ipnonarcotico che risulta dalla condensazione del c. con glicoso. Si presenta come cristalli poco solubili in acqua (1:170), ben solubili in alcol ed etere, di sapore amarognolo. Esso è largamente usato a scopo sperimentale per narcotizzare cani e gatti (0,1 g per kg per i primi, 0,05 g per kg per i secondi, per via endovenosa) nelle ricerche sull'apparato cardiovasale, perché non influenza il sistema vegetativo mentre deprime sensibilmente il respiro. In terapia umana non è usato perché ad azione incostante come ipnotico e perché può dare cefalea, vertigini e tremore. Come narcotico si è dovuto scartare per l'abbondante secrezione bronchiale che provoca (negli animali, infatti, è buona norma praticare la tracheotomia, subito dopo l'insorgenza dello stato narcotico).

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969-1970, 2 ed., Vallardi, Milano.
Goth A., *Farmacologia medica*, 1970, Universo, Roma.

LEONARDO DONATELLI E EMILIO MARMO

CLORALISMO

F. *chloralisme*. - I. *chlorolism*. - T. *Chlorolsüchtigkeit*. - S. *clorolismo*.

L'uso di cloralio idrato può determinare, in singoli individui, la necessità di continuare l'assunzione del farmaco per sperimentarne gli effetti psichici e per evitare il disagio della sua privazione. Questa condizione insorge, in genere, al termine di un lungo periodo in cui il cloralio idrato viene usato a scopo ipnotico e viene definita come cloralismo o, più correttamente (Eddy e coll.), come farmacodipendenza da cloralio.

Le caratteristiche del c. verranno qui esaminate proprio attraverso l'utilizzazione dei parametri proposti da Eddy e coll. per definire i diversi tipi finora conosciuti di farmacodipendenza. Noteremo così, come caratteristiche del c.: *a*) il frequente sviluppo di una *tolleranza* che permette, agli individui farmacodipendenti, l'uso di dosi enormi di cloralio idrato (12 g per notte nel caso celebre del poeta Dante Gabriele Rossetti); *b*) lo sviluppo di una *dipendenza psichico* molto marcata; *c*) lo sviluppo di una condizione di *dipendenza fisica*; l'improvvisa sospensione del farmaco in soggetti che ne assumono regolarmente dosi elevate può determinare infatti quadri assai simili a quelli del *delirium tremens* degli alcolisti (Drill); *d*) una notevole *pericolosità o livello individuale* legata, da una parte, alla frequenza con cui alterazioni gastriche, cutanee e renali seguono la cronica assunzione del medicamento e, dall'altra, al verificarsi di quadri (a volte mortali) di intossicazione acuta. Tali quadri possono essere dovuti non solo ad errori di dosaggio, peraltro non rari, ma anche a brusche variazioni della *tolleranza* sopra ricordata. Si può verificare così il caso per cui un individuo soccombe dopo aver ingerito una dose di cloralio pari a quelle assunte tranquillamente da mesi.

Sulla base di tali caratteristiche ci sembra possibile considerare il c. come una forma di farmacodipendenza ben distinta da quella determinata dagli oppiacei (tossicomania propriamente detta): facendo riferimento alla classificazione proposta da Eddy e coll., il c. ci sembra piuttosto da avvicinare alla farmacodipendenza di tipo alcolico o barbiturico.

Solo un cenno per ciò che riguarda la diffusione del c. Sempre assai raro in Italia, esso è stato descritto come un fenomeno di interesse sociale in alcuni paesi anglosassoni prima dell'introduzione in terapia dei barbiturici e di altri ipnotici similbarbiturici. Attualmente l'enorme diffusione di questi farmaci ha determinato una notevole riduzione delle prescrizioni mediche e delle condizioni di farmacodipendenza da cloralio.

Digitized by Google

Bibliografia

Di Palma J. ed., *Drill's Pharmacology in Medicine*, 1965, 3 ed., McGraw-Hill, New York.

Eddy N. B., Halbach H. *et al.*, *Psychopharmacol. Bull.*, 1966, 3, 3.

Goodman L. S., Gilman S., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, Macmillan, New York.

LUIGI CANCRINI

CLORAMBUCILE: V. ALCHILANTI AGENTI (I, 1031); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); CLOROETILAMINE; LEUCEMIE; LINFOMI; TUMORI.

CLORAMFENICOLO

F. *chloranphénicol*. - I. *chloramphenicol*. - T. *Chloramphenikol*. - S. *cloranfenicol*.

Generalità

Alla fine del 1947 Burkholder e Gottlieb isolarono, indipendentemente, due actinomiceti capaci di produrre un nuovo antibiotico, dapprima denominato Cloromicetina® e successivamente conosciuto con il nome di cloramfenicolo. I due ceppi risultarono uguali fra loro e molto simili a *Streptomyces lavendulae*, produttore della streptotricina. Furono classificati come una specie nuova, ricevendo la denominazione di *Str. venezuelae*. Nel termine di 2 anni dalla scoperta dell'antibiotico furono messi a punto i procedimenti colturali per ottenerlo in forma relativamente pura, e, dopo la conoscenza della sua struttura chimica, ne venne realizzata la sintesi e ne venne iniziata la produzione su larga scala.

Coltura del ceppo produttore

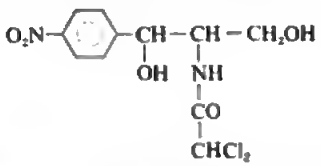
L'actinomicete produce c. durante la sua crescita sia in superficie che in coltura sommersa.

Altri streptomiceti che possono elaborare il c. sono: *Str. phaeochromogenes* var. *chloromyceticus*, *Str. omiyaensis*.

Sintesi e caratteri chimici e fisici

Attualmente il c. è l'unico antibiotico prodotto totalmente per sintesi chimica. La sintesi fu realizzata per la prima volta negli U.S.A. all'inizio del 1949 da Controulis e coll., ed è oggi riprodotta in vari laboratori sì da permetterne una produzione su scala industriale. Il procedimento, che ha inizio dal *p*-nitrobromoacetofenone, si realizza attraverso ca. 30 stadi.

Il c. è un composto neutro, bianco, bianco-grigiastro o giallo-bianco, dal sapore pungente, che cristallizza di solito in forme allungate o aghiformi. Dopo parecchie ricristallizzazioni con l'impiego di diversi solventi, presenta un p. f. compreso fra 149,7 °C e 150,7 °C. È otticamente attivo ed ha un caratteristico spettro di assorbimento nell'U.V. È solubile in acqua soltanto nel rapporto 1 : 400 (a 25 °C); è debolmente solubile in acidi e alcali, in benzene caldo e cloroformio. È solubile nel benzene freddo e nell'etere di petrolio. È solubile in metanolo, etanolo, butanolo e glicole propilenico. Sebbene abbastanza resistente al calore, perde la sua attività antibatterica quando è sterilizzato in autoclave.



Chimicamente è stato definito come D(—)treo-2,2-dicloroN-[β-idrossi-α(idrossimetil)-*p*-nitrofenetil]acetamide.

Il p. m. è 323,13. È il primo prodotto naturale che contenga un gruppo nitro, ed è il primo preparato che sia un derivato dell'ac. dicloroacetico. La molecola contiene due caratteristiche strutturali, responsabili di peculiari significati biologici: *a*) il gruppo 2-acilamidopropandiolo, che contiene una catena laterale con 2 atomi di C asimmetrici, responsabile dell'attività antibatterica; *b*) il gruppo *p*-nitrofenile, responsabile dell'azione tossica.

Esteri del cloramfenicolo

Esteri del c. possono essere preparati facilmente e due sono particolarmente conosciuti: il succinato e il palmitato.

Il succinato, in genere monosuccinato, contenente l'equivalente del 72,6% di c., è il composto che, per la sua solubilità in acqua, viene usato per la somministrazione parenterale del c., sia intramuscolare che endovenosa.

Il palmitato, contenente il 57,6% di c., è il composto che a causa della sua mancanza di sapore amaro è stato trovato il più gradevole per la somministrazione orale nei bambini o in coloro che non possono deglutire le capsule o le compresse.

Ambedue gli esteri sono come tali privi di attività antibatterica. Questa comunque si realizza nell'organismo per la presenza di numerose esterasi che idrolizzano rapidamente i composti e liberano il c.

Metodi di titolazione

La titolazione del c. può essere compiuta mediante procedimento sia chimico sia biologico. Il procedimento chimico, che è il più sensibile, arrivando a rivelare 0,1 μg/ml di antibiotico, fa uso di tecniche spettrofotometriche. Il procedimento biologico, basato sulla titolazione per diffusione, fa uso del microrganismo *Bacillus cereus*; quello basato sulla titolazione turbidometrica fa uso di *Escherichia coli* (F.U.I., ed. VIII. 1972).

Azione antibatterica

Il c. è un antibiotico a largo spettro con attività batteriostatica o battericida, in rapporto alla sua concentrazione, verso una notevole quantità di microrganismi. È attivo contro i grossi virus del gruppo ornitosi-psittacosi-linfogranuloma venereo e verso tutte le varie specie di rickettsie. È molto efficace verso la maggior parte dei microrganismi gramnegativi, specialmente verso *Salmonello typhi*, *Haemophilus pertussis*, *H. influenzae*, *Escherichia coli*, così come verso le specie di *Brucella*, *Shigella*, *Klebsiella* e *Proteus*. Verso tutti questi microrganismi sono state riportate concentrazioni minime inibenti variabili da 0,5 a 2,5 μg/ml.

Sono anche sensibili al c.: *Treponemo pallidum* e *T. recurrentis*, *Entomoeba histolytica* e qualche actinomicete.

Resistenza

Poche specie di microrganismi possono dar luogo a ceppi resistenti anche al c. Alcuni di questi ceppi possono mostrare una resistenza crociata con la tetraciclina e con l'eritromicina. Anche alcuni ceppi di *S. typhi* hanno mostrato resistenza al c.

Assorbimento ed eliminazione

Il c. è assorbito rapidamente quando è somministrato per via orale, tanto che dopo 1-3 h dalla somministrazione di 0,5 g si raggiungono livelli ematici di 4-9 μg/ml. Quando l'antibiotico è somministrato per via intramuscolare o endovenosa i livelli ematici sono un po' inferiori a causa della rapidità con cui i sistemi enzimatici tendono ad eliminarlo dal sangue. Nei bambini, che possono presentare un'immaturità funzionale di questi sistemi enzimatici, si

Digitized by Google

possono raggiungere alte dosi di antibiotico nel sangue. Una volta assorbito, il c. si diffonde rapidamente nella maggior parte dei tessuti e dei liquidi organici. Si ritrova anche nel liquido cefalorachidiano, dove, anche in assenza d'infiammazione meningea, raggiunge livelli equivalenti a metà di quelli raggiunti nel sangue. L'antibiotico attraversa la barriera placentare ed è presente nel liquido pleurico e in quello ascitico. La sua escrezione avviene prevalentemente (per il 70-90%) per via renale. Nel rene viene filtrato attraverso il glomerulo e quindi riassorbito attraverso il tubulo. Ciò spiega il motivo per cui il dosaggio nelle urine può essere basso e l'eliminazione lenta. La quantità di c. eliminata con le feci è bassa.

Indicazioni cliniche

Il c. rappresenta l'antibiotico di prima scelta nella febbre tifoide (v.) e in altre infezioni intestinali.

Febbre tifoide

L'antibiotico, che è somministrato preferibilmente per via orale, in capsule, si dà alle dosi di 500 mg ogni 6 h in un soggetto adulto. In genere le dosi dovrebbero essere di 50 mg/kg di peso al giorno. La dose di 25 mg/kg di peso dovrebbe essere somministrata ai neonati per evitare effetti di accumulo.

L'avvento della terapia con c. ha radicalmente modificato il quadro clinico e la prognosi della febbre tifoide. L'incidenza delle complicazioni dal 30% è stata ridotta al 10%, la letalità dal 14% è stata ridotta all'1,4% e la media del periodo di ospedalizzazione da 42 giorni è scesa a 28 giorni. Anche per quanto riguarda l'incidenza delle ricadute si è visto che essa non è influenzata dal trattamento antibiotico se il c. non viene continuato per almeno 10-14 giorni dopo la scomparsa della temperatura febbrile. Da questa osservazione deriva la buona norma terapeutica di proseguire il trattamento a piene dosi per diversi giorni (10-15) dopo la scomparsa della temperatura febbrile, nonostante la precoce, apparente guarigione clinica del paziente.

Il c. non ha invece alcun apprezzabile effetto sullo sviluppo della condizione di portatore. Migliori risultati sembra possano aversi, in questa condizione, con l'uso di dosi di ampicillina di ca. 6 g *pro die*.

Al trattamento con c. rispondono abbastanza bene altre infezioni enteriche, dovute ad altre salmonelle oppure ad altri germi gramnegativi.

Altre infezioni batteriche sistemiche

Il c. trova indicazione, almeno come antibiotico di seconda scelta, nelle infezioni respiratorie, specialmente nelle polmoniti pneumococciche, nelle polmoniti da *Klebsielle* e da altri germi gramnegativi. È altresì utile nel trattamento delle infezioni urinarie, sostenute da *E. coli* e dalle specie *Proteus* e *Pseudomonas*: in questi casi, per la frequente incidenza di ceppi resistenti, sono consigliate dosi più alte con un minore intervallo di tempo fra le somministrazioni.

Infezioni meningee

Da una parte la rapida diffusione dell'antibiotico nel liquor, dall'altra la frequente incidenza di meningite da *Haemophilus* spiegano l'efficacia del trattamento con c. nelle meningiti.

Pertosse

La somministrazione precoce di c. porta a una rapida guarigione dei casi di pertosse, così da farlo considerare l'antibiotico di scelta.

Infezioni da rickettsie e da virus

Il tifo petecchiale, il tifo murino, la febbre delle Montagne Rocciose, la febbre fluviale del Giappone sono notevolmente sensibili all'azione dell'antibiotico, che si somministra con dosaggio non differente da quello usato nelle altre infezioni.

È anche utile nei casi di febbre Q, così come nei casi di infezione da virus del gruppo ornitosi-psittacosi-linfogranuloma venereo.

Infezioni localizzate

Come altri antibiotici a largo spettro, la sua applicazione sotto forma di unguenti, creme, soluzioni è indicata in dermatologia, otorinolaringoiatria e oftalmoiatria.

Effetti tossici

La tossicità acuta del c. è molto bassa, così come relativamente rari sono i segni di reazione allergica al farmaco, manifestantisi con *rash* cutanei, nausea, vomito e diarrea. Anche il problema del dismicrobismo, con la frequente infezione da *Candida albicans*, è un effetto di scarsa rilevanza clinica e del resto relativamente comune all'uso di antibiotici a largo spettro.

Il problema importante legato all'uso del c. riguarda la sua tossicità cronica, a causa della sua azione tossica sul sistema emopoietico. Già supposta nel 1949 in base a teoriche considerazioni per la presenza del gruppo *p*-nitrofenile, essa è oggi largamente documentata nella letteratura medica dai molti casi di anemia aplastica, anemia ipoplastica, agranulocitosi, trombocitopenie, etc. Tanto frequenti e allarmanti furono le segnalazioni di queste evenienze che la Food and Drug Administration in cooperazione con il National Research Council promosse uno studio sulla possibile relazione fra l'antibiotico e le discrasie ematiche. I risultati dello studio, compiuto su migliaia di pazienti, confermarono l'efficacia dell'antibiotico ed esclusero un'alta incidenza dei disturbi ematologici nei soggetti sottoposti a questa terapia. Infatti l'incidenza dell'anemia aplastica fu stimata intorno a 1 su 40.000 soggetti trattati. Tuttavia, anche in base a questi studi, Barber e Garrod hanno codificato i seguenti principi che dovrebbero osservarsi nel trattamento con c.: *a*) il c. non dovrebbe essere usato per infezioni lievi; *b*) dovrebbe essere usato in quelle infezioni importanti dovute a microrganismi resistenti o poco sensibili ad altri antibiotici; *c*) sia la dose giornaliera (abitualmente 2 g), sia la durata del trattamento (non superiore ai 10 giorni) dovrebbero essere limitate; *d*) durante il trattamento dovrebbe essere praticata, ad intervalli non superiori ai 2 giorni, la conta dei reticolociti, in modo da decidere una rapida sospensione del c. non appena si noti una brusca caduta del tasso reticolocitario.

Nei neonati, specie in quelli inferiori a 1 mese di vita, l'uso del c. può portare allo scatenamento della cosiddetta *grey syndrome*, così chiamata per il pallore dei soggetti. Essa si manifesta in genere dopo 4 giorni di trattamento ed è caratterizzata da distensione addominale, vomito, cianosi pallida, insufficienza circolatoria e dispnea. La morte può sopravvenire nel termine di poche ore.

V. anche: ANTIBIOTICI (II, 44).

Bibliografia

Barber M., Garrod L. P., *Antibiotic and Chemotherapy*, 1963, Williams & Wilkins, Baltimore.
Bartz Q. R., *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1051.
Controulis J., Robstock M. C., Crooks H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2463.
Foster W. D., Coundon R. J., *J.A.M.A.*, 1949, 141, 131.
Fourrier P., Rocchicioli R., *Lille Méd.*, 1963, 8, 507.

Digitized by Google

Gottlieb D., Bhattacarrya P. K. *et al.*, *J. Bact.*, 1948, **55**, 409.
Lewis L. *et al.*, *Antibiot. Chemother.*, 1952, **2**, 601.
Osol A., Pratt R. *et al.*, *The United States Dispensatory and Physicians' Pharmacology*, 1973, 27 ed., Lippincott, Toronto.
Rosenbach L. M. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1960, **263**, 724.
Sleet R. A., Sangster G., Murdoch J., *Brit. Med. J.*, 1964, X 1, 148.
Smadel S. E., *Amer. J. Med.*, 1949, **7**, 461.
Smandel J. E., Jackson E. B., *Science*, 1947, **106**, 418.

FRANCO SCANGA E PIERO SERRA

CLORATI

F. *chlorotes*. - I. *chlorotes*. - T. *Chlorate; Chlorsaüre Salze*. - S. *cloratos*.

Sono i sali dell'*ac. clorico* ($HClO_3$), corrispondente al cloro (v.) pentavalente.

L'ac. clorico è un acido molto forte. Non può essere ottenuto allo stato di purezza, poiché si decompone in *ac. perclorico* ($HClO_4$) e *biossido di cloro* (ClO_2): può esistere solo in soluzione acquosa e in concentrazioni inferiori al 40%. In soluzione concentrata esplica energica azione ossidante: attacca l'HCl liberando Cl, ossida lo iodio e gli acidi solfidrico e solforoso, provoca l'accensione di alcune sostanze (alcol, carta, legno, etc.), se immerse nella sua soluzione.

I *clorati* sono composti cristallini, quasi tutti più o meno solubili in acqua.

I c. di più larga applicazione pratica sono: il *c. di potassio*, impiegato, oltre che in medicina (v. sotto), per la fabbricazione di prodotti esplosivi e di coloranti artificiali (nero di anilina); il *c. di sodio*, che, in alcune applicazioni, si preferisce al precedente per la maggiore solubilità. Meno impiegati: il *c. di bario*, da cui si prepara l'ac. clorico; il *c. di calcio*, quello di *cromo* e quello di *rame*.

Clorato di potassio. – $KClO_3$; p. m. 122,55; *d* 2,32; p. f. + 368,4 °C; a + 400 °C si decompone. Cristalli incolori o polvere bianca, inodora; solubile in acqua (7,1 g in 100 ml, a + 20 °C; 57 g in 100 ml, a + 100 °C), assai poco solubile in alcol.

È l'unico c. che presenti interesse in terapia. Introdotto per una sua presunta azione antisettica che si riteneva legata alle sue proprietà ossidanti, si è dimostrato, al vaglio sperimentale, pressochè inattivo a questo riguardo.

Il $KClO_3$, se ingerito, si assorbe attraverso il tubo digerente e, in determinata quantità, provoca fenomeni tossici. Nell'organismo non subisce modificazioni, almeno in misura apprezzabile, e viene eliminato come tale, per la massima parte attraverso i reni. La tolleranza individuale oscilla entro limiti piuttosto ampi. La dose tossica media è di ca. 10 g per gli adulti (i bambini sono molto più sensibili); l'esito letale si può avere per ingestione di dosi da 15 a 30 g.

Il $KClO_3$, a contatto con il sangue, trasforma l'emoglobina in metemoglobina (v.). L'azione è propria dell'anione ClO_3^- ed è posseduta anche dal c. di sodio; si esplica tanto *in vivo* che *in vitro* e, per dosi sufficientemente elevate, si accompagna a formazione di ematina (v. EMOGLOBINE) e a rottura delle emazie. Essa viene potenziata da diminuzione dell'alcalinità del sangue e da aumento della temperatura: negli stati febbrili, in cui ricorrono tali condizioni, la tossicità del $KClO_3$ appare aumentata.

L'*avvelenamento acuto* da $KClO_3$, in genere per ingestione sconsiderata della sostanza da parte di profani, più raramente per prescrizione di dosi inadeguate alla tolleranza dei singoli individui, decorre con una fenomenologia sostenuta, da un lato, dall'azione irritante locale sul tubo digerente, dall'altro da quella generale dello ione ClO_3^- (formazione di metemoglobina ed emolisi). Il quadro è il seguente: dolori addominali, vomito, etc.; fenomeni di asfissia (cianosi, dispnea, etc.) legati alla formazione di metemoglobina e all'emolisi; segni di sofferenza renale (dolore in sede lombare, albuminuria, ematuria, cilindruria, anuria, etc.) per il danno arrecato ai reni dallo ione ClO_3 e, soprattutto, dai frammenti delle emazie distrutte e dalla metemoglobinemia; ittero, spleno- ed epatomegalia (emolisi); embolie. Spesso compaiono segni di depressione cardiaca, sostenuti in gran parte dall'azione associata del catione K^+. La mortalità è del 70% ca. Nei casi letali la morte può intervenire dopo alcune ore dall'ingestione, in genere per asfissia con intensa cianosi; oppure dopo alcuni giorni (6-7), spesso per uremia o per insufficienza di cuore. L'autopsia permette il rilievo delle lesioni nei diversi organi e del caratteristico color cioccolato del sangue (metemoglobina).

La *terapia* dell'avvelenamento consiste, oltre che nei provvedimenti sintomatici del caso, nel praticare lavande gastriche, salassi seguiti da trasfusioni, ipodermoclisi o fleboclisi di soluzione fisiologica; nel somministrare alcalini a scopo diuretico, e piccole dosi di blu di metilene (v.) per cercare di ridurre la metemoglobina a emoglobina.

Il $KClO_3$ è stato impiegato per lavaggi o gargarismi, in soluzione satura, o al 2-4‰ o anche in compresse da 0,3 g da sciogliersi lentamente in bocca. I pericoli che si accompagnano al suo impiego e l'attuale disponibilità di altri farmaci meno tossici e più efficaci lo hanno fatto cadere in disuso.

Il c. di potassio è incompatibile con le sostanze organiche, con l'alcol, con il carbone, il solfo, gli ioduri alcalini.

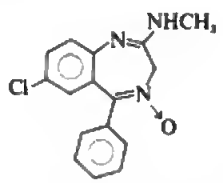
RED.

CLORDIAZEPOSSIDO

(N.R.: Librium; Lixin; Viansin). - F. *chlordiazèpoxide*. - I. *chlordiazepoxide*. - T. *Chlordiazepoxid*. - S. *clordiazepóxido*.

Generalità

È il primo dei farmaci appartenenti alla classe delle benzodiazepine impiegato in terapia. La struttura base è costituita da un anello benzenico unito ad un anello a 7 elementi con due atomi di N in posizione 1-4. Su questo nucleo fondamentale s'inseriscono un gruppo metilaminico in posizione 2, due atomi di H in posizione 3, un gruppo N-ossido in posizione 4, un gruppo fenolico in posizione 5 ed infine un Cl in posizione 7. Clordiazepossido (CDZ) è pertanto la denominazione comune del 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3-H-1,4-benzodiazepin-4-ossido, che ha un p.m. di 299,75 e possiede la seguente formula di struttura:



Si presenta come una sostanza cristallina, incolora, sensibile alla luce, solubile in acqua ma alquanto instabile.

È il più usato dei cosiddetti ansiolitici (v. ANSIOLITICI FARMACI) o tranquillanti minori. La preferenza accordatagli è senz'altro dovuta al fatto che nell'uomo esercita azione ansiolitica senza indurre fenomeni collaterali di rilievo.

Attività

Nell'animale da esperimento il CDZ esercita fondamentalmente tre azioni: addomesticante, miorilassante, anticonvulsivante.

Azione addomesticante

Non diminuisce l'interesse all'ambiente esterno né esercita effetti rilevanti sull'attività motoria spontanea mentre riduce l'aggressività spontanea e provocata. I gatti trattati

Digitized by Google

mostrano maggiore socievolezza e minore ostilità difensiva ed aggressiva, rimanendo svegli e desiderosi di cibo fino a dosi tossiche (200-400 mg/kg). Anche le scimmie si dimostrano meno aggressive: possono essere trattate senza guanti; non mordono anche se importunate. L'effetto di ammansimento è più marcato per gli animali che presentano un'aggressività da paura. Studi effettuati quantificando il comportamento degli animali hanno indicato in ca. 1/20 il rapporto tra dose addomesticante e dose atassica. Come dati di confronto va rilevato che la clorpromazina riduce in egual misura aggressività e attività spontanea, mentre il meprobramato ha un modesto effetto addomesticante a dosi che producono marcata atassia.

In animali resi aggressivi (topi isolati o sottoposti a shock elettrici, ratti con lesioni settali) il CDZ esercita azione addomesticante ad una dose che è 1/8 della dose che produce deficit muscolari (con la clorpromazina l'aggressività è soppressa con dosi pari a 1/3 della dose atassica).

Il CDZ esercita effetti definiti anche sul comportamento condizionato; per caratterizzarli è sufficiente riferire su due dei numerosi modelli comportamentali studiati.

1. *Risposta condizionata di evitamento (avoidance response).* – Gli animali sono allenati ad evitare uno shock elettrico premendo una leva ad intervalli uguali. Nel caso che ricevano uno shock sono allenati ad interromperlo premendo una seconda leva. Il CDZ aumenta il numero degli shock ricevuti (*avoidance failure*) ma non produce, alle stesse dosi, perdita della capacità di premere la leva per far cessare lo shock (*escape failure*); ciò si verifica solo a dosi maggiori. Secondo gli AA. che hanno proposto il metodo, il rapporto tra le dosi minime che producono i due fenomeni esprime la capacità di un farmaco di esercitare effetti depressivi senza causare inabilità. Per il CDZ questo rapporto è 3,8, per la clorpromazina 3,4, per il fenobarbital 2,1, per il meprobamato 1, per il diazepam 5,5.

2. *Situazioni conflittuali che creano negli animali uno stato di ansia.* – I metodi impiegati sono basati sul principio di mettere gli animali in situazioni nelle quali il cibo-ricompensa ad un segnale condizionante è accoppiato, regolarmente od occasionalmente, ad una punizione. Un metodo è questo: ratti sono allenati ad abbassare una leva per ottenere il cibo-ricompensa quando c'è un suono ad alta frequenza e ad abbassare un'altra leva quando c'è un suono a bassa frequenza. Il 10% delle risposte al tono basso procurano oltre al cibo anche uno shock. Il CDZ (3,75-15 mg/kg intraperitoneo) non modifica la latenza della risposta al tono alto ma riduce la latenza al tono basso (tono-conflitto); contemporaneamente, mentre la percentuale di risposte mancate al tono alto rimane bassa, la percentuale di risposte mancate al tono-conflitto è ridotta (la clorpromazina non mostra alcuna attenuazione del comportamento conflittuale). Da questi studi si è concluso che il CDZ riduce l'*avoidance* passiva, riduce cioè la tendenza dell'animale a rifiutare una risposta che ha potenzialmente una risposta negativa.

Azione miorilassante

Questa azione si manifesta principalmente nel gatto che, dopo CDZ, è rilasciato, flaccido e può essere sospeso per la nuca. L'azione sembra dovuta ad una depressione del sistema motore gamma, preposto alla regolazione del tono muscolare. Il CDZ esercita anche una netta azione inibente sui riflessi spinali, più marcata per i riflessi polisinaptici: il riflesso estensore crociato è depresso da dosi minori rispetto al riflesso rotuleo. Questa azione è più intensa nell'animale decerebrato che in quello spinale (10-30 mg/kg contro 40-120 mg/kg). Questo dato indica che l'azione primaria è a livello sopraspinale. L'esistenza di una componente spinale è confermata però dall'antagonismo tra stricnina e CDZ: il CDZ a dosi miorilassanti blocca, nel topo, le convulsioni da stricnina (classicamente definite spinali), mentre questa rimuove, nel gatto, il blocco esercitato dal CDZ sui riflessi flessori.

Azione anticonvulsivante

Il CDZ, analogamente al trimetadione, previene nei topi le convulsioni da pentametilentetrazolo con dosi che sono 1/5 di quelle miorilassanti. Come il trimetadione, innalza la soglia per l'*afterdischarge* EEG dopo stimolazione del nucleo centrolaterale del talamo; diminuisce la durata e l'ampiezza dell'*afterdischarge* che segue alla stimolazione elettrica del setto, dell'amigdala e dell'ippocampo; non esercita effetti apprezzabili sull'*afterdischarge* dopo stimolazione corticale. Da questi dati si è desunto che il CDZ può esercitare un effetto terapeutico nel piccolo male e nell'epilessia temporale. È noto infatti che la stimolazione dei nuclei intralaminari del talamo produce nel gatto arresto delle attività accompagnato da reperti elettroencefalografici di punta-onda a 3 cpsec ed è accertato, del resto, che la stimolazione delle strutture limbiche produce modificazioni del comportamento paragonabili a quelle che nella patologia umana si verificano nella cosiddetta epilessia psicomotoria.

Assorbimento e metabolismo

È rapidamente assorbito per via orale: i massimi livelli plasmatici sono raggiunti 8 h dopo l'assunzione, mentre cadono a metà dopo 24-48 h; per via intramuscolare produce sonnolenza o sonno entro 1 h, mentre il tempo di dimezzamento è di 24 h. Studi con il CDZ marcato hanno dimostrato che esso è uniformemente distribuito nei tessuti e che va incontro a profonde trasformazioni biologiche. Gli aspetti quantitativi del metabolismo non sono ancora ben definiti ma è un dato certo che solo l'1-2% del farmaco è escreto inalterato. Infatti viene dapprima demetilato, poi deaminato e trasformato in un composto lattamico ed infine viene convertito in una forma lattonica aperta per rottura dell'anello a 7 elementi. Questo prodotto, che non presenta attività farmacologica, viene escreto con le urine come tale o in forma coniugata; può però essere sottoposto ad ulteriore degradazione e conduce ad un aminoacido: N(2-amino-5-cloro-difenilbenzilidina)glicina. Dopo la sospensione del trattamento i prodotti del metabolismo si ritrovano nelle urine per 2 settimane.

Effetti collaterali e tossici

Gli effetti collaterali sono dovuti principalmente all'azione deprimente sul S.N.C. e all'azione miorilassante. Non è raro riscontrare nei soggetti trattati con CDZ sonnolenza, apatia, incoordinazione motoria fino all'atassia e alla disartria. Talora, e specialmente in individui anziani, si verificano stati di eccitamento fino a vere e proprie crisi ipomaniacali. Sporadicamente i pazienti si lamentano di cefalea, nausea, vertigini: con maggiore frequenza si osserva invece un aumento dell'appetito. Il sistema cardiovascolare, alle dosi abituali, non è interessato; solo ad alti dosaggi si manifestano alterazioni del ritmo cardiaco e ipotensione. Questi disturbi, assieme alla costipazione, alla disuria e alla debolezza sessuale, raramente descritti, sono attribuibili alla modesta azione che il farmaco esercita sul sistema neurovegetativo. È sufficiente comunque ridurre il dosaggio per osservare la scomparsa di questi fenomeni collaterali.

Non sono descritte azioni tossiche acute sul fegato e sul rene (anche *in vitro* non inibisce le principali attività enzimatiche), mentre invece sono descritti casi di agranulocitosi. Anche lo studio della tossicità cronica negli animali ha mostrato che non possiede specifiche proprietà organotossiche.

Digitized by Google

L'azione del CDZ è potenziata dai farmaci sedativi e tranquillanti. Controversa, invece, è l'interazione con l'alcol: ad alte dosi si ha una marcata sedazione fino all'ipnosi; a bassi dosaggi non c'è effetto additivo ed anzi alcuni AA. affermano che il CDZ antagonizza gli effetti esercitati dall'alcol.

Sono stati descritti casi di dipendenza fisica dopo prolungato trattamento con alte dosi di CDZ. Le manifestazioni cliniche dopo brusca sospensione sono state insonnia, agitazione, convulsioni con aggravamento dello stato psicopatologico precedente. Più frequente ma meno grave è invece la dipendenza psichica dal farmaco, specie nei soggetti nevrotici.

Indicazioni terapeutiche

Le principali indicazioni terapeutiche sono le seguenti.

Stati ansiosi

Il CDZ, al dosaggio medio di 20-40 mg *pro die* in 2-3 somministrazioni *per os*, produce effetti benefici negli stati ansiosi su base reattiva e nevrotica. È impiegato con relativo successo come coadiuvante negli stati ansiosi legati a malattie somatiche (angina, ulcera). La scarsa tossicità lo fa preferire per i trattamenti prolungati e per i pazienti mentali potenzialmente suicidi (è stato descritto un caso di tentato suicidio con 2250 mg ingeriti e dimostratisi né mortali né tossici).

Epilessia

L'impiego clinico non ha confermato le osservazioni sperimentali. La maggioranza degli AA. concorda ormai nel ritenerlo utile solo come trattamento aggiuntivo nell'epilessia temporale e nel piccolo male.

Spasticità e contratture muscolari

È utilizzato, anche in associazione, come miorilassante nelle sindromi spastiche, esiti di paralisi cerebrali infantili e di accidenti vascolari cerebrali, e nei casi di contratture muscolari collegate a manifestazioni patologiche osteoarticolari. La sua azione è solo in parte dovuta all'attività deprimente sul sistema gamma perché verosimilmente l'effetto benefico è legato anche all'azione tranquillante.

Alcolismo

Impiegato sia nelle manifestazioni acute dell'alcolismo (sindrome da sottrazione, *delirium tremens*) sia come terapia di sostegno nell'alcolismo cronico. Nel primo caso deve essere somministrato per via parenterale ad alte dosi (100 mg ogni 8-10 h). Appare però meno efficace delle fenotiazine.

Preanestesia

Da qualche tempo viene usato come preanestetico in quanto è capace di ridurre lo stato di agitazione senza produrre alterazioni emodinamiche o respiratorie.

V. anche: ANSIOLITICI FARMACI (II, 110).

Bibliografia

Ban T., *Psychopharmacology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
Sternbach L. H., Randall L. O., Gustafson S. R., *1,4-Benzodiazepines (Chlordiazepoxide and Related Compounds)*, in Gordon M., *Psychopharmacological Agents*, 1964, Academic Press, New York.
Valzelli L., *Elementi di psicofarmacologia sperimentale e clinica*, 1970, Manfredi, Milano.
Zbinden G., Randall L. O., *Pharmacology of Benzodiazepines: Laboratory and Clinical Correlations*, in Garattini S., Porkhurst A. eds., *Advances in Pharmacology*, 1967, Academic Press, New York.

VALERIO GIAROINI

CLOREMIA

F. *chlorémie*. - I. *chloremia*. - T. *Chlorämie*. - S. *cloremia*.

Definizione, generalità e chimica

Per cloremia s'intende la concentrazione di cloro presente nel sangue sotto forma di ioni Cl^-. Questo elemento non è infatti presente nel sangue allo stato libero ma si trova legato ai cationi Na^+, K^+, Ca^{2+}. Gli ioni Cl^-, presenti soprattutto nei liquidi extracellulari insieme agli ioni Na^+, e in quantità molto minore in quelli intracellulari insieme agli ioni K^+, contribuiscono con essi alla pressione osmotica dei liquidi organici; intervengono inoltre nei sistemi tampone (v. TAMPONI) del sangue e del rene oltre che nella regolazione degli scambi idrici renali contribuendo a mantenere l'equilibrio acido-base (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO) e l'equilibrio idrico (v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO) dell'organismo. Come è noto, lo scambio di anioni e cationi attraverso le membrane cellulari (passivo, secondo il gradiente di concentrazione degli ioni, o attivo, con consumo di energia contro questo gradiente) è uno dei meccanismi che concorrono a mantenere costante il pH dei liquidi fisiologici. Tra questi scambi rientra appunto la migrazione dei cloruri di Hamburger, cioè lo scambio tra Cl^- e HCO_3^- attraverso la membrana degli eritrociti quando si hanno variazioni del P_{CO_2} del sangue in aumento (gli ioni Cl^- migrano dal plasma alle emazie) o in diminuzione (la migrazione avviene in senso contrario). A livello renale, il Cl^- filtrato dal glomerulo viene quasi completamente riassorbito passivamente insieme al Na^+ e solo per una piccola quota si ipotizza, a livello del tubulo distale, l'esistenza di un riassorbimento attivo. Anche a livello renale gli ioni Cl^- hanno importanza nella regolazione dell'equilibrio acido-base, poichè legandosi agli ioni ammonio prodotti nell'epitelio tubulare permettono una diffusione retrograda degli ioni Na^+, che giungono al plasma sotto forma di bicarbonato. La prima determinazione della c. fu fatta precipitando gli ioni Cl^- con una quantità nota di $AgNO_3$ (nitrato d'argento) e titolando successivamente l'Ag che non veniva legato con una soluzione standard di tiocianato. Nel mezzo, come indicatore, veniva aggiunto ione ferrico (Volhard). La presenza di proteine interferiva però nella reazione e fu necessario eseguire la determinazione su un filtrato privo di proteine. Ancora oggi il metodo più usato è la precipitazione proteica con una soluzione al 10% di tungstato di Na (Folin-Wu). Tra i metodi per la determinazione della c. i più usati sono indubbiamente quello iodometrico (Sendroy) e quello mercuriometrico (Schales e Schales). Nel primo, gli ioni Cl^- reagiscono con $AgIO_3$ (insolubile) aggiunto in eccesso formando il cloruro di Ag insolubile e IO_3^-. Allontanati mediante filtrazione i sali insolubili AgCl e $AgIO_3$, la quantità di ioni IO_3^-, equivalente alla quantità di cloruri originariamente presenti, viene determinata in base alla quantità di I_2 liberata dall'aggiunta di KI. Nella tecnica di Schales e Schales, gli ioni Cl^- vengono titolati, in presenza di difenilcarbazone o difenilcarbazide come indicatori, con una soluzione a titolo noto di Hg^{2+}. Sono pure state adottate metodologie automatiche per la determinazione di routine degli ioni Cl^- nel siero e nel plasma. Indubbiamente la tecnica più diffusa è quella proposta da Skeggs che si basa sulla reazione fra Cl^- e Hg^{2+}, aggiunto come $Hg(SCN)_2$. Gli ioni $(SCN)^-$ che si liberano dalla reazione reagiscono con ioni Fe^{3+}, per dare un complesso colorato. L'apparecchio usato è l'Autoanalyzer® della Technicon.

Qualunque sia il metodo usato, la determinazione della c. può considerarsi soddisfacente. In realtà, col metodo

Digitized by Google

di Schales e Schales il Br^- presente nel plasma non viene differenziato dal Cl^-, ma raramente si ha una interferenza quantitativamente significativa. In caso di aumento del Br^- plasmatico, è opportuno però determinare quest'ultimo e, per ottenere l'esatto valore della c., sottrarlo da quello ottenuto col metodo mercuriometrico. Nel raccogliere il plasma occorre aver cura che il campione non rimanga a lungo esposto all'aria, poichè la perdita di CO_2 può causare valori falsamente bassi per diluizione conseguente al passaggio di H_2O dai globuli rossi al plasma.

Nel plasma la concentrazione degli ioni Cl^- è di 95-105 mEq/l e rappresenta il 66% di tutti gli anioni; nel liquido interstiziale i livelli di ioni Cl^- sono leggermente superiori a quelli plasmatici (108 mEq/l); nei liquidi transcellulari, infine, la concentrazione degli ioni Cl^- è estremamente variabile: 122-132 mEq/l nel liquor, fino a 150 mEq/l nel sudore. Nei liquidi intracellulari gli ioni Cl^- hanno concentrazione nettamente inferiore, che oscilla dai 52 mEq/l dei globuli rossi ai 3 mEq/l delle cellule della mucosa intestinale, riducendosi a 0 per altri tessuti. La quantità totale corporea di ioni Cl^- è stata calcolata per l'individuo adulto intorno a 29 mEq/kg; nel neonato, in accordo con la maggiore espansione dei liquidi extracellulari, è nettamente superiore (52 mEq/kg). Ancora nella prima infanzia, i valori di Cl^- plasmatico tendono a essere elevati (104-106 mEq/l).

Il fabbisogno giornaliero di cloro è 120-150 mEq (4-5 g). L'introduzione avviene per la massima parte sotto forma di sale da cucina (NaCl). Con le urine l'eliminazione giornaliera è di 170-250 mEq. Il cloro del succo gastrico viene interamente riassorbito nell'intestino.

Si hanno variazioni fisiologiche della c. in stretto rapporto con la quantità di sale ingerito, con la sudorazione (se particolarmente abbondante può portare a una netta diminuzione) e col lavoro muscolare. Aumenta fisiologicamente nella iperventilazione come diretta conseguenza della diminuzione della pressione parziale di CO_2 nel sangue. Vi sono anche numerose condizioni patologiche che determinano variazioni in più o in meno della c. Si parla di ipercloremia quando nel plasma si riscontrano livelli superiori a 110 mEq/l; si ha ipocloremia quando il cloro plasmatico ha una concentrazione inferiore a 90 mEq/l.

L'ipercloremia di per sé non è responsabile di alcuna manifestazione clinica e i sintomi ad essa associati sono imputabili ad alterazioni dell'equilibrio acido-base o all'ipernatriemia che sono di regola ad essa associate. Numerose sono le condizioni patologiche che possono causare un aumento plasmatico di Cl^-. Tra queste bisogna ricordare l'intossicazione da cloruro di ammonio (NH_4Cl), la somministrazione prolungata e ad alto dosaggio degli inibitori dell'anidrasi carbonica (Diamox®) e tutti i casi di difettosa acidificazione delle urine, condizione presente in molte affezioni renali. Non infrequente è l'ipercloremia che, insieme a ipernatriemia, si verifica per la eccessiva somministrazione di soluzione fisiologica (NaCl) per via parenterale. Tutte le condizioni caratterizzate da diarrea intensa e prolungata, che portano a una eccessiva eliminazione di bicarbonati dal tratto gastroenterico (tra queste va ricordata quella causata dall'uso eccessivo e prolungato di lassativi nelle terapie dimagranti), provocano un aumento degli ioni Cl^- per compensare la diminuzione degli anioni. Ipercloremia si ha pure in alcuni casi di alcalosi respiratoria, sempre compensatoria della aumentata escrezione di bicarbonati per via urinaria, e in alcuni casi di ipernatriemia da disidratazione cellulare o globale.

Anche l'ipocloremia è una condizione che in pratica è sempre associata ad altre alterazioni del ricambio idrico ed elettrolitico, che possono peraltro essere diametralmente opposte tra loro. L'ipocloremia si può infatti accompagnare a condizioni di ipo- o ipernatriemia, di ipo- o iperpotassiemia, di alcalosi o acidosi, di aumento o diminuzione dei bicarbonati nel plasma. Tra le cause principali è indubbiamente la perdita di cloro col vomito prolungato, quale si ha ad es. nella gestosi gravidica del I trimestre e nelle condizioni caratterizzate da una stenosi pilorica. In questi casi vi è sempre associata una alcalosi metabolica. Una diminuzione della c. si ha anche in alcune condizioni di ipernatriemia e di acidosi metabolica caratterizzate da un aumento ematico di altri anioni, in particolare solfati e fosfati (come ad es. nella insufficienza renale cronica e nell'iperparatiroidismo), di HCO_3^- e altri acidi organici, condizioni nelle quali la diminuzione degli ioni Cl^- assume significato compensatorio per l'eccessivo aumento degli anioni. Vi sono infine alcuni stati di iponatriemia nei quali la diminuzione dei cloruri plasmatici è conseguente a un'aumentata escrezione di questi ioni per mantenere l'elettroneutralità.

Metodo di determinazione della cloremia

Secondo il metodo proposto da Schales e Schales, gli ioni cloro del siero deproteinizzato vengono titolati con una soluzione di nitrato mercurico in presenza di difenilcarbazone quale indicatore:

$$2\ Cl^- + Hg^{2+} \rightarrow HgCl_2$$

Quando tutti gli ioni Cl^- hanno reagito con gli ioni Hg^{2+}, un eccesso di questi ultimi si combina con l'indicatore originando un complesso di colore violetto. Il primo comparire di questa colorazione indica il punto finale della titolazione.

Reattivi:

1) Ac. solforico, 0,72 *N* (20 ml di ac. solforico concentrato in 1 l di acqua distillata).
2) Sodio tungstato al 10%.
3) Soluzione di nitrato mercurico, 0,01 *N*.
4) Soluzione di difenilcarbazone: 250 mg di difenilcarbazone in 100 ml di etanolo.
5) Soluzione standard di cloruro, 100 mEq/l

Si mettono 0,5 ml di siero o di soluzione standard (5) in un tubo da centrifuga e si aggiungono nell'ordine 3,5 ml di acqua, 0,5 ml di ac. solforico (1) e 0,5 ml di sodio tungstato (2). Si mescola e, dopo 5 min, si centrifuga. Quindi si pipettano in una beuta 2 ml del sopranatante, si aggiungono 2 gocce dell'indicatore (4) e si titola con la soluzione di nitrato mercurico (3), usando una microburetta graduata ad intervalli di 0,05 ml.

Il calcolo viene così eseguito:

$$\text{mEq } Cl^-/l = \frac{\text{volume di reattivo usato per il campione}}{\text{volume di reattivo usato per lo standard}} \times 100$$

Bibliografia

Cioccatto E., *Trattato di rianimazione*, 1969, Minerva Medica, Torino.
Harrison T. R., *Principles of Internal Medicine*, 1974, 7 ed., McGraw-Hill, New York.
Henry R. Y., *Clinical Chemistry. Principles and Technics*, 1964, Hoeber, New York.

MARIO TARANTINO

CLORFENTERMINA: v. ANORESSICI FARMACI (II, 87).

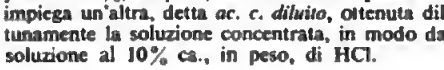
CLORIDRICO ACIDO

Sin.: ac. muriatico; ac. idroclorico. - F. *acide chlorhydrique*. - I. *hydrochloric acid*; *hydrogen chloride*; - T. *Salzsäure*; *Chlorwasserstoffsäure*. - S. *ácido clorhídrico*; *ácido muriático*.

Acido inorganico corrispondente alla formula HCl; p. m. 36,47; p. f. —112 °C; p. e. —83,7 °C; d = 1,26 (aria = 1).

Digitized by Google

È un gas incolore, di odore pungentissimo, di sapore molto acido, che si prepara dalla reazione fra cloruro di sodio e ac. solforico:



$$2\,NaCl + H_2SO_4 = 2\,HCl + Na_2SO_4$$

È solubilissimo in acqua; il prodotto liquido, che comunemente è chiamato *ac. cloridrico*, è appunto una soluzione ottenuta saturando l'acqua, a temperatura ordinaria, con HCl: tale soluzione deve contenere non meno del 35% e non più del 38%, in peso, di HCl. Oltre questa soluzione se ne impiega un'altra, detta *ac. c. diluito*, ottenuta diluendo opportunamente la soluzione concentrata, in modo da ottenere una soluzione al 10% ca., in peso, di HCl.

Sotto l'aspetto fisiologico l'HCl ha particolare importanza come componente essenziale del succo gastrico, cui appunto conferisce la caratteristica forte acidità. Nel succo gastrico umano puro la concentrazione dell'HCl arriva al 5,5‰ (corrispondente ad una soluzione 0,16 *N* di HCl); nel succo mescolato con pasto di prova, a meno della metà di tale valore. In generale si ammette che l'HCl sia secreto esclusivamente dalle *cellule parietali* delle ghiandole gastriche del fondo e del corpo dello stomaco. All'HCl del succo gastrico sono riconosciute importanti funzioni e precisamente:

a) conferire al contenuto gastrico la concentrazione idrogenionica più favorevole per l'azione della pepsina;

b) combinarsi labilmente con i gruppi aminici dei protidi rigonfiando e dissolvendo questi ultimi, facilitando in tal modo l'azione della pepsina;

c) favorire la disgregazione degli alimenti vegetali sciogliendo le emicellulose e le sostanze pectiche;

d) arrestare l'azione della ptialina;

e) esplicare azione antibatterica e antiputrida;

f) giungendo nel duodeno, provocare, per via riflessa, la chiusura dello sfintere pilorico, stimolare la secrezione del succo pancreatico, la secrezione e la escrezione della bile.

L'importanza della secrezione cloridrica gastrica, quale fattore di equilibrio acido-base (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO) per l'intero organismo, risulta evidente sia da ovvie considerazioni, sia dalla constatazione che in seguito a emissione ripetuta di succo gastrico con il vomito (ad es. nei casi di occlusione pilorica) si determina uno stato di alcalosi che può essere assai grave.

Sotto l'aspetto farmacologico è da premettere che l'azione dell'HCl non è diversa da quella che caratterizza tutti i farmaci acidi (v. ACIDI E BASI); è dunque una azione dovuta al catione idrogenico (è solo da osservare che l'HCl è l'acido più forte d'ogni altro, appunto perché in soluzione acquosa risulta più dissociato e in conseguenza, a parità di concentrazione molecolare, la concentrazione dei cationi idrogenici è più alta). L'HCl come gli altri acidi, purché in concentrazione sufficiente, manifesta azioni locali caustiche (v. CAUSTICI), disinfettanti (v. ANTISETTICI E DISINFETTANTI) e, se la concentrazione è meno elevata, astringenti (v.); tutte queste azioni di carattere locale sono in rapporto con le alterazioni che gli acidi determinano nello stato chimicofisico e chimico di fondamentali componenti cellulari, e in particolare dei protidi che essi precipitano irreversibilmente (azione caustica e disinfettante) o disimbibiscono (azione astringente). Si comprende pertanto come l'HCl sia un veleno per tutti i protoplasmi (veleno generale).

Per quanto riguarda l'azione farmacologica generale, e cioè quella che si osserva dopo l'assorbimento del farmaco, essa è attribuibile soprattutto alla diminuzione delle riserve alcaline e al conseguente stato di acidosi (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO). L'acidosi dapprima risulterà compensata per azione dei tamponi dell'organismo e per la produzione di ammoniaca da parte del rene, ma quando queste difese saranno superate si avrà l'acidosi scompensata, con progressivo aumento della concentrazione dei cationi idrogenici, fino a un limite incompatibile con la vita. Le modificazioni funzionali che si osservano in questi casi sono rappresentate, soprattutto, da alterazioni del ricambio. Non molto concordi sono i risultati degli sperimentatori in seguito alla somministrazione di piccole quantità di acido; assai concordi per quanto riguarda il conclamato avvelenamento da acidi, che si accompagna a una più intensa distruzione di sostanze proteiche e ad una diminuzione nei processi ossidativi dei lipidi e dei glicidi.

Avvelenamento. – Ingestione di HCl in dosi e concentrazioni tossiche si ha raramente per errore, più frequentemente a scopo suicida. I sintomi interessano soprattutto l'apparato digerente e sono dovuti alla causticazione: violento tormentoso bruciore alla gola, insopportabili dolori addominali, vomito, meteorismo, stipsi (o, talvolta, diarrea sanguinolenta). Il quadro sintomatico è eguale per tutti gli acidi (con la differenza che l'HCl produce escare biancastre, l'ac. nitrico giallastre, l'ac. solforico nerastre). Anche la cura è uguale per tutti gli acidi: si somministrano subito alcali, preferendo la magnesia usta sospesa in latte (il quale ha notevole potere tampone). Non avendo magnesia si ricorra ai carbonati. Si ricordi che anche la cenere e l'intonaco dei muri sono costituiti da carbonati. Si può fare una ipodermoclisi alcalina (bicarbonato sodico). Contro il dolore, morfina. Per il resto cura sintomatica. Si aggiunga che ogni stato di acidosi, qualunque sia la sua origine, può considerarsi un avvelenamento e va combattuto con la somministrazione di alcali.

Applicazioni terapeutiche. – Il solo specifico impiego terapeutico dell'HCl è contro la deficiente secrezione cloridrica gastrica (acloridria, ipocloridria). Spesso è associato alla pepsina. Ma vi è scarso accordo sulle dosi da impiegare: alcuni suggeriscono 2 ml di HCl diluito, da prendere in mezzo bicchiere d'acqua; altri sostengono invece che questa dose è insufficiente e che bisogna arrivare a 10 ml di HCl diluito, da bere in acqua, a intervalli di pochi minuti. Comunque, per la somministrazione, si impieghi una cannula di vetro per proteggere i denti.

L'HCl può inoltre essere somministrato, come qualunque altro acido minerale, per combattere stati di alcalosi, per acidificare le urine in caso di fermentazioni ammoniacali, per rendere più efficace l'azione dell'esametilentetramina, per rendere acida la secrezione del sudore, condizione molto vantaggiosa nel caso di talune malattie cutanee parassitarie, etc. Per tutti questi scopi bene si presta la *limonata cloridrica*, che ha la seguente composizione: HCl diluito p. 20; sciroppo di limone p. 90; acqua q. b. per ottenere p. 1000.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.

EGIDIO MENEGHETTI*

CLORO

[ingl., derivato dal gr. *chlōrós* 'giallo verde', col suff. derivativo gr. *-inē*, non accettato nelle altre lingue; v. testo]. - F. *chlore*. - I. *chlorine*. - T. *Chlor*. - S. *cloro*.

SOMMARIO

Chimica (col. 198). - **Biochimica** (col. 200). - **Farmacologia** (col. 202). - **Tossicologia** (col. 203).

Chimica

Elemento chimico appartenente al VII gruppo (sottogruppo b) della classificazione periodica. Simbolo: Cl;

Digitized by Google

p.a. 35,453; n.a. 17; p.f. —101 °C; p.e. —34,06 °C; *d* (allo stato gassoso) 3,214 (aria = 1); stati di ossidazione più comuni: —1, +1, +3, +5, +7. Sono note anche combinazioni in cui il Cl assume stato di ossidazione +4 (ClO_2, biossido di Cl) e + 6 (Cl_2O_6, esaossido di Cl).

Il Cl insieme al fluoro (v.), al bromo (v.) e allo iodio (v.) costituisce la famiglia degli alogeni (v.). Fu scoperto da Scheele (1774) e riconosciuto come elemento da Davy, che gli dette il nome (1810). La sua grande reattività ne rende assai raro lo stato libero, in condizioni naturali. Lo si ritrova, invece, abbondantissimo in forma combinata, principalmente col sodio, nel salgemma e nel sale marino (*cloruro di sodio*, NaCl), e col potassio (*silvite*, KCl; *carnallite*, $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$).

Il Cl naturale consta di due isotopi aventi, rispettivamente, p.a. 35 e 37. Il ^{35}Cl è presente nella proporzione del 75,53%, il ^{37}Cl in quella del 24,47%. Artificialmente sono stati ottenuti i seguenti isotopi (v.) radioattivi: $^{32}_{17}Cl$, $^{34}_{17}Cl$, $^{36}_{17}Cl$ e $^{38}_{17}Cl$. Il loro tempo di dimezzamento ($T_{1/2}$) corrisponde, rispettivamente, a 2,4 sec, 33 min, 3,1 × 10^5 anni, e 37,3 min. Il $^{36}_{17}Cl$ è il più comunemente usato e con esso sono già state condotte diverse indagini a finalità biochimiche.

Il Cl, come gli altri alogeni, dà numerosi composti; si può anche aggiungere che è uno degli elementi chimici che hanno maggiore facilità di reagire: con l'idrogeno dà l'*ac. cloridrico* (v. CLORIDRICO ACIDO), HCl, i cui sali sono detti *cloruri*; con l'ossigeno forma varie anidridi, che si trasformano in acidi: l'*ac. ipocloroso*, HClO, i cui sali sono detti *ipocloriti*; l'*ac. cloroso*, $HClO_2$, i cui sali sono detti *cloriti*; l'*ac. clorico*, $HClO_3$, i cui sali sono detti *clorati* (v.); e l'*ac. perclorico*, $HClO_4$, i cui sali sono detti *percloroti*. A causa della labilità dei legami cloro-ossigeno, alcuni di questi acidi sono noti soltanto in soluzione (ac. ipocloroso, ac. cloroso, ac. clorico); più stabili sono invece i sali. È interessante notare che con l'aumentare del numero di ossidazione va aumentando la forza degli acidi (l'ac. ipocloroso è debolissimo, l'ac. perclorico fortissimo), mentre va diminuendo il potere ossidante di tutti questi composti, anche se cresce il numero degli atomi di ossigeno presenti nella molecola; questo perchè il potere ossidante è legato alla stabilità del composto e non al numero di atomi di ossigeno che esso contiene, e inoltre perché la stabilità del composto aumenta con l'aumentare del numero dei legami (ogni legame che si forma stabilizza la molecola poichè libera tanta energia quanta è quella di quel legame) fino a raggiungere il massimo quando tutti gli elettroni di valenza sono impegnati (numero di ossidazione +7 dei perclorati).

Il Cl forma anche composti con il solfo, l'azoto, il cromo, etc. Entra, infine, nella composizione di numerosissime e importanti molecole organiche.

Il Cl molecolare (Cl_2) si presenta come un gas pesante giallo-verde scuro, di odore assai irritante. È solubile in acqua e la solubilità aumenta con il diminuire della temperatura: a 0 °C è solubile in ragione di 1,46 g%; a +10 °C 0,997 g%; a +20 °C 0,729 g%; a +30 °C 0,572 g% (sempre a 760 mmHg di pressione). Industrialmente viene preparato ossidando i cloruri o, più frequentemente, per elettrolisi.

La cosiddetta *acqua di cloro*, reattivo frequentemente usato nell'analisi chimica, è appunto una soluzione di Cl in acqua: deve essere stata preparata di recente e conservata con particolari cautele, perché il Cl tende a reagire con l'acqua formando l'ac. cloridrico (HCl) e l'ac. ipocloroso (HClO). Il Cl molecolare agisce, appunto, come energico ossidante, sia per la sottrazione di idrogeno dall'acqua e da altre molecole (ossidazione per deidrogenazione), sia per la conseguente liberazione di ossigeno allo stato nascente e dunque molto attivo:

$$2Cl_2 + 2H_2O \rightleftharpoons 4HCl + O_2$$

Biochimica

Il Cl è un microcostituente invariabile degli organismi viventi (v. BIOELEMENTI). Nei diversi substrati vegetali e animali è rappresentato in quantità caratteristiche per ciascun tessuto e ciascun liquido, ma variabili entro una gamma assai ampia di valori.

Per quel che riguarda il regno animale il suo contenuto è massimo in molte specie marine inferiori; minimo in talune forme terrestri.

Nell'organismo umano adulto la sua percentuale media si aggira attorno a valori che, secondo i diversi AA., corrispondono a 0,08% (Hackh), 0,16% (Lotka), 0,18%. Si calcola che in un uomo del peso di ca. 70 kg siano contenuti ca. 105 g di Cl. Circa la distribuzione di questo bioelemento nei diversi organi, tessuti e liquidi dell'organismo umano riportiamo i seguenti dati (espressi in g per 100 g di tessuto fresco):

organismo intero		
feto di 3-4 mesi		0,27
» » 5-6 »		0,25
» » 7 »		0,26
prematuro di 7 mesi		0,27
neonato		0,20
adulto		0,156
organi o tessuti		
muscoli		0,066
scheletro		0,19
sangue	siero	0,37
	elementi figurati	0,193
pelle		0,30
cervello		0,15
fegato		0,16
intestino		0,065
polmone		0,26
rene		0,22
cuore		0,135
milza		0,16
pancreas		0,18
tiroide		0,18
testicolo		0,24
utero		0,26
surrenali		0,24

Per quel che riguarda la distribuzione del Cl nell'organismo umano una quantità particolarmente elevata è presente nel sangue, dal quale viene poi distribuito ai vari tessuti. Quantità ancora superiore a quella del sangue ne contengono la linfa e il liquor. Gli organi più poveri di Cl sono: i muscoli, il cuore, il cervello, il fegato e la milza. È certo che la quota prevalente si trova nei liquidi extracellulari.

Quanto allo stato chimico nel quale il Cl si trova nelle cellule e nei liquidi degli organismi, non c'è dubbio che prevalentemente, e forse totalmente, esso è in forma di anione cloridrico, Cl^-, e dunque come *cloruro* o, nello stomaco, come *ac. cloridrico*. Si è detto « forse totalmente » perché è assai dubbio, e dalla maggioranza degli studiosi non riconosciuto, che esista anche una forma di Cl non dializzabile rappresentata da complessi organici e, in particolare, da cosiddetti *clorolipidi*. Certo è, se non erriamo, che, fino ad oggi, le sole molecole organiche contenenti Cl, sicuramente riconosciute come elaborate da esseri viventi, sono quelle di alcuni antibiotici

Digitized by Google

(*cloramfenicolo, clortetraciclina, griseofulvina*), le quali, dunque, presentano, oltre al noto interesse chemioterapico, una singolare importanza dal punto di vista biochimico generale.

La possibilità di esistenza di altri composti organici del Cl è sostenuta per interpretare la formazione dell'ac. cloridrico da parte delle cellule di rivestimento delle ghiandole gastriche; nella concentrazione che ha nel succo gastrico l'HCl dovrebbe essere nocivo ai protoplasmi e sembra, pertanto, improbabile che esso si formi entro le cellule, tanto più che queste presenterebbero reazione lievemente spostata verso l'alcalinità: soltanto allo sbocco dei tubi ghiandolari il secreto comincerebbe ad assumere reazione nettamente acida. Comunque, si tratta di argomento ancora discusso e perciò sembra legittimo concludere che il metabolismo e l'importanza del Cl nell'organismo vanno soprattutto indagati in rapporto ai cloruri e all'HCl gastrico.

Nell'organismo umano i principali cloruri sono quelli di *sodio* (NaCl) e di *potassio* (KCl). La quantità complessiva del primo si fa ascendere a ca. 200 g; quella del secondo è molto inferiore. Nel succo gastrico, nell'urina e nella saliva può trovarsi Cl in forma di *cloruro di ammonio* (NH_4Cl).

I cloruri rappresentano anche la principale forma di *eliminazione* del Cl dall'organismo. Questa si compie principalmente attraverso il rene e, in assai minor parte, per l'intestino e per la cute. La quantità di Cl eliminata con l'urina in 24 h da un uomo adulto si fa ascendere a 6-9 g.

La quantità di Cl eliminata quotidianamente è in rapporto, in gran parte, con quella assunta per via alimentare. Negli alimenti il Cl è rappresentato principalmente, almeno per l'uomo, da NaCl. La quantità di tale sostanza introdotta giornalmente con la dieta oscilla fra i 10-15 g. In linea generale la quantità di NaCl che l'uomo introduce con la comune alimentazione supera abbondantemente il fabbisogno quotidiano. Ritenzione di Cl si ha durante l'accrescimento, in periodi di ricostruzione (dopo digiuni più o meno spinti) e, comunque, dopo condizioni che abbiano portato ad un impoverimento di esso (vomiti, diarree, etc.).

Benché sotto molteplici aspetti le attività fisiologiche del Cl siano intimamente correlate con quelle del Na (si ricordi che, insieme, costituiscono i due più importanti componenti minerali dei liquidi extracellulari dell'organismo normale; [v. SODIO; IDRICO-MINERALE RICAMBIO]) certo è che a questo anione vanno ascritte alcune funzioni che sono peculiari di esso e di esso solo.

Abbiamo già fatto cenno alla sua importanza come principale anione del succo gastrico (v. sopra). Un altro importante ufficio dello ione Cl^- è connesso con il trasporto di CO_2 nel sangue (v. RESPIRAZIONE) in quanto il contenuto di bicarbonato nel plasma sanguigno è notevolmente esaltato per lo scambio col Cl plasmatico (*chloride shift*) che penetra negli eritrociti.

Inoltre lo ione Cl^- esercita una parte fondamentale nel mantenimento del normale equilibrio osmotico nei liquidi dell'organismo. A questo proposito va ricordato che esso rappresenta, nel plasma e negli altri liquidi extracellulari, ca. i 2/3 degli anioni totali.

La partecipazione del Cl^- alla regolazione dell'equilibrio acido-base (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO) deriva dal fatto che esso rappresenta la più importante quota degli «acidi» del plasma (106/168). In tale processo concorre col Na^+ che è la «base» prevalente.

Va ricordato qui l'impiego del Cl radioactivo, ^{36}Cl (v. ISOTOPI), per la misurazione del volume occupato dai fluidi extracellulari in determinati organi e negli organismi interi (*chlorine space*).

Per l'escrezione del Cl, v. RENE E BACINETTO; TEGUMENTARIO SISTEMA; SUDORE; per il ricambio, v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO; SURRENALI GHIANDOLE.

Farmacologia

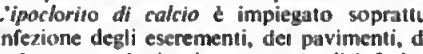
Se si tengono presenti l'alto potere ossidante del Cl e il fatto che esso entra con facilità in combinazione con i principali costituenti protoplasmatici e, soprattutto, con i protidi (i composti formati possono essere essi stessi molto attivi) si comprende che, se la concentrazione è sufficiente, il Cl può agire come energico *disinfettante* (v. ANTISETTICI E DISINFETTANTI). In realtà, se il Cl è anche impiegato come *decolorante* e come *deodorante* (v. DEODORANTI), in rapporto alla sua azione ossidante e distruttiva sulle sostanze organiche, è soprattutto il suo impiego come disinfettante che interessa sotto l'aspetto farmacologico.

Trattando qui del Cl si dirà, pertanto, di quei suoi composti inorganici e organici i quali, potendo liberare Cl, sono dotati delle azioni disinfettanti che sono proprie di questo elemento; non si dirà, invece, di quei composti nei quali l'azione disinfettante del Cl molecolare è del tutto assente e che, quindi, sotto l'aspetto farmacologico, dal Cl molecolare si staccano completamente (quali: l'ac. cloridrico [v. CLORIDRICO ACIDO], i cloruri, i clorati [v.], il cloroformio [v.], il cloralio [v.], etc.).

I composti di Cl più noti da tempo, più diffusi e meno costosi, impiegati per ottenere azione disinfettante dovuta a liberazione di Cl, sono i sali dell'ac. ipocloroso, quali l'*ipoclorito di calcio* e l'*ipoclorito di sodio*.

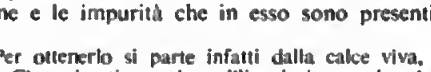
L'*ipoclorito di calcio* è impiegato soprattutto per la disinfezione degli escrementi, dei pavimenti, delle latrine, etc.; è stato anche impiegato per la disinfezione di ferite, ma questo uso è sconsigliabile perché esso devitalizza i tessuti e digerisce i coaguli sanguigni. L'ipoclorito di calcio del commercio non è puro, e viene comunemente chiamato *cloruro di calce*, termine improprio, ma che, sia pure inesattamente, ricorda il metodo di preparazione e le impurità che in esso sono presenti.

Per ottenerlo si parte infatti dalla calce viva, trattandola con Cl, e si ottiene, oltre all'ipoclorito, anche cloruro di Ca (rimane poi presente un eccesso di calce viva):



$$2Cl_2 + 2CaO \rightleftharpoons Ca(ClO)_2 + CaCl_2$$

Si presenta come una polvere biancastra, con odore caratteristico di Cl, sapore acre, incompletamente solubile in acqua. La presenza di cloruro di calcio rende questa polvere molto igroscopica. È bene conservarla in luogo asciutto e, possibilmente, al riparo dall'aria e dalla luce. Anche i più deboli acidi, per es. l'ac. carbonico, lo decompongono, quest'ultimo dando carbonato di Ca e anidride ipoclorosa, che poi si scinde in Cl e ossigeno:



$$2Ca(ClO)_2 + 2CO_2 \rightleftharpoons 2CaCO_3 + 2Cl_2O$$
$$2Cl_2O \rightleftharpoons 2Cl_2 + O_2$$

Nella pratica, per ottenere una liberazione di Cl e di ossigeno molto rapida, si aggiunge ac. cloridrico. Evidentemente la liberazione è tanto maggiore quanto più grande è la quantità di ipoclorito di Ca puro che il prodotto commerciale contiene. In generale si esige che, per azione dell'ac. cloridrico, 1 kg di cloruro di calce liberi non meno di 90 l di Cl.

L'*ipoclorito di sodio* (detto anche impropriamente *cloruro di soda*) si impiega prevalentemente su piaghe, ferite, superfici mucose, etc., a scopo antisettico; per la sua azione solvente sulla polpa dentaria è spesso usato per l'irrigazione dei canalicoli dentari. Per lungo tempo si

Digitized by Google

è usata una soluzione di ipoclorito di Na esattamente titolata (6,34 g di Cl per l) detta *soluzione di Labarraque*: questa soluzione madre era poi variamente diluita (dal 10 al 50‰) per collutori, gargarismi, irrigazioni vaginali, applicazioni su piaghe, ferite, etc. Però, a causa della forte alcalinità dovuta alla soda che, in rapporto al metodo di preparazione, rimane inevitabilmente presente, la soluzione di Labarraque è molto irritante. È stata pertanto sostituita dalla *soluziane*, o *liquido, di Dakin-Carrel* (v. DAKIN-CARREL, LIQUIDO DI), nella quale un titolo esatto di Cl (4,76 g‰) si accompagna a un'alcalinità più debole (e questo risultato è ottenuto per opportuna neutralizzazione e per tamponamento che fissa il pH intorno a 9). Le soluzioni di ipoclorito non sono esenti da inconvenienti: sono piuttosto instabili e devono pereiò essere preparate di fresco; sono irritanti per la cute; sciolgono i coaguli e interferiscono nella formazione della trombina ritardando il processo di coagulazione. Per tale motivo lo stesso Dakin, fin dall'epoca della I guerra mondiale, ha proposto di sostituirle con soluzioni di *cloramine*, composti organici nei quali il Cl è legato all'azoto come alogeno libero. Le cloramine hanno la favorevole proprietà di essere più stabili e meno irritanti degli ipocloriti. Benché lo ione cloraminico sia di per sé stesso attivo, l'efficacia disinfettante è principalmente dovuta alla proprietà delle cloramine di idrolizzarsi lentamente con liberazione di ac. ipocloroso. Rispetto a quella degli ipocloriti l'azione disinfettante è minore, ma più prolungata. Anche le cloramine sono inattivate dagli alcali, dal materiale organico e dalle basse temperature. I composti di questo gruppo più comunemente impiegati sono i seguenti.

Cloramina (N.R.: Clordima, Euclorina): è la toluen-*p*-solfoncloramide sodica, polvere bianca, cristallina, inodora, amara, che dà, con acqua, una soluzione stabile. Antisettico energico e poco irritante, si impiega a concentrazioni dell'1‰ nelle affezioni oculari, del 2‰ per le irrigazioni vaginali, del 5‰ nella disinfezione delle mani, del 10-15‰ per lavacri di piaghe settiche. Quest'ultima concentrazione può anche servire per disinfezione delle feci, degli oggetti, dei pavimenti. Alla concentrazione dello 0,2‰, e con lieve acidificazione, è stata impiegata per potabilizzare acque infette.

Dicloramina: è la toluen-*p*-solfondicloramide; contiene nella molecola 2 atomi di Cl invece di 1 come nel composto precedente. È poco solubile in acqua; si impiega – non frequentemente – in opportuna soluzione oleosa, in concentrazione del 2% per applicazioni naso-faringee, del 5% sulle ferite.

Clorazodina: è la N-N-dicloroazodicarbamidina; si presenta come aghi brillanti, gialli, con debole odore di Cl e sapore bruciante. Si impiega, soprattutto, per ottenere una soluzione allo 0,26% in triacetato di glicerina: ne risulta un liquido chiaro, giallo, oleoso. Si impiega per gli stessi scopi dei due composti precedentemente ricordati, avendo su essi il vantaggio che l'azione è meno antagonizzata dalla presenza di pus, siero o altro materiale organico.

Alazone: è l'ac. *p*-diclorosulfamidobenzoico. Polvere bianca, fortemente odorante di Cl, scarsamente solubile in acqua. A forte diluizione (1:200.000 – 1:500.000) è impiegato per rendere potabili acque inquinate: distrugge rapidamente il coli (*Escherichia coli*), il bacillo della febbre tifoide (*Salmonella typhi*), quello del colera (*Vibrio cholerae*), quello della dissenteria (*Shigella dysenteriae*), pure senza impartire sapore sgradevole all'acqua. Si impiega, per solito, in forma di compresse, ognuna delle quali ne contiene 4 mg : una compressa basta per 1 litro di acqua, che diviene potabile dopo ca. 30 min.

Tossicologia

Sotto l'aspetto tossicologico conviene distinguere il Cl dagli ipocloriti e tale distinzione è giustificata soprattutto dallo stato fisico diverso di queste sostanze.

Il Cl gassoso è stato uno dei gas impiegati fin dal 1915 a scopo bellico. Successivamente, tuttavia, sono stati usati altri aggressivi la cui molecola contiene Cl (yprite, etc.; v. AGGRESSIVI CHIMICI) molto più attivi. Oggi le *intossicaziani acute* da Cl gassoso si osservano soprattutto tra gli operai che lavorano nelle fabbriche di cloruro di calce. Chi ha pratica di tecnica chimica conosce per esperienza personale gli effetti del Cl: anche inalato in piccole quantità determina una intensa sensazione di dolore nelle prime vie respiratorie, seguita da tosse violenta e da starnuti. In generale questo quadro non è pericoloso, perché l'individuo si allontana subito da una causa che determina effetti così violenti e rapidi. Quando, tuttavia, l'inalazione avviene in grande quantità, si può avere brusca perdita dei sensi e arresto del cuore e del respiro, a causa o di fenomeni riflessi, o di edema acuto della glottide, o di grave compromissione della circolazione polmonare. I dati sperimentali dimostrano che una concentrazione di Cl dell'1% nell'aria può risultare inefficace per alcuni minuti, ma poi il respiro diviene profondo, convulso e si arresta. Si ha anche caduta di pressione. Tutti questi fenomeni scompaiono, però, quando il colpito è portato all'aria pura. Col 5% la morte è rapida e inevitabile. Anche concentrazioni dell'1‰ o dell'1/10.000 finiscono per dare gravi fenomeni tossici. Sembrano invece sopportabili senza gravi danni concentrazioni di 1/100.000.

La *terapia* di questi avvelenamenti acuti è molto semplice: si tratta di portare, il più rapidamente possibile, il colpito all'aria libera. Si può anche ricorrere agli analettici. Sono state suggerite le inalazioni di vapori ammoniacali per trasformare in cloruro di ammonio il Cl libero che si può trovare ancora nelle vie respiratorie; ma si tratta di pratica non applicabile con facilità e con precisione, e che può esporre a fenomeni irritativi da ammoniaca. È molto preferibile, quando sia possibile, ricorrere alle nebulizzazioni di iposolfito di sodio (tiosolfato di Na).

Oltre all'avvelenamento acuto si deve considerare una forma di *intossicaziane cranica* in chi è esposto abitualmente a vapori di Cl: si possono osservare rinite con anosmia, congiuntivite, bronchite, stomatite, gastrite cronica, anemia, diminuzione di peso, insonnia, cachessia.

Per quanto riguarda l'*avvelenamento da ipoclariti*, esso era abbastanza frequente soprattutto nelle classi povere e a scopo suicida: veniva ingerita la cosiddetta *varechina* o candeggina, chiamata anche «acqua da bucato», che è una soluzione diluita di ipoclorito sodico, resa fortemente alcalina per l'aggiunta di carbonato sodico. È evidente che in questo caso ci si trova di fronte a un avvelenamento da Cl e, contemporaneamente, da alcali. Si hanno causticazione delle labbra e del cavo orale, vomito, diarrea, dolori addominali, salivazione, bradicardia, ipotermia. Residuano talvolta pericolose stenosi esofagee. La terapia migliore può essere fatta con iposolfito sodico (tiosolfato di Na), che trasforma il Cl in cloruro, e con acidi molto deboli che neutralizzano gli alcali. Per es., si potrà dare ac. acetico (aceto da cucina molto diluito), o, meglio, una soluzione satura di ac. carbonico, per es.: acqua di selz, o acque effervescenti artificiali. Così operando è inutile praticare la lavatura gastrica (che può essere pericolosa dato lo stato irritativo o anche di causticazione dello stomaco); infatti, i prodotti che si formano per azione dell'iposolfito e degli acidi deboli possono anche rimanere nell'organismo perché non sono tossici.

Per l'avvelenamento acuto da Cl e da ipocloriti, v. anche: AVVELENAMENTI.

Digitized by Google

Bibliografia
Dérobert L., *Intoxications et maladies professionnelles*, 1954, Flammarion, Paris, p. 63.
Di Palma J. R., *Trattato di farmacologia medica*, 1971, Piccin, Padova, p. 1436.
Fairhall L. T., *Industrial Toxicology*, 1957, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 35.
Fruton J. S., *General Biochemistry*, 1958, 2 ed., Wiley, New York, p. 909.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York, p. 1004.
Medicamenta, I, 1964, 6 ed., Cooperativa Farmaceutica, Milano, p. 3040.
Meneghetti E., *Farmacologia*, 1958, 9 ed., Cedam, Padova, p. 164.
Sollmann T., *A Manual of Pharmacology*, 1957, 8 ed., Saunders, Philadelphia, p. 188.
Tables scientifiques, documenta Geigy, 1963, 6 ed., Geigy, Basel, p. 530.
West E. S., *Textbook of Biophysical Chemistry*, 1963, 3 ed., McMillan, New York, p. 234.

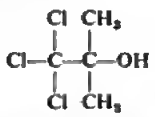
EGIDIO MENEGHETTI E TITO BERTI

CLOROBUTANOLO

Sin.: acetoncloroformio; alcol triclorobutilico terziario; 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanolo (N.R.: Cloretone). - F. *chlorobutanol*. - I. *chlorobutanol*. - T. *Chlorobutanol*. - S. *clorobutanol*.

Derivato triclorato dell'alcol butilico terziario. È anche detto acetoncloroformio, perché, per la sua preparazione, s'impiegano l'acetone e il cloroformio.

Corrisponde alla formula:



Può essere anidro, oppure può contenere 1/2 molecola di acqua di cristallizzazione. Cristalli bianchi o incolori, di odore caratteristico che ricorda quello della canfora. Molto solubile in alcol (1 g : 1 ml); solubile in glicerina (1 g : 10 ml), meno solubile in acqua (1 g : 125 ml). È rapidamente alterato dagli alcali.

Nel clorobutanolo trova ancor una volta conferma la regola secondo la quale l'introduzione di alogeni in composti della serie alifatica determina aumento dell'azione anestetica generale; infatti il c. è un *anestetico* e un *ipnotico* assai più attivo dell'alcol butilico. Inoltre possiede azione anestetica locale e azione antisettica. Il c. viene utilmente impiegato negli animali da esperimento e soprattutto nel cane: la dose di 0,2 g/kg è sciolta nella minor quantità possibile di alcol ed è somministrata per mezzo di sonda gastrica. Dopo 15-20 min si ha anestesia che dura parecchie ore e permette, dunque, interventi operatori prolungati.

Per quanto riguarda l'*azione ipnotica*, essa può essere paragonata a quella del cloralio (v.) rispetto al quale il c. è più tossico; la dose ipnotica varia tra 0,3 g e 1,2 g. Oggi il c. non è più usato come ipnotico, mentre in soluzione alcolica trova impiego per applicazioni locali come antiodontalgico, oppure unito a olio essenziale di garofano per il trattamento della polpa dentaria scoperta (per es.: c. 2,5 g, olio essenziale di garofano 10 g).

Per quanto riguarda l'*azione antisettica* — che è ca. 15 volte maggiore di quella dell'ac. borico — il c. è frequentemente usato per conservare sterile un largo numero di soluzioni per iniezione (adrenalina, preparati ipofisari, etc.). È evidente che in questi casi l'azione anestetica locale si aggiunge vantaggiosamente all'azione antisettica, determinando una migliore tolleranza delle soluzioni nella sede dell'iniezione.

Bibliografia
Hoover J. E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1970, 14 ed., Mack, Easton.

EGIDIO MENEGHETTI *

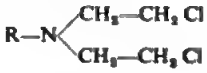
CLOROETILAMINE

F. *chloréthylamines*. - I. *chloroethylamines*. - T. *Chloraethylamine*. - S. *cloretilaminas*.

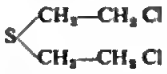
Definizione e proprietà chimiche

Le cloroetilamine sono composti organici che si possono considerare come derivati dall'ammoniaca (NH_3) per sostituzione di uno o più atomi di H con altrettanti radicali cloroetilici ($—CH_2—CH_2Cl$). Si distinguono le α-cloroetilamine, quando il gruppo cloroetilico sostituente è quello α-cloroetilico ($—CHCl—CH_3$), e le β-cloroetilamine, quando il gruppo sostituente è quello β-cloroetilico ($—CH_2—CH_2Cl$).

Le c. che interessano dal punto di vista biologico sono le β-*cloroetilamine* e in particolare le *bis*-(β-*cloroetil*)*amine*, corrispondenti alla formula generale:



Esse si possono considerare come gli analoghi azotati dell'yprite:



e per questo vengono anche chiamate *azotoipriti* o ypriti azotate (v. AGGRESSIVI CHIMICI). Il radicale R— legato all'atomo di azoto è costituito da un gruppo *olchilico* (cloroetilalchilamine o cloroetilamine alifatiche) o da un gruppo *arilico* (cloroetilarilamine o cloroetilamine aromatiche); in particolare esso può essere costituito anche da un altro gruppo cloroetilico come nella tris-(β-cloroetil)-amina.

Tra i derivati alifatici bisogna ricordare in particolare la metil-bis(β-cloroetil) amina (mecloretamina) (I) e il suo ossido derivato (Nitromin®) (II).

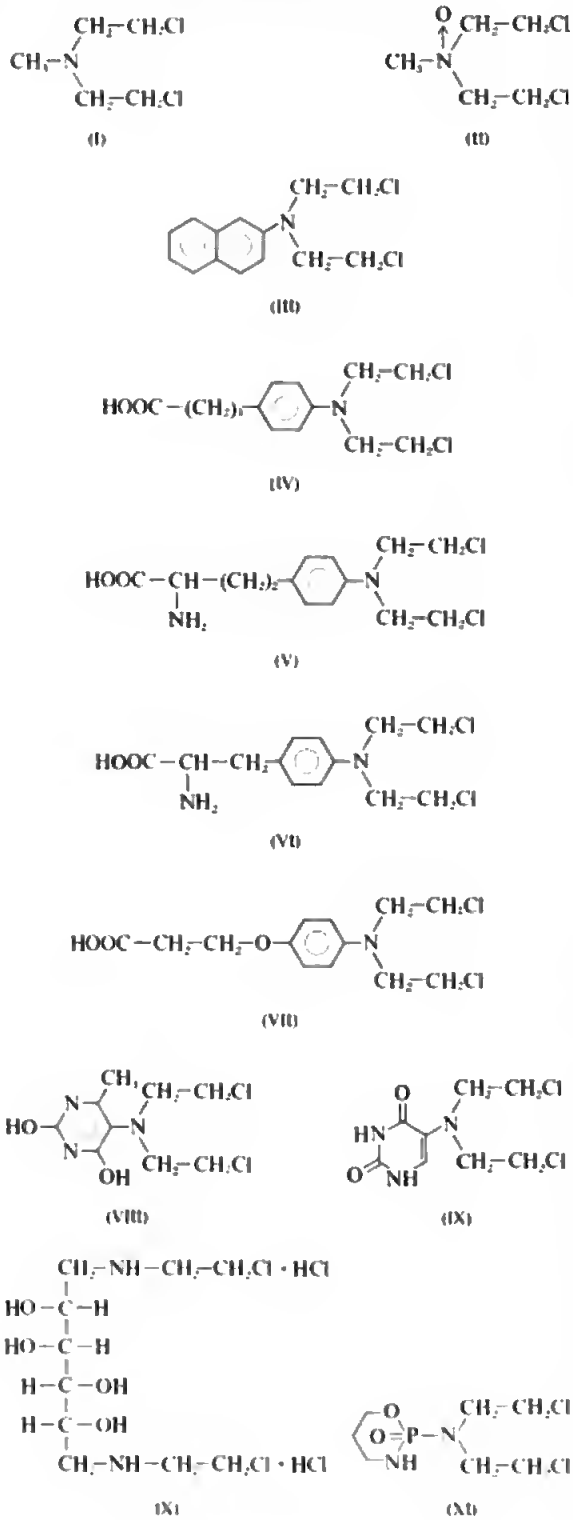
Fra le azotoipriti aromatiche i composti più importanti dal punto di vista pratico sono: la N-N-di-(2-cloroetil)-betanaftilamina (R 48; cloronaftina) (III); l'ac.-*p*-bis (β-cloroetil)aminofenilbutirrico (CB 1348; clorambucil) (IV) posto in commercio nei paesi anglosassoni con il nome di Leukeran® e in Italia con il nome di Amboclorin®; l'amino-clorambucil (CB 1385) (V); la *p*-bis (β-cloroetil) aminofenilalanina (VI) della quale sono state preparate la *forma racemica* denominata *sarcolisina* (in Italia in commercio sotto il nome di Sarcoclorin®), la *forma levogira* denominata *melphalan* e la *forma destrogira* denominata *medphalan*; l'ac. *p*-bis (β-cloroetil)amino fenossipropionico (CB 1364) (VII); il 5-bis (β-cloroetil)-amino-6-metiluracile (Dopan®) (VIII); il 5-bis (β-cloroetil) amino uracile (uracilmostarda) (IX) e l'1,6-bis (β-cloroetil)amino-1,6-di-deossi-D-mannitolo (mannitolmostarda, Degranol®) (X).

Un gruppo particolare di derivati delle azotoipriti sono i derivati ciclofosfamidici. Il composto più importante di questa serie è la ciclofosfamide (Citoxan®, Endoxan®) (XI) che è l'estere ciclico della metil-bis (β-cloroetil)amina.

La sintesi dei derivati ciclofosfamidici delle azotoipriti è stata fatta nell'intento di ottenere composti inizialmente inattivi i quali vengono attivati a livello cellulare in seguito ad un processo di scissione enzimatica.

Digitized by Google

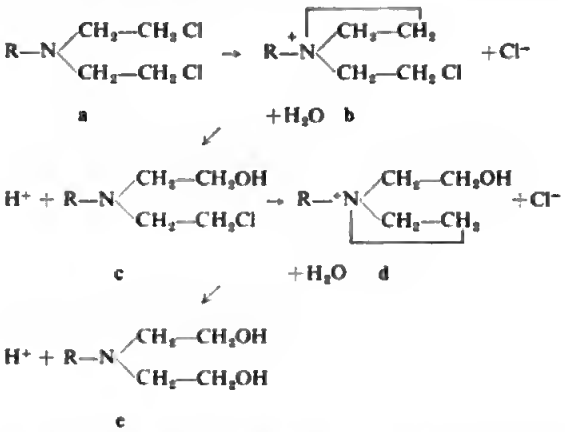
TAB. I. FORMULE DI STRUTTURA DELLE CLOROETILAMINE USATE IN TERAPIA



La ciclofosfamide, ad es., come tale è un composto inattivo; nelle cellule la sostanza verrebbe scissa dalle fosfamidasi, che rompono il gruppo ciclico a livello del legame fosforo-azoto liberando il gruppo attivo azotoipritico. La ciclofosfamide, in particolare, è stata preparata in base al concetto che, essendo i tessuti neoplastici ricchi di fosfamidasi, una maggiore quantità di azotoiprite potrebbe essere liberata a livello delle cellule neoplastiche rispetto alle cellule normali.

Le c. hanno una notevole importanza biologica e pratica come *sostanze antimitotiche*, *mutagene* e *antiblastiche*; esse sono capaci di svolgere un'azione terapeutica in alcune neoplasie (linfomi e alcuni tumori solidi) determinando remissioni di una certa entità.

Sotto molti aspetti il comportamento delle c. è simile a quello delle ypriti. Come queste, esse hanno la capacità di formare, in un solvente polare, per un processo di ciclizzazione intramolecolare, un catione ciclico con liberazione di Cl^-; mentre, però, tale fenomeno, per le ypriti, è indipendente dalla concentrazione idrogenionica del mezzo, per le c. esso è ostacolato dall'ambiente acido. Il complesso delle reazioni cui vanno incontro le c. in soluzione acquosa si può schematizzare nella seguente maniera:



Il primo stadio, come si vede, consiste in una cielizzazione interna che porta alla formazione del cloridrato quaternario di etilenimonio (b). In un secondo stadio si formano i composti mono- e diossiderivati (c; d; e).

Il catione ciclico etilenimonio è altamente reattivo: oltre che con l'acqua, reagisce con un grande numero di anioni organici e inorganici.

Le c. appartengono al gruppo dei cosiddetti agenti alchilanti. Sotto questa denominazione vengono riuniti vari gruppi di composti chimicamente differenti, i quali hanno in comune la proprietà di alchilare gruppi funzionali di elevata importanza biologica quali aminogruppi, gruppi carbossilici, fosforici, etc. (v. ALCHILANTI AGENTI). Per quanto riguarda gli effetti citotossici, *in vivo* riveste particolare importanza l'alchilazione degli acidi nucleici e soprattutto del DNA. Molto suscettibili ai processi di alchilazione sono le basi puriniche e pirimidiniche e in particolare l'N-7 della guanina, che viene trasformata in 7-alchilguanina.

Per quanto riguarda la reattività chimica, gli agenti alchilanti si possono distinguere in *monofunzionali* e *polifunzionali*. I primi hanno un solo gruppo alchilante, i secondi più gruppi reattivi alchilanti. I composti bi- o polifunzionali, come la maggior parte delle c., possono reagire con reattori indipendenti situati sullo stesso filamento o

Digitized by Google

su filamenti adiacenti di DNA formando dei ponti stabili tra le catene del DNA (*cross-linkage*). Il danno cellulare si verifica probabilmente anche per l'alchilazione di altri gruppi funzionali dei costituenti cellulari, in particolare le proteine.

Effetti biologici

L'azione biologica più importante delle ypriti e delle azotoipriti è quella inibente sui processi di proliferazione cellulare. È stato dimostrato, sia *in vitro* che *in vivo*, che queste sostanze provocano nei tessuti attivamente proliferanti rallentamento o arresto dell'accrescimento, diminuzione o scomparsa dell'attività mitotica, alterazioni della mitosi simili a quelle che si osservano per effetto dei raggi röntgen e, a concentrazioni maggiori, gravi processi degenerativi cellulari.

Le c. costituiscono un'importante classe di agenti mutageni. Fin dal 1942 Auerbach e Robson ottennero con l'yprite la comparsa di mutazioni letali in *Drosophila melanogaster*, ma questi risultati, a causa del segreto di guerra, furono pubblicati soltanto nel 1946. Successivamente Auerbach e Robson dimostrarono che anche le azotoipriti possiedono una notevole attività mutagena. Dopo i lavori iniziali della Auerbach, molti altri AA. hanno dimostrato l'azione mutagena delle c. sia alifatiche che aromatiche (Horowitz, 1946; Cavalli e Visconti di Modrone, 1948-49; Bird, 1950; Bird e Fahmy, 1951; Burdette, 1952; Cardinali e Morpurgo, 1954).

Secondo Goldacre, Loveless e Ross (1949) gli effetti biologici delle c. dipendono da una combinazione chimica della sostanza con i costituenti della fibra cromosomica; essi attribuiscono una grande importanza alla presenza dei due gruppi cloroetilici, i quali permetterebbero alle molecole dell'azotoiprite di reagire con due recettori indipendenti, situati sulla stessa fibra cromosomica o su due fibre contigue (*cross-linkage*). Vari ricercatori (Auerbach e Moser, 1950; Stevens e Mylroie, 1950; Jensen, Kirk e Westergaard, 1950; Cardinali, 1963) hanno però dimostrato che anche i composti azotoipritici contenenti un solo gruppo cloroetilico e i derivati etileniminici contenenti un solo gruppo funzionale hanno pronunciata attività mutagena.

Oltre agli effetti inibitori sull'accrescimento, citotossici e mutageni, le sostanze ipritiche hanno la proprietà di modificare il metabolismo cellulare e di interferire in alcuni processi enzimatici.

Già nel 1935 Jany e Selley, studiando l'azione dell'yprite sul metabolismo di *Escherichia coli*, del tessuto normale renale e del carcinoma di Ehrlich, avevano osservato che il metabolismo era modificato nel senso aerobio e che i processi glicolitici erano inibiti. Nel 1936 Beremblum, Kendall e Orr dimostrarono che l'yprite, aggiunta *in vitro* a tessuti cancerosi, riduce il consumo di O_2 e inibisce la glicolisi aerobia e anaerobia.

Anche le azotoipriti possiedono una notevole azione inibente sui processi di glicolisi (Caselli, 1950; Caputo, 1951; Cardinali, 1953).

È stato prospettato che l'inibizione della glicolisi causata dall'yprite e suoi derivati possa dipendere dall'inattivazione dell'*esochinasi* (Needham, Dixon e Van Heyningen, 1941), ossia dell'enzima che catalizza l'iniziale fosforilazione del glicoso. Van Heyningen (1941), studiando l'azione dell'yprite su una lunga serie di enzimi, ha stabilito che non trattasi certamente di un veleno enzimatico generale, in quanto la maggior parte degli enzimi non è inibita dall'yprite. La esochinasi è tuttavia nettamente inibita *in vitro* e così anche il sistema della piruvicossidasi ottenuto da *E. coli* (Dixon e Needham, 1941). Pertanto l'azione inibente l'attività enzimatica è estesa ad altri enzimi trasportatori di fosforo, appartenenti allo stesso gruppo dell'esochinasi e denominati *fosfochinasi* (Dixon e Needham, 1946). Inibizione enzimatica è stata dimostrata anche a carico della pepsina (Northrop, 1942); di una peptidasi (Bergman, 1942); di una proteinasi (Peters, 1945); della colinesterasi (Thompson, 1947). La maggior parte delle proteasi sono però insensibili all'azione dell'yprite.

In base a queste ricerche è stata prospettata l'ipotesi che gli effetti biologici delle c. possano dipendere dalla capacità che esse hanno di interferire in alcuni processi enzimatici; è stato però dimostrato che si possono ottenere alterazioni dell'attività mitotica cellulare con concentrazioni di yprite che non modificano i processi enzimatici.

Vari AA. (Boyland, 1949; Horning, 1949; Haddow, Horning e Koller, 1950; Heston, 1950; Griffin e coll., 1951) hanno dimostrato che le c. hanno attività cancerogena. Haddow e coll. hanno ottenuto con esse la formazione di tumori che si sono potuti trapiantare in serie con successo. Boyland (1949) ha dimostrato che nei topi sottoposti a trattamento azotoipritico la comparsa di tumori è molto lenta, e si verifica nella maggior parte degli animali sopravvissuti oltre l'anno: questo indicherebbe che le azotoipriti hanno, oltre all'azione inibente la proliferazione cellulare, anche una debole azione cocancerogena.

Farmacologia

Le c. hanno una spiccata elettività di azione per i tessuti più attivamente proliferanti: in particolare per il midollo osseo, i tessuti linfatici e la mucosa gastrointestinale.

L'azione sul *midollo osseo* si manifesta con granulocitopenia, trombocitopenia, caduta dei reticolociti, diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina. L'entità della risposta è in rapporto alla dose somministrata. Gravi danni midollari si possono ottenere con dosi subletali. Talora anche il comune dosaggio terapeutico può provocare gravi depressioni della funzione midollare. Le lesioni anatomopatologiche consistono in fenomeni di rigonfiamento cellulare, vacuolizzazione, citolisi e inibizione dell'attività mitotica, che conduce ad ipoplasia midollare e a completa aplasia quando siano somministrate dosi elevate. Alle comuni dosi terapeutiche le c. agiscono intensamente sulle cellule granuloblastiche inibendone l'attività proliferativa, mentre scarsa è l'azione sulle cellule eritroblastiche (Kindred, 1949; Storti e coll., 1949).

Gli effetti delle azoipriti sull'*apparato gastrointestinale* si manifestano con nausea, vomito, diarrea. Dal punto di vista istopatologico le lesioni consistono in vacuolizzazione e rigonfiamento delle cellule epiteliali ed eventualmente necrosi.

A carico del *tessuto linfatico* si osservano fenomeni di frammentazione cellulare nei centri germinativi dei linfonodi e nella regione corticale del timo, che conducono a un'intensa e persistente atrofia linfatica e a conseguente diminuzione dei linfociti circolanti.

Lesioni cellulari degenerative si possono osservare anche a carico del testicolo, delle cellule basofile dell'ipofisi, delle cellule epatiche e renali.

Per quanto riguarda la ciclofosfamide va segnalato che, oltre agli effetti tossici comuni a tutti i composti azotoipritici, questo derivato provoca con particolare frequenza alopecia e inoltre può determinare la comparsa di gravi cistiti emorragiche. La ciclofosfamide si distingue dalle altre c. per una scarsa tossicità a carico delle piastrine.

Indicazioni terapeutiche

I primi risultati sull'azione terapeutica delle c. risalgono al 1946 (Gilman e Philips, Rhoads, Goodman e coll.).

Per le esperienze cliniche furono adoperati i cloridrati

Digitized by Google

di alcune c. e in particolare la tris-(β-cloroetil)amina e la metil-bis(β-cloroetil)amina che, essendo solubili nell'acqua e assai meno vescicatorie dell'yprite, poterono essere iniettate per via endovenosa.

Le osservazioni iniziali riguardarono principalmente casi di morbo di Hodgkin, di linfosarcoma e di leucemia. Gli effetti più favorevoli furono osservati nel morbo di Hodgkin; meno buoni furono quelli ottenuti nel linfosarcoma, e scarsi o nulli quelli nelle leucemie.

La preparazione dei vari derivati cloroetilaminici realizzata negli ultimi 15 anni ha permesso di selezionare un certo numero di composti con indicazioni preferenziali per alcune neoplasie. La mecloretamina è indicata soprattutto nel trattamento dei linfomi e in particolare del morbo di Hodgkin; al momento attuale essa fa parte di uno degli schemi più importanti di polichemioterapia del morbo di Hodgkin (v. LINFOMI).

Il clorambucil è indicato principalmente nel trattamento della leucemia linfatica cronica (v. LEUCEMIE); altre indicazioni sono rappresentate dal linfosarcoma, dal morbo di Hodgkin e dai tumori delle ovaie.

Per quanto riguarda le sarcolisine, l'indicazione principale è rappresentata dal mieloma multiplo. Gli AA. anglosassoni preferiscono in genere il prodotto levogiro (melphalan) mentre in U.R.S.S. è stato ampiamente impiegato il prodotto racemico (Sarcoclorin®). Altre indicazioni delle sarcolisine sono rappresentate dal seminoma, dal sarcoma di Ewing e dal melanoma (per perfusione regionale). L'uracilmostarda è attiva nella leucemia linfatica cronica, nel linfosarcoma e nel morbo di Hodgkin.

La ciclofosfamide è il derivato che forse ha un più largo numero di indicazioni; sia da sola che in associazione essa viene impiegata in varie forme di tumori solidi e di linfomi e persino in certi trattamenti combinati delle leucemie acute. Per i dettagli relativi alla posologia e alle modalità di impiego si rinvia alle voci relative alle malattie neoplastiche citate.

Bibliografia

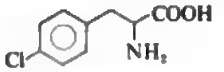
Auerbach C., Moser H., *Nature*, 1950, **166**, 1019.
Cardinali G., *Gli antimitotici nella chemioterapia delle emoblastosi*, in Baserga A., *Attualità in ematologia*, 1955, Abruzzini, Roma, p. 473, *bibl.*
Cline M. J., *Cancer Chemotherapy*, 1971, Saunders, Philadelphia, *bibl.*
Gitman A., Philips F. S., *Science*, 1946, **103**, 409.
Haddow A., *Brit. Med. Bull.*, 1947, **4**, 417, *bibl.*
Heston W. E., *Cancer Res.*, 1950, **10**, 224.
Jensen K. A., Kirk J., Westergaard M., *Nature*, 1950, **166**, 1080.
Larianov L. F., *Cancer Chemotherapy*, 1965, Pergamon, *bibl.*
Matthews W. B., *Lancet*, 1950, **258**, 896.
Muntoni S., *Chemioterapia antitumorale*, 1970, Tamburini, Milano, *bibl.*
Stevens C. M., Mylroie A., *Nature*, 1950, **166**, 1019.
Warwich G. P., *Cancer Res.*, 1963, **23**, 1315, *bibl.*
Wheeler G. P., *Cancer Res.*, 1962, **22**, 651, *bibl.*

GIUSEPPE CARDINALI

p-CLOROFENILALANINA E ANALOGHI

F. *p-chlorophénylalanine.* - I. *p-chlorophenilalanine.* - T. *p-Chlorophenylalanin.* - S. *p-clorofenilalanina.*

La *p*-clorofenilalanina è un aminoacido clorurato che, somministrato a varie specie animali, provoca una diminuzione del contenuto cerebrale di 5-idrossitriptamina (serotonina) senza alterare il contenuto di catecolamine.



p-clorofenilalanina

Numerosi dati sperimentali indicano che la serotonina possiede, oltre a varie azioni periferiche, un ruolo di neurotrasmettitore a livello del S.N.C. A questa conclusione si è giunti grazie ai risultati di studi condotti nell'animale con tecniche fisiologiche e farmacologiche. In particolare, una prova indiretta dell'azione centrale della serotonina è venuta dall'osservazione che farmaci a struttura chimica vicina, come LSD e psilocibina, e farmaci che ne modificano il contenuto cerebrale, come la reserpina e gli inibitori delle monoaminossidasi, possiedono una serie di effetti centrali. D'altra parte, queste sostanze non interferiscono solo nel metabolismo della serotonina, ma alterano anche quello delle catecolamine, dopamina e noradrenalina. La *p*-c. e i prodotti analoghi hanno fornito un mezzo di studio specifico dell'azione centrale della serotonina, grazie alla loro capacità di provocare una diminuzione selettiva del contenuto cerebrale dell'amina, senza alterare quello delle catecolamine.

Effetti biochimici

Nel ratto, la somministrazione di una singola dose di *p*-c., 316 mg/kg intraperitoneo, provoca la riduzione del contenuto cerebrale di 5-idrossitriptamina del 90% ca. rispetto ai valori di controllo. Nel sangue, nella milza e nel colon la serotonina è ridotta del 50-60%. La deplezione avviene progressivamente ed è massima 3 giorni dopo la somministrazione del farmaco. Il contenuto di serotonina riassume valori normali solo dopo 10-12 giorni. Parallelamente alla deplezione di serotonina, si osserva una diminuzione del contenuto cerebrale dell'ac. 5-idrossindolacetico, il principale metabolita dell'amina. Il contenuto di catecolamine (noradrenatina e dopamina) è solo leggermente diminuito (10-20%). Anche nel cane e nella scimmia, la *p*-c. causa un'intensa diminuzione della serotonina e dell'ac. 5-idrossindolacetico. Il topo si è dimostrato, invece, resistente all'effetto del farmaco; per ottenere una deplezione del 75% della serotonina cerebrale occorrono 3 dosi di 316 mg/kg intraperitoneo.

La serotonina si forma per idrossilazione del triptofano a 5-idrossitriptofano, che viene successivamente decarbossilato (fig. 1). La prima reazione è catalizzata dalla triptofanoidrossilasi e richiede ossigeno, un agente riducente (2-mercaptoetanolo) e la 6,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidropterina ($DMPH_4$) come coenzima. La *p*-c. inibisce,

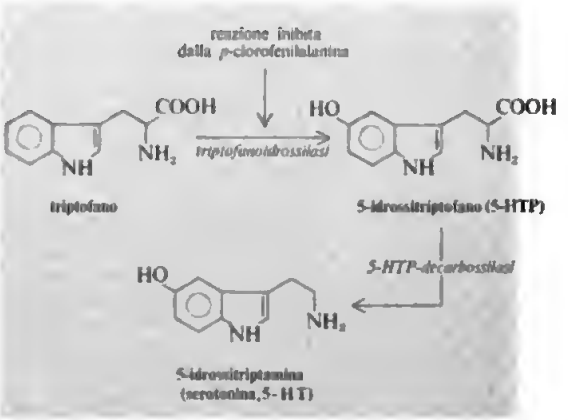


Fig. 1. Schema della sintesi della serotonina. La *p*-c. interferisce nella sintesi dell'amina, bloccando l'attività della triptofanoidrossilasi.

Digitized by Google

in vitro ed *in vivo*, l'attività della triptofanoidrossilasi epatica e cerebrale. *In vitro*, l'inibizione è reversibile in presenza di un eccesso di $DMPH_4$. *In vivo*, nel ratto, dopo somministrazione di 316 mg/kg intraperitoneo di *p*-c., si ottiene una progressiva diminuzione dell'attività dell'enzima, che raggiunge il massimo (10-20%) dopo 2-3 giorni. Il blocco che si osserva *in vivo* non è antagonizzato da un eccesso di coenzima. Un effetto analogo è stato dimostrato nella scimmia, mentre nel topo l'inibizione dell'enzima è minore e si ottiene solo con dosi molto più elevate. Il farmaco non influenza, nelle varie specie animali, l'attività della 5-idrossitriptofandecarbossilasi. Si pensa, quindi, che la deplezione di serotonina sia legata all'inibizione della sua sintesi a livello del passaggio da triptofano a 5-idrossitriptofano. Alcuni dati confermano questa ipotesi in modo indiretto. Vi è, infatti, un parallelismo nel decorso temporale della deplezione di serotonina e dell'inibizione della triptofanoidrossilasi. La *p*-c. previene, inoltre, l'aumento di serotonina cerebrale, che segue il trattamento con triptofano, ma non quello successivo alla somministrazione di 5-idrossitriptofano.

Il lento declino del contenuto di serotonina cerebrale, in contrasto col rapido metabolismo di questa amina, e l'osservazione che la concentrazione cerebrale di *p*-c. è molto bassa al momento della massima deplezione, hanno fatto supporre che la *p*-c. non agisca di per sé, ma debba essere prima metabolizzata ad un prodotto attivo. Tra i vari metaboliti del farmaco studiati, l'ac. *p*-clorofenilpiruvico sembra essere quello attivo; possiede, infatti, la stessa proprietà della *p*-c. di diminuire sensibilmente il contenuto cerebrale di serotonina e di inibire la triptofanoidrossilasi.

La *p*-c. inibisce, infine, la fenilalaninidrossilasi epatica, enzima che catalizza la trasformazione da fenilalanina a tirosina; nel ratto l'attività dell'enzima è ridotta del 90% 3 giorni dopo il trattamento con 316 mg/kg intraperitoneo del farmaco.

Effetti farmacologici

Pur provocando una quasi completa deplezione tessutale di serotonina, la *p*-c. non causa grossolane alterazioni funzionali negli animali trattati. Il ratto, al massimo dell'effetto del farmaco, presenta una maggiore irritabilità; in gruppi di animali adulti di sesso maschile si osserva un aumento dell'attività sessuale con tentativi di accoppiamento omosessuale. Questo effetto è abolito dal trattamento con 5-idrossitriptofano. Nel gatto si ha un quadro analogo con ipersessualità e aggressività; si è notata, inoltre, un'alterazione del comportamento con irrequietezza e atteggiamenti di paura o di rabbia non legati a stimoli esterni. Anche in questo animale la somministrazione di 5-idrossitriptofano abolisce per alcune ore gli effetti della *p*-c. Nel cane il trattamento prolungato a dosi di 100 mg/kg *per os* causa atassia e tremori.

Il farmaco non modifica il comportamento condizionato nel ratto. L'unico effetto notato è la facilitazione dell'apprendimento in un test di evitamento (Tenen, 1967), che tuttavia sembra legata ad un'aumentata sensibilità al dolore. La *p*-c. antagonizza, in modo marcato, l'azione analgesica della morfina e degli analgesici morfinosimili. Quest'ultima azione è analoga a quella posseduta dalla reserpina e da farmaci reserpinosimili, che diminuiscono il contenuto cerebrale di serotonina pur attraverso un diverso meccanismo. La *p*-c. abbassa, inoltre, la soglia convulsiva all'elettrosbock nel ratto. Il farmaco, d'altra parte, non modifica la risposta degli animali da laboratorio ad alcuni farmaci, i cui effetti si pensa siano legati al ruolo di neurotrasmettitore posseduto dalla serotonina. In particolare, il trattamento con *p*-c. non previene l'ipotermia, la ptosi palpebrale e la catatonia prodotte dalla reserpina nel ratto.

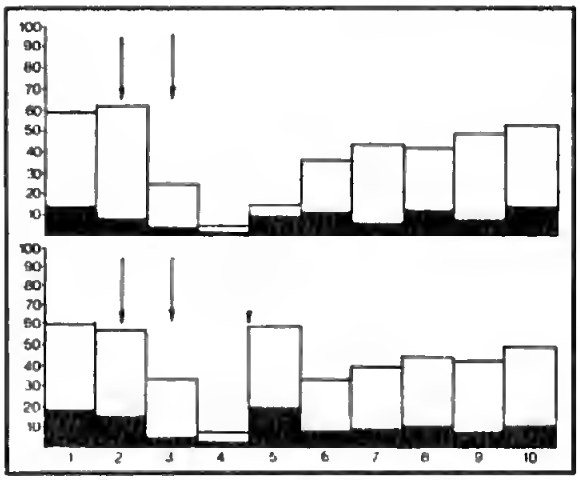


Fig. 2. Effetti della *p*-c. sul sonno del gatto. Diagramma superiore: sulle ordinate sono riportate le percentuali dei diversi stati di sonno in 24 ore (colonna bianca: sonno sincronizzato; colonna scura: sonno paradosso). Sulle ascisse il tempo in giorni. La somministrazione di due dosi di 400 mg/kg i. p. di *p*-c. (frecce) provoca uno stato di quasi completa insonnia, seguito da un lento ritorno a livelli normali di sonno. Diagramma inferiore: in un altro animale, il trattamento con 5-idrossitriptofano 20 mg/kg i. p. (freccia tratteggiata), al momento del massimo dell'effetto della *p*-c., causa un pronto ritorno del sonno. (*Da Jouvet, 1968*).

Uno dei più caratteristici effetti della *p*-c. nell'animale è l'alterazione del ciclo sonno-veglia. Nel gatto Delorme e coll. (1966) hanno osservato che la somministrazione di 400 mg/kg intraperitoneo del farmaco, in una singola dose o in due dosi successive, provoca dopo una latenza di 24-30 h una progressiva diminuzione dei periodi di sonno. La riduzione riguarda sia il sonno «sincronizzato» sia il cosiddetto sonno «paradosso» o sonno «desincronizzato». Solo 8-10 giorni dopo il trattamento il ciclo sonno-veglia dell'animale si regolarizza. La somministrazione di 5-idrossitriptofano, al culmine dell'effetto della *p*-c., provoca un quasi immediato ritorno del sonno (fig. 2). Questo dato e l'osservazione che il decorso dell'alterazione del sonno segue abbastanza fedelmente quello della deplezione cerebrale di serotonina suggeriscono che questa amina svolga un ruolo importante nei meccanismi che regolano il ciclo sonno-veglia.

La capacità della *p*-c. di inibire *in vivo*, nel ratto, la fenilalaninidrossilasi epatica ne ha fatto proporre l'utilizzazione per produrre un quadro sperimentale analogo alla oligofrenia fenilpiruvica dell'uomo. Questa malattia metabolica è legata ad un difetto congenito della fenilalaninidrossilasi; ne conseguono un aumento della fenilalanina ematica, con concentrazioni normali o diminuite della tirosina, ed un'aumentata produzione di metaboliti abnormi della fenilalanina, quali l'ac. fenilpiruvico. Ratti, trattati con 400 mg/kg intraperitoneo di *p*-c., presentano alterazioni biochimiche sovrapponibili a quelle della fenilchetonuria umana, con un elevato rapporto fenilalanina/tirosina nel sangue. Il farmaco può, quindi, fornire un mezzo più efficace di quelli finora usati (diete contenenti tassi elevati di fenilalanina) per approfondire lo studio della fenilchetonuria e, in particolare, i rapporti tra alterazioni metaboliche e deficit intellettivo.

Digitized by Google

Studi clinici

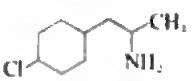
Cremata e Koe (1966) hanno studiato l'effetto della *p*-c. in volontari sani. La sostanza, somministrata per via orale in dosi crescenti fino a 3 g al giorno, provoca una progressiva diminuzione della concentrazione ematica di serotonina, che raggiunge il massimo (60% rispetto ai valori di controllo) dopo 8-9 settimane di trattamento continuo. Contemporaneamente si osserva una diminuzione del 10-50% dell'escrezione urinaria di ac. 5-idrossindolacetico. I sintomi osservati consistono in astenia, nausea, cefalea, stipsi, parestesie diffuse, disturbi dell'equilibrio e della vista. Tutti questi sintomi sono lievi, compaiono dopo le dosi più elevate e regrediscono prontamente alla sospensione del farmaco. Non si sono osservate alterazioni neurologiche, ematologiche ed epatiche.

Engelman e coll. (1967) hanno trattato con *p*-c. 5 pazienti affetti da carcinoide intestinale. Il farmaco è stato somministrato per via orale fino ad una dose massima di 4 g al giorno, per periodi superiori ai 50 giorni. Il trattamento ha provocato una notevole diminuzione dell'escrezione urinaria di ac. 5-idrossindolacetico (fino all'80% per le dosi maggiori). Clinicamente si è avuto un netto miglioramento della sintomatologia gastrointestinale, mentre scarsamente influenzata è la caratteristica *flush-syndrome* di questi pazienti. Alle dosi maggiori si è osservato un aumento dei livelli plasmatici di fenilalanina fino ad 8-9 volte quelli di controllo, mentre il livello di tirosina restava immodificato. In 3 dei 5 pazienti sono comparsi effetti collaterali indesiderati: atassia e alterazioni psichiche consistenti in ansia, depressione, deliri e allucinazioni. Questi sintomi scomparivano all'interruzione del farmaco.

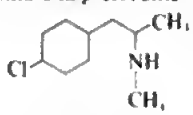
Una eccessiva produzione o un alterato metabolismo della serotonina sono stati chiamati in causa nella patogenesi di vari stati patologici, oltre alla sindrome da carcinoide, quali la schizofrenia, l'emicrania, alcuni stati allergici. La possibilità di provocare nell'uomo una deplezione specifica di serotonina per mezzo della *p*-c. suggerisce l'impiego del farmaco in ulteriori ricerche cliniche.

p-cloranfetamina e p-clorometanfetamina

È stato dimostrato che, oltre alla *p*-c., un altro gruppo di farmaci possiedono la capacità di produrre una diminuzione selettiva della serotonina cerebrale. Le sostanze più studiate sono due, la *p*-cloranfetamina e la *p*-clorometanfetamina.



p-cloranfetamina



p-clorometanfetamina

Nel ratto e nella cavia esse causano una lenta e prolungata deplezione della 5-idrossitriptamina cerebrale. Non sono, invece, attive nel coniglio e nel topo. La *p*-clorometanfetamina è già attiva a dosi di 5 mg/kg; dosi di 25 mg/kg intraperitoneo causano una intensa diminuzione della 5-idrossitriptamina e dell'ac. 5-idrossindolacetico cerebrali, che raggiunge il massimo dopo 16 h e si prolunga per varie settimane. Esistono alcune differenze tra *p*-c. da un lato e *p*-cloranfetamina e *p*-clorometanfetamina dall'altro. Queste ultime sono attive a dosi molto inferiori, causano una deplezione di serotonina di maggior durata (alcune settimane contro 10-12 giorni), non inibiscono le triptofanoidrossilasi epatica e cerebrale, non prevengono l'aumento della serotonina cerebrale che segue la somministrazione di triptofano. Infine, mentre la *p*-c. agisce inibendo la sintesi della serotonina, le due sostanze sembrano provocare una selettiva liberazione dell'amina dai siti d'accumulo, combinata con un'inibizione delle monoaminossidasi. Il fatto che agiscano selettivamente sulla serotonina, lasciando inalterato il contenuto cerebrale di noradrenalina e dopamina, suggerisce che questi farmaci possiedano una affinità specifica per le strutture che contengono serotonina o che alterino queste strutture in modo irreversibile. Alcuni dati istologici sembrano confermare quest'ipotesi: infatti, la *p*-clorometanfetamina causa un'alterazione della fine struttura delle piastrine isolate.

Le ricerche farmacologiche hanno messo in evidenza che le due sostanze provocano, nel ratto, un iniziale eccitamento con aumento dell'attività motoria spontanea, che regredisce dopo 8 h. Inoltre, la *p*-clorometanfetamina, 15-30 mg/kg intraperitoneo, causa nel gatto un quasi immediato stato di insonnia, che dura 16-18 h. Successivamente vi è un progressivo ritorno del sonno, con prevalenza dei periodi di sonno «paradosso» per 48-60 h. Dopo 60 h il ciclo sonno-veglia dell'animale si regolarizza.

Bibliografia

Cremata V. Y., Koe B. K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, **7**, 768.
Delorme F., Froment J. L., Jouvet M., *C.R. Soc. Biol.*, 1966, **160**, 2347.
Diaz P. M., Ngai S. H., Costa E., *Advances Pharmacol.*, 1968, **6B**, 75.
Engelman K., Jéquier E. *et al.*, *Clin. Res.*, 1967, **15**, 316.
Ferguson J., Henriksen S. *et al.*, *Science*, 1970, **168**, 499.
Hoyland V. J., Shillito E. E., Vogt M., *Brit. J. Pharmacol.*, 1970, **40**, 659.
Jouvet M., *Advances Pharmacol.*, 1968, **6B**, 265.
Koe B. K., Weissman A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, **154**, 499.
Koe B. K., Weissman A., *Advances Pharmacol.*, 1968, **6B**, 29.
Pletscher A., Da Prada M. *et al.*, *Advances Pharmacol.*, 1968, **6B**, 55.
Tenen S. S., *Psychopharmacologia*, 1967, **10**, 204.
Tenen S. S., *Psychopharmacologia*, 1968, **12**, 278.

VINCENZO FLORIO

CLOROFILLA

[fr., originariamente con una sola *l*, 1818, Pelletier e Caventou, comp. del gr. *chlōro-*, cfr. *chlāròs* 'verde', e *phýllon* 'foglia']. - F. *chlarophylle*. - I. *chloraphyll*. - T. *Chlorophyll*. - S. *clorofila*.

Definizione, distribuzione, funzioni, proprietà e ricerca

Col nome di *clorofilla* si indica la sostanza colorante verde presente in tutte le parti di una pianta che sono capaci di trasformare l'anidride carbonica (CO_2) in idrati di carbonio [$(CH_2O)_x$] sotto l'influenza della luce (v. FOTOSINTESI CLOROFILLIANA). La c. è il fattore recettore della luce e trasmettitore dell'energia del sistema che compie la fotoriduzione dell'ac. carbonico, creando così il presupposto per l'esistenza della vita organica sulla terra. La c. non si rinviene allo stato libero in natura. Secondo A. Stoll e E. Wiedemann la c. fa parte di una proteina a composizione complessa, la *cloroplastina*, la quale oltre alla c. contiene delle sostanze coloranti gialle (*carotina* e *xantofilla*) e dei corpi lipoidici. Il protide cloroplastina è stabile in ambiente biologico; si decompone, però, facilmente in seguito ad eventuali manipolazioni (per es., essiccando le foglie) con le quali è possibile isolare la c. Le ricerche fondamentali di R. Willstätter e A. Stoll hanno messo in evidenza che la c. naturale è composta di *due frazioni*, la *c. a* e la *c. b*, nel rapporto di 3*a*: 1*b*. Le due frazioni si distinguono per il colore (*a*: azzurro-verde; *b*: giallo-verde), per lo spettro di assorbimento e per la composizione chimica.

Digitized by Google

Mentre le c. nella cloroplastina sono protette e perciò stabili, allo stato libero esse si dimostrano sensibili alla luce, all'ossigeno dell'aria, agli acidi ed agli alcali.

La preparazione delle c. pure non è del tutto semplice, dovendosi tener conto di detti fattori. Le ricerche di Willstätter e Stoll hanno dimostrato inoltre che alle c. spettano le seguenti formule molecolari:

clorofilla *a* : $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$
clorofilla *b* : $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$

Sorprendente, e certamente di importanza funzionale, è il contenuto di *magnesio* nelle due c. L'atomo metallico è in legame complesso e può essere scisso facilmente per mezzo di acidi diluiti. Notevole è, inoltre, la sostituzione di 2 atomi di idrogeno mediante 1 atomo di ossigeno (con funzione di carbonile) nella c. *b*. Per il resto, ambedue le c. sono acidi dicarbonici identici; in ambedue uno dei carbossili è esterificato con alcol metilico e l'altro con *fitala*, un alcol insaturo semplice dalla formula $C_{20}H_{39}OH$.

In questi ultimi anni nuovi dati sono stati acquisiti sulle proprietà delle c. *a* e *b* allo stato puro. Si è riusciti ad ottenere le c. *a* e *b* allo stato di ben formati, macroscopici cristalli (Stoll e Wiedemann [fig. 1]) e nello stesso tempo anche i loro *spettri* nel campo dell'infrarosso, del visibile e dell'ultravioletto sono stati più esattamente definiti.

La cristallizzazione della c. si ottiene con difficoltà e va realizzata in breve tempo, al riparo dalla luce e dall'ossigeno e a bassa temperatura, poichè le c. *a* e *b*, per il loro contenuto di fitolo, sono cere che facilmente resinificano.

Il contenuto di fitolo è responsabile della natura *cerea* delle c.; solo dopo la scissione di questo alcol, o dopo la sua sostituzione con un alcol più semplice, come l'alcol metilico o etilico, si ottengono dei derivati di c. cristallizzabili.

La ricerca e la determinazione delle c. si basano soprattutto sulla loro natura di sostanze coloranti, ed anche su altre proprietà chimiche e fisiche. Conviene però sottolineare che, specie queste ultime, possono essere modificate sensibilmente a causa di alterazioni spontanee piuttosto frequenti, come, per es., l'*allomerizzaziane*. Qui sarà descritto solo il comportamento della c. pura. Le c. (in genere è presente il miscuglio naturale dei componenti 3*a*: 1*b*) costituiscono una cera viscosa, verde-scura, che si scioglie facilmente in piridina, cloroformio, benzolo, diossano ed etere, difficilmente in alcoli, e che è insolubile in idrocarburi, in acqua e in soluzioni acquose. Per la ricerca conviene sciogliere un campione con un po' di piridina in etere. Questa soluzione serve alle prime quattro delle seguenti prove.

1. *Colore*. – Questo deve essere *verde puro*. Uno spostamento verso il giallo rivela la presenza di pigmenti gialli; uno spostamento verso il verde-oliva una perdita di magnesio.

2. *Spettro*. – Nell'analisi spettroscopica di una soluzione si deve ottenere un'immagine simile a quella riprodotta nella fig. 2. Uno spostamento dell'assorbimento terminale verso il limite ad onde più lunghe dello spettro indica la presenza di pigmenti gialli; un rinforzamento delle bande nel verde indica una perdita di magnesio; un addizionale assorbimento nel rosso rivela processi di decomposizione con aumento del contenuto di ossigeno.

3. *Saggio di ripartiziane* (secondo Molisch). – Una piccola parte della soluzione viene stratificata, cautamente, con una soluzione al 30% di potassa metilalcolica. Sulla superficie di contatto delle soluzioni si forma una zona

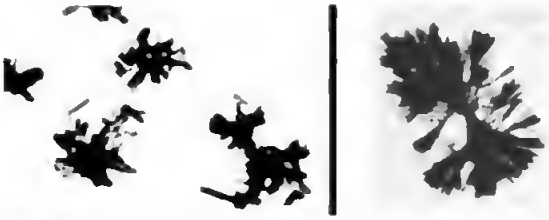


Fig. 1. *A sinistra*: c. *a*; *a destra*: c. *b*.

bruna. Agitando, tutta la soluzione si colora momentaneamente in bruno, indi ritorna verde. Tutta la c. passa nella fase alcolica, e l'etere diventa quindi incoloro. I *componenti* della c. danno il saggio di ripartizione nel modo seguente: *a*: breve, giallo; *b*: lungo, rosso. L'esito positivo del saggio di ripartizione indica che la c. è inalterata (genuina); un esito negativo rivela invece una decomposizione (in genere da ossidazione) del preparato. La presenza di sostanze coloranti gialle si rivela, nel saggio di ripartizione, con una colorazione gialla all'etere.

4. *Saggia alla potassa*. – Si agita una piccola parte della soluzione con potassa 1,0 *N*. Se la potassa si colora, significa che nel preparato è avvenuta una saponificazione (scissione del fitolo).

5. *Ricerca del magnesia*. – Un campione pesato della sostanza solida viene incenerito in un crogiolo di platino. Il residuo deve ammontare al 4,5% e deve consistere di puro ossido di magnesio bianco (MgO). Un residuo minore significa una perdita di magnesio, un residuo maggiore indica la presenza di impurezze inorganiche o perdita di fitolo.

6. *Cantralla cramatagrafica della purezza*. – Si mescolano 250 g di zucchero « velo » con una miscela 1 : 1 di benzolo ed etere di petrolio, portando indi il tutto in un tubo di vetro munito di una strozzatura in basso e di un filtro (o di un diaframma forato). Si aggiunge allora una soluzione di 70 mg del preparato di c. in una miscela 1 : 1 di benzolo ed etere di petrolio. Quando la soluzione è scesa, si procede allo « sviluppo » del cromatogramma mediante aggiunta della stessa miscela di solventi. Il cromatogramma si presenta nel modo seguente (dal basso in alto): pigmenti gialli eventualmente presenti (zona giallo pallido), derivati della c. esenti da magnesio (zona grigio-olivastra), c. *a* (zona azzurro-verde), c. *b* (zona giallo-verde). In alto, nella colonna, si osserva, a volte, una zona verde-grigiastra di c. allomerizzata. La fig. 3 mostra l'aspetto di un tale cromatogramma.

7. *Determinaziane del contenuta di clarofilla nei preparati mediante la determinaziane del valare di estinzione*. – A questo scopo si sottopongono all'analisi fotometrica delle soluzioni del preparato, diluite in diossano, com-

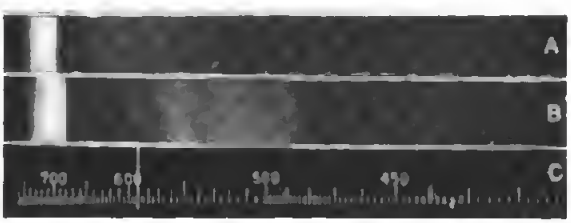


Fig. 2. Spettri di assorbimento della cloroplastina (*A*) e di un miscuglio di c. *a* e *b* sciolte in etere (*B*). *C*) Scala delle lunghezze d'onda verificata con la linea D del sodio.

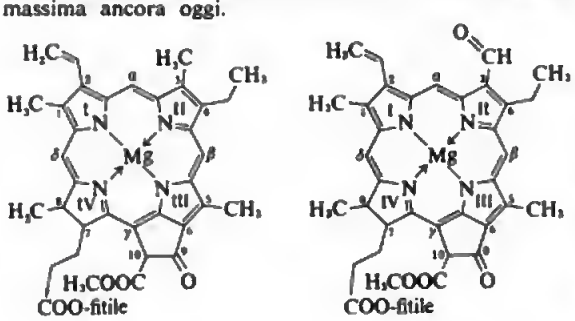
Digitized by Google

parandole con delle soluzioni di c. cromatograficamente pure. I risultati migliori si ottengono alla lunghezza d'onda delle bande principali del rosso (ca. 650 mμ). Utilizzando filtri appropriati (per es.: Schott RG 2) anche un paragone colorimetrico può fornire buoni risultati. Le reazioni di ricerca e di saggio descritte sono analogamente applicabili anche ai derivati della c.

Chimica della clorofilla

La costituzione delle c. *a* e *b* fu chiarita principalmente con i famosi lavori di H. Fischer e della sua scuola, che seguirono la via indicata dalle ricerche di Willstätter e Stoll. Inoltre hanno preso parte alle ricerche sulla costituzione delle c. J. B. Conant e coll., ed anche A. Stoll e E. Wiedemann.

Basandosi sui loro lavori, Fischer e Stoll hanno comunicato, contemporaneamente e indipendentemente l'uno dall'altro, per la prima volta nel 1935, le formule di costituzione delle c., le quali poterono rendere ragione di tutti i risultati sperimentali e che sono valide in linea di massima ancora oggi.



clorofilla *a*
$C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$

clorofilla *b*
$C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$

Caratteristica per ambedue le c. è la loro composizione a partire da 4 nuclei pirrolici sostituiti, connessi fra loro attraverso un ponte metinico in posizione α-α' fino a un eterociclo aromatico a 26 termini, nel cui centro è disposto l'atomo di magnesio in legame complesso. Caratteristico è inoltre l'anello isociclico a 5 termini, il quale possiede le proprietà di un aggruppamento estere acetacetico, inserito in posizione 6 e γ. Essenziali sono nelle c. anche l'idrogenazione del doppio legame in 7-8 e la disposizione identica nelle due c. dell'estere fitilico, attaccato in posizione 7 al radicale dell'ac. propionico. Le formule mostrano che la differenza tra c. *a* e *b* si limita alla posizione 3, in cui la componente *a* porta un gruppo metilico, la componente *b*, invece, un gruppo aldeidico.

Se nelle c. si sostituisce il fitolo (meglio per via enzimatica sotto l'influenza della *clorofillasi*) con un alcol a basso peso molecolare, si ottengono dalla c., sostanza cerea colorata, dei derivati che cristallizzano in magnifici cristalli, i *clorofillidi*. Eliminando da questi il magnesio, presente in legame complesso, mediante trattamento con acidi diluiti, il colore, nel caso della componente *a*, si sposta dall'azzurro-verde al verde-oliva, e nel caso della componente *b* dal giallo-verde al bruno-oliva, venendo a formarsi rispettivamente i *feoforbidi a* e *b*. Saponificando questi composti con alcali forti a caldo, si ha un'apertura dell'anello laterale isociclico tra C_9 e C_{10} con formazione degli acidi tricarbonici rispettivamente *clorina* e_6 (verde-oliva) e *rodina* g_7 (rosso-vino). Riducendo questi acidi tricarbonici a leucoderivati, con ac. iodidrico in ac. acetico glaciale, questi si riossidano all'aria, eliminando l'idrogeno in posizione 7 e 8, e formando delle *porfirine* rosse, cioè gli acidi tricarbonici *cloroporfirina* e_6 e *rodoporfirina* g_7. Il grado di ossidazione del nucleo fondamentale corrisponde ora all'*emoglobina* (v. EMOGLOBINE), o meglio a quello del suo gruppo prostetico, di costituzione del tutto analoga. La decarbossilazione delle porfirine ora menzionate, con alcali e sotto pressione, porta, infine, attraverso la riduzione del gruppo formilico in 3, caratteristico della serie *b*, e attraverso alcuni stadi intermedi, agli acidi monocarbonici, già descritti da Willstätter e Stoll, *filloporfirina* e *pirroporfirina*, e da questi (mediante riscaldamento con calce sodata) alle sostanze base, esenti da gruppi carbossili, *filloetioporfirina* e *pirroetioporfirina*. Dato che queste due porfirine hanno libera la posizione 6, non sono identiche all'*etioporfirina* dell'emina, ma è isomera di essa la *filloetioporfirina* che in posizione γ porta ancora un gruppo metile. La demolizione per riduzione dei derivati clorofillici più vari conduce a *pirroli* sostituiti; la demolizione per ossidazione (con ac. cromico ed ac. acetico glaciale) conduce alla *metiletilmaleinimide* ed all'*ac. ematinico*. Così la struttura del nucleo delle c. poté essere largamente chiarita. Le successive ricerche sulla chimica della c. hanno avuto soprattutto lo scopo di ottenere derivati che potessero avere un'importanza per la delucidazione del legame clorofilliano e per la sintesi totale della c. L'ipotesi, che per primi Stoll e Wiedemann enunciarono, e cioè che il legame clorofilliano rappresenti uno stato di preriduzione alle protoclorofille appartenenti al gruppo delle porfirine, è oggi generalmente accettata.

Per l'accertamento dei diversi particolari delle formule della c. furono necessarie varie ricerche strutturali delicate, su cui non è possibile qui soffermarsi. Degno di nota è, tuttavia, che lo studio di varie serie di demolizioni, eseguito mantenendo intatti i gruppi di atomi responsabili dell'attività ottica della c., è stato d'importanza essenziale.

Un considerevole progresso verso la sintesi della c. fu realizzato in seguito alle ricerche sistematiche di Fischer

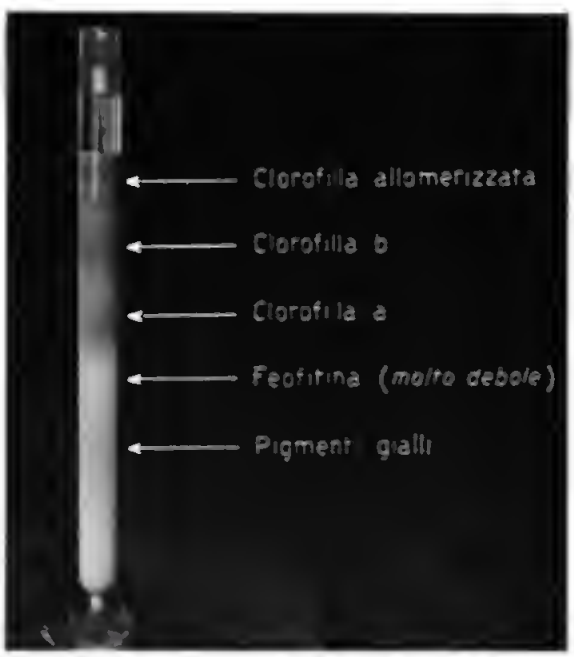


Fig. 3. Cromatografia su colonna di un miscuglio di c.

Digitized by Google

e della sua scuola, che riuscirono a sintetizzare il 2-etilfeoforbide aprendo la via a tale sintesi stessa. In seguito (1960) la scuola di Fischer effettuò la sintesi di feoforbide *a* racemico e contemporaneamente R. B. Woodward quella di feoforbide *a* otticamente attivo.

Scomposizione fisiologica della clorofilla

Nell'apparato digerente dei ruminanti la c., ingerita con gli alimenti, innanzitutto perde il suo magnesio e viene trasformata in *feofitino*, la quale, quando non resti inalterata o non subisca una decomposizione più profonda, può essere messa in evidenza nelle feci sotto forma di *feoforbide*, *pirofeoforbide* (feoforbide decarbossilato) e *mesopirofeoforbide* (diidropirofeoforbide) accanto ai corrispondenti leucoderivati. Oltre a questi composti si rinvengono anche delle porfirine, soprattutto la *filloeritrina* (feoporfirina a_1 decarbossilata). La stessa scomposizione della c. si svolge anche nell'organismo umano, mentre nel coniglio si poté mettere in evidenza anche la clorina (feoforbide saponificato). Negli animali inferiori (lumache del genere *Helix pomatia*, bachi da seta) la decomposizione delle c. non sembra spingersi oltre lo stadio dei forbidi, mentre alcuni batteri (*Penicillium glaucum*, *Aspergillus oryzae*) sono capaci di trasformare i forbidi in porfirine. I calcoli biliari ed i bezoari sono in genere ricchi di filloeritrina.

Farmacologia

Nell'ultimo decennio sono comparsi numerosi lavori sull'importanza della c. come mezzo di cura per piaghe, come batteriostatico e deodorante (cfr. in bibl.: American Chlorophyll Division); tali lavori hanno promosso per un certo tempo un diffuso impiego di preparati alla c. (un'ulteriore raccolta di lavori su questo argomento è di Vogel). Tuttavia, ad una severa revisione critica dei dati sperimentali e dei risultati ottenuti nella pratica, queste vantate proprietà farmacologiche della c. appaiono fortemente dubbie (Kayser). Anche noi riteniamo che queste presunte proprietà farmacologiche della c. non siano sufficientemente dimostrate.

Bibliografia

American Chlorophyll Division, *Chlorophyll*, 1953, Strong & Cobb, Lake Worth.
Czetsch-Lindenwald v. H., *Wien. Med. Wschr.*, 1950, **100**, 226.
Fischer H., Orth H., *Die Chemie des Pyrrols*, 1940, Allgemeine Verlagsgesellschaft, Leipzig.
Giubbiniet J., *Chlorophyll*, 1952, Warschau.
Howard-Westcott F., *New York J. Med.*, 1950, **50**, 698.
Kayser F., *Chem. Z.*, 1955, **79**, 550.
Molish H., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1896, **14**, 16.
Rabinowitch E. I., *Photosynthesis*, 1945, **1**, 438.
Stoll A., Wiedemann E., *Helv. Chim. Acta*, 1932-34.
Stoll A., Wiedemann E., *Fortschr. Chem. Organ. Naturst.*, 1938, **1**, 159.
Stoll A., Wiedemann E., *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1952, **2**, 538.
Stoll A., Wiedemann E., *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 679.
Vogel H., *Das Chlorophyll in Medizin und Kosmetik*, 1954, Nürnberg.
Willstätter R., Stoll A., *Untersuchungen über Chlorophyll*, 1913, Springer, Berlin.

ARTURO STOLL E MARTIN STRELL

CLOROFORMIO

[fr., 1834, Dumas, perché « corrispondente a un *cloruro* d'idrogeno carbonato equivalente dell'acido *formico* anidro »]. - *Sin.*: tricloro metano; tricloruro di formile. - F. *chloroforme*. - I. *chloroform*. - T. *Chloroform*. - S. *cloroformo*.

Derivato alogenato del metano (v.) che risulta dalla sostituzione di 3 atomi di idrogeno di questo con altrettanti atomi di cloro. Formula: $CHCl_3$; p. m. 119,39.

In condizioni normali di temperatura e pressione è un liquido limpido, mobile, rifrangente, incolore, neutro, di odore caratteristico etereo, di sapore dolciastro, volatile a temperatura ordinaria; *d* 1,498 a +15 °C; p.e. +61,26 °C; p.f. −63,5 °C. È poco solubile in acqua (1 g in 100 ml a +15 °C), miscibile in ogni rapporto con alcol, etere, oli grassi e volatili, benzolo, ac. acetico. Non è facilmente infiammabile; riscaldato, brucia con fiamma verdastra svolgendo vapori tossici. Non forma con l'aria miscele esplosive. È un buon solvente di numerose sostanze organiche ed inorganiche.

Si prepara industrialmente a partire dall'alcol o dall'acetone. Trattando il primo con cloro e alcali, oppure con cloruro di calce, si ottiene, per ossidazione, anidride acetica, prima, e successivamente tricloracetaldeide o cloralio (v.) che, instabile in ambiente alcalino, si scinde in ac. formico e cloroformio. Trattando l'acetone con cloruro di calce si ottiene tricloracetone che, reagendo con l'idrato di Ca, dà acetato di Ca e c.

È norma generale che tutti i composti provvisti del gruppo CH_3COC—, o $CH_3CH(OH)$—, diano c. per trattamento con cloro ed alcali.

Il c. per uso officinale non è puro, ma contiene lo 0,5% di alcol etilico che ne facilita la conservazione. Quello per uso anestetico deve, invece, avere speciali requisiti di purezza (la presenza di cloro, di tracce di fosgene, formene, etc. può essere molto pericolosa) e deve essere conservato in recipienti di vetro giallo, ripieni e ben chiusi, aventi una capacità di ca. 75 ml, in luogo fresco e asciutto, per evitare l'ossidazione che è favorita dalla luce e dall'umidità. La F.U. prescrive i saggi di purezza ai quali deve rispondere il c. per anestesia.

Il c. è un veleno protoplasmatico. Esso ha *azione antisettica* superiore al fenolo, ma inferiore al sublimato.

Applicato sulla cute agisce come calmante in pruriti, irritazioni cutanee e stati algici. Se frizionato porta ad *azione rubefacente* o revulsiva. Penetra con facilità attraverso la cute integra: perciò serve per veicolare e facilitare l'assorbimento cutaneo di vari farmaci. È anche un buon parassiticida, per cui viene applicato per uso esterno contro ectoparassiti (pidocchi, acari, etc.).

Sulle mucose, in soluzioni diluite, esplica *azione antidolorifica* e antisettica per cui è stato usato sotto forma di *acqua cloroformica* in pozioni e in sciroppi, nei vomiti, nelle gastralgie, etc. Per uso interno è anche buon *antielmintico* (contro le tenie ed i nematodi: v. ANTIELMINTICI).

Il c. è stato lungamente usato come *anestetico generale* (v. ANESTETICI) per inalazione. In genere l'andamento della narcosi cloroformica è simile a quello della narcosi eterea. Il c. agisce a dosi più piccole di quelle dell'etere, dà una narcosi più profonda e completa con migliore rilasciamento, ma è anche più tossico ed ha una zona maneggevole più ristretta. Si attribuisce alla narcosi cloroformica una letalità di ca. 0,04%. La narcosi cloroformica è controindicata nei bambini, nei vecchi, nei cachettici, nei cardiopatici, negli epatopatici, nei nefropatici, negli alcolisti e negli arteriosclerotici (v. anche: ANESTESIA CHIRURGICA). È sempre molto pericoloso somministrare adrenalina o una sostanza β_1-adrenergica stimolante oppure dopamina in soggetti trattati con cloroformio a scopo narcotico per inalazione, perché si può provocare una sincope detta adrenalinocloroformica che si può manifestare con disturbi del ritmo (bradicardia, extrasistoli, fibrillazione ventricolare, blocchi) e/o con spasmo coronarico.

A causa dei suoi effetti secondari sia immediati (bronchiti, broncopolmoniti) sia tardivi (epatotossicità) l'uso del c. in anestesia è quasi completamente abbandonato. Anche gli altri usi terapeutici del c. sono rari.

Come *antielmintico* si usa, *per os*, alla dose di 3-6 g sciolti in 30-40 ml di olio di oliva, o meglio di ricino, a digiuno.

All'esterno, come *revulsivo*, come *antidolorifico* e come

Digitized by Google

veicolo per medicamenti, si usa in linimenti (10-50%) o in pomate (10-20%).

Il c. è incompatibile con gli ossidanti e con gli alcali. Fra i derivati del c. vanno ricordati il cloretone (v. CLOROAUTANOLO) e la cloropicrina (v. AGGRESSIVI CHIMICI).

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, Vallardi, Milano.

EMILIO MARMO E LEONARDO DONATELLI

CLOROMA

F. *chlorome*. - I. *chloroma*. - T. *Chlorom*. - S. *cloroma*.

Introduzione

Il cloroma è una rara manifestazione tumorale delle leucemie acute, in particolare di quella mieloblastica (o granulocitica). Il quadro ematologico, periferico e midollare, è praticamente indistinguibile da quello di una leucemia acuta, dalla quale si differenzia soltanto perché le cellule si raccolgono in masse tumorali quasi sempre multiple. Esse sono a partenza apparentemente periostale, si sviluppano con i caratteri di una neoplasia solida e sono macroscopicamente riconoscibili per una caratteristica colorazione verdastra. Si ritiene pertanto che il c. esprima la possibilità, per quanto rara, che una popolazione cellulare neoplastica di origine granulocitica si sviluppi in forma anche solida e non esclusivamente leucemica.

Etiologia

L'etiologia del c. è ignota, o meglio, va inquadrata nel problema etiologico generale delle leucemie acute. Il raccogliersi delle cellule in masse solide verosimilmente dipende dall'acquisizione di caratteri di membrana diversi da quelli delle cellule granulocitiche normali e leucemiche.

Anatomia patologica

Il reperto anatomopatologico caratteristico di questa affezione consiste in masse di varie dimensioni, di consistenza sostenuta, che si sviluppano di preferenza dal periostio delle ossa piatte, su cui producono raramente erosioni. I tumori sono di un tipico colore verdastro (gr. *chlōròs*), visibile sia all'esame della superficie esterna che al taglio. Questo colorito si attenua e sparisce rapidamente quando il tessuto viene esposto all'aria, trasformandosi in giallo sporco. Il colore originale può essere ristabilito con l'impiego di acqua ossigenata o iposolfito. Il colorito verdastro del c. può essere dovuto all'elevata concentrazione di verdeperossidasi, o alla presenza di un prodotto del catabolismo emoglobinico, detto coleglobina. Il tessuto cloromatoso contiene anche grandi quantità di porfirine, che sono responsabili della sua fluorescenza rossa alla luce ultravioletta. Istologicamente il tessuto è costituito da una popolazione cellulare morfologicamente assai uniforme: sono cellule di medie dimensioni di aspetto « blastico », con citoplasma apparentemente scarso e sprovvisto di granuli, e con un largo nucleo a cromatina finemente granulare, sempre nucleolato. Talvolta si osservano elementi di tipo mielocitico e monocitico, ed è stata segnalata la presenza di eosinofili. Il tessuto è ben vascolarizzato e ha una trama reticolare molto scarsa.

Sintomatologia

Il c. è stato osservato quasi esclusivamente nell'infanzia, in particolar modo fra i 4 e i 7 anni di età, ma si ricordano osservazioni anche in soggetti quarantenni. La sintomatologia del c., il cui debutto clinico è più spesso relativamente lento, ripete quella delle leucemie acute: anemizzazione, infezioni, manifestazioni emorragiche. In più il c. è contraddistinto dalla presenza delle tipiche masse tumorali periostee, di colorito verdastro, che producono complessi sintomatologici assai diversi, secondo la sede e le dimensioni. Queste masse, quasi sempre indolenti, di consistenza fibrosa e aderenti al piano periosteo sottostante, si sviluppano con maggior frequenza e tipicamente dalle ossa piatte della faccia e del cranio crescendo sia verso l'interno della cavità cranica sia soprattutto verso l'esterno, facendosi strada per i fori naturali e le fessure del massiccio craniofacciale e arrivando a invadere le cavità orbitarie, i seni paranasali, le cavità della mastoide, talora anche le fosse nasali. Seconde per frequenza di localizzazione sono le ossa piatte dello scheletro toracico, sterno in particolare e, nell'ordine, le vertebre, le scapole e il bacino. Rarissimi sono i c. delle ossa lunghe. Come si è detto il tessuto cloromatoso produce raramente erosione dell'osso, che all'esame radiografico mostra infatti più spesso immagini di addensamento sottoperiostale e più raramente quadri di rarefazione. Data la sede preferenziale dei c., sono molto frequenti le compromissioni dei nervi cranici, in particolare del nervo ottico (le manifestazioni oculari sono aggravate dal fatto che il tessuto neoplastico invade la cavità orbitale, provocando un grave esoftalmo, e costituiscono non di rado un sintomo iniziale del c.). Sono frequenti anche paresi e paralisi del nervo facciale, dei nervi oculomotori e dell'acustico. Il S.N.C. non è mai sede di lesioni, ma talora è danneggiato per compressione dai tumori che si sviluppano dalle ossa craniche e vertebrali. Molti altri organi possono essere sede di tumori cloromatosi (fegato, milza, polmoni, tiroide, pancreas, intestino e linfonodi), ma ciò avviene molto raramente. Tuttavia eventuali lesioni precoci di questi organi sono responsabili di quadri clinici atipici e molto difficili da diagnosticare.

Reperti ematomidollari

Il quadro ematologico periferico e midollare non è distinguibile in pratica da quello di una comune leucemia acuta mieloblastica: il numero dei leucociti raramente è molto elevato e quasi mai supera i 100.000/mm³. Coesiste naturalmente, come in ogni malattia leucemica acuta, una grave insufficienza mielopoietica globale: vale a dire anemia di grado elevato, di tipo iporigenerativo, e piastrinopenia. La mielobiopsia mostra un quadro citologico monomorfo praticamente identico a quello delle leucemie acute mieloblastiche.

Diagnosi

La diagnosi di c. va posta di fronte a un paziente in età pediatrica che lamenti una severa sintomatologia generale secondaria a insufficienza mielopoietica totale e che presenti tumori periostali di colorito verdastro, spesso a sede craniofacciale con sintomi neurologici (nervi cranici). Il quadro ematomidollare sarà quello di una leucemia acuta mieloblastica. Tuttavia è necessario ricordare che il c. può avere un esordio clinico atipico e che può presentarsi anche nell'adulto.

Prognosi

La prognosi *quoad vitam* è infausta e la maggior parte dei casi segnalati è sopravvissuta meno di 6 mesi.

Terapia

La terapia del c. è la medesima utilizzata per le leucemie acute. I farmaci ciclodipendenti che agiscono sulla sintesi del DNA sono utilmente impiegati. La daunomicina (v.), l'adriamicina (v.), l'arabinosilcitosina (v.), il metil-GAG sono consigliabili da soli o in combinazione nel controllo

Digitized by Google

della malattia. Non debbono essere trascurate tutte le provvidenze impiegate nella terapia delle leucemie acute: vale a dire trasfusione di sangue fresco, di piastrine se necessario; ricovero in ambiente «sterile»; trattamento chemioterapico per ridurre la carica batterica del tubo digerente; infine allopurinolo per ridurre la produzione di ac. urico. Un continuo controllo dei parametri che esplorano la coagulazione del sangue potrà guidare la somministrazione di fibrinogeno o di antifibrinolitici (v. anche: LEUCEMIE).

Bibliografia

Dameshek W., Gunz F., *Leukemia*, Grune & Stratton, 1964, New York, London.
Dock G., *Amer. J. Med. Sci.*, 1893, **106**, 152.
Ferrata A., Storti E., *Le malattie del sangue*, II, 1958, 2 ed., Vallardi, Milano.
Kandet E. V., *Arch. Intern. Med.*, 1937, **59**, 691.
King A., *Monthly J. Med.*, 1853, **17**, 97.
Lehndorff H., *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk.*, 1910, **6**, 221.
Rappaport H., *Tumors af the Hematopoietic System*, 1966, Armed Forces Inst. of Pathology, Washington.
Reardon G., Moloney W. C., *A. M. A. Arch. Intern. Med.*, 1961, **108**, 864.
Ross R. R., *Amer. J. Med.*, 1955, **18**, 671.
Schultz J., Shay H., Gruenstein M., *Cancer Res.*, 1954, **14**, 157.

SANTE TURA

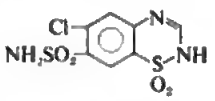
CLOROSI: v. ANEMIE (I, 1847).

CLOROTIAZIDE

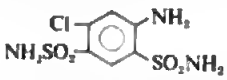
Sin.: clortiazide. - F. *chlorothiazide*. - I. *chlorthiazid*. - T. *Chlortiazid*. - S. *clorotiocido*.

Dopo la scoperta casuale dell'attività inibitrice della sulfanilamide sull'anidrasi carbonica e dell'azione diuretica di sulfonamidi eterocicliche (v. ACETAZOLAMIDE), sono state effettuate numerose sintesi tra cui quella di un derivato delle amidi aromatiche, il 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido (Novello e Sprague, 1957), che ha dimostrato non comuni proprietà diuretiche.

Il composto, denominato *clorotiazide*, ha la seguente formula di struttura:



È un composto cristallino, incolore, con p.m. 295,7. Poco solubile in acqua, è facilmente solubile in ambiente alcalino, dove si trasforma per scissione idrolitica a livello dell'anello eterociclico in un composto:



il quale, opportunamente trattato, dà un'intensa e caratteristica colorazione, su cui è basato un utile metodo analitico.

La c. è il primo rappresentante del vasto gruppo dei diuretici derivati della benzotiazide (o tiazidi) e dopo la sua scoperta è stata operata la sintesi di un numero imponente di altri composti, aventi lo stesso nucleo benzotiazinico legato a sostituenti diversi, sempre nella speranza di ottenere il «diuretico ideale». Le proprietà farmacologiche di tutti questi composti sono però quasi identiche a quelle della c., ed essi non sembrano rappresentare un ulteriore reale progresso nella terapia depletiva.

Somministrata nei cani per via endovenosa (alla dose di 10 mg/kg) la c. scompare rapidamente dalla circolazione sanguigna e, dopo ca. 6 h, si ritrova nell'urina il 95% della quota iniettata. Somministrata oralmente alla stessa dose è facilmente assorbita; già 15 min dopo la somministrazione è determinabile nel sangue, ove raggiunge il massimo della concentrazione entro 45 min. L'eliminazione è in questo caso più lenta: dopo ca. 6 h si elimina nell'urina ca. il 50% della dose somministrata.

Studi condotti su cani nefrectomizzati, mediante analisi colorimetrica e con l'impiego della molecola marcata con ^{14}C, hanno dimostrato che la riduzione dei livelli plasmatici del farmaco avviene lentamente, denunciando la possibilità di una parziale degradazione metabolica. Notevoli quantità possono essere eliminate attraverso la bile.

La c. esplica la propria attività, come la maggior parte dei diuretici, direttamente sul parenchima renale. Alla diretta somministrazione unilaterale del farmaco nell'arteria renale fa seguito un effetto diuretico unilaterale. L'aumento dell'eliminazione di acqua si accompagna ad aumentata escrezione renale di ioni Na^+ pressoché bilanciata dalla aumentata eliminazione di Cl^-, e poiché la velocità di filtrazione glomerulare rimane costante, si deve ammettere un'azione diretta sulla parte prossimale del tubulo renale. A differenza dei diuretici mercuriali, la c. accresce anche l'eliminazione del potassio per un'azione sul tubulo distale ove viene ridotto il riassorbimento del potassio ed accresciuta la sua eliminazione.

Con elevati livelli posologici si ottiene un'aumentata escrezione di bicarbonato con alcalinizzazione delle urine (caratteristica dell'inibizione dell'anidrasi carbonica). Non è però attribuibile all'azione inibitrice sull'anidrasi carbonica (molto evidente *in vitro*) l'effetto diuretico della c., che presenta maggiori analogie con quello degli agenti diuretici organomercuriali piuttosto che con quello dell'acetazolamide. Si differenzia tuttavia sia dagli organomercuriali che dall'acetazolamide per varie ragioni: è fra l'altro importante il fatto che l'azione della c. si manifesta anche in stato di alcalosi da $NaHCO_3$, quando gli organomercuriali non agiscono più, o in condizioni di acidosi da NH_4Cl, nella quale l'acetazolamide perde la sua efficacia.

La c. non provoca significative alterazioni della composizione del liquido extracellulare, a differenza degli organomercuriali e degli inibitori dell'anidrasi carbonica.

Un cenno particolare intorno agli effetti della c. e di tutti i composti tiazidici sul metabolismo dei carboidrati e dell'ac. urico: l'effetto iperglicemizzante si osserva di solito nel diabete latente ed è reversibile (non sono noti i meccanismi della iperglicemia); infine in corso di terapia depletiva si può osservare un'iperuricemia e si possono avere attacchi di gotta.

La larga diffusione in clinica della c. e degli altri tiazidici è dovuta in gran parte alla loro efficacia per via orale. L'inizio dell'azione si ha entro 2 h dalla somministrazione orale; l'effetto massimo entro 4 h e la durata di tale effetto è di 6-12 h.

L'indice terapeutico della c. è molto elevato e gli effetti tossici sono molto rari. Sono state descritte eruzioni cutanee e depressione dell'ematopoiesi midollare; sono stati segnalati casi d'itterizia e di glomerulonefrite. Nei pazienti con insufficienze epatiche e renali silenti l'uso della c. può provocare un aggravamento. Ma il problema fondamentale dell'uso clinico della c. e degli altri composti tiazidici è rappresentato dalla deplezione del potassio che si manifesta soprattutto quando questi composti vengono somministrati per un lungo periodo in pazienti con insufficienza congestizia di cuore e con ridotto apporto di sodio. Spesso vi sono sintomi clinici da deplezione di potassio (paralisi muscolari, aritmie cardiache, etc.) con normale potassio nel siero e ciò è dovuto ad una deficienza di potassio intracellulare.

Digitized by Google

La c. trova impiego in clinica nel trattamento degli edemi da insufficienza cardiovascolare, nell'edema di origine renale e in quello epatico, nell'edema e nella tossiemia da gravidanza, negli edemi premestruali e in quelli secondari da medicamenti. Viene normalmente somministrata *per os* in dosi di 0,5-1,0 g, 1-2 volte al giorno ad intervalli di 6-12 h. Può essere somministrata a dosi singole ogni 5-6 giorni o anche giornalmente per lunghi periodi di tempo. In questo caso si rendono necessari costanti controlli dell'equilibrio elettrolitico. Nella tabella vengono riportati i dosaggi della c. e di alcuni tiazidici:

Composto	Dose per via orale
Clorotiazide	250-2000 mg/*die*
Idroclorotiazide	25-200 » »
Flumetiazide	250-2000 » »
Idroflumetiazide	25-50 » »
Benzotiazide	25-50 » »
Benzidroflumetiazide	10-100 » »
Triclormetiazide	4-8 » »
Politiazide	4-8 » »

Le *associazioni* della c. e degli altri tiazidici con farmaci antipertensivi e con altri diuretici sono frequenti. La c. possiede un certo effetto ipotensivo con un meccanismo ancora non ben definito. Si è pensato ad una riduzione del volume plasmatico o ad una riduzione della resistenza vascolare periferica o ad una modificazione del ricambio del sodio nella muscolatura vasale.

L'associazione di 2 diuretici è vantaggiosa quando si ottiene un sinergismo di potenziamento o quando si eliminano alcuni effetti collaterali di un diuretico. Nel caso della c. è giustificata l'associazione con triamterene allo scopo di ridurre la perdita di potassio o con spironolattone per prevenire la perdita di potassio o nei casi in cui l'edema è sostenuto da una condizione di iperaldosteronismo secondario. Naturalmente è pericoloso prescrivere un apporto notevole di potassio quando si usino queste associazioni nelle quali uno dei diuretici ha azione potassiuritentiva.

V. anche: DIURETICI; CUORE.

Bibliografia

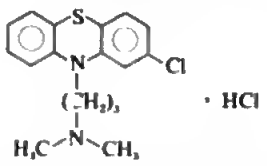
Friedberg C. K., *Malattie di cuore*, 1969, USES, Firenze.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.
Laurence D. R., *Farmacologia clinica*, 1968, Piccin, Padova.

ANTONIO PAOLINI

CLORPROMAZINA

N. R.: Largactil; Ampliactil; Amplictil; Megaphen, Thorazine. - F. *chlorpramazine*. - I. *chlorpromazine*. - T. *Chlorpromazin*. - S. *clorpromacina*.

La clorpromazina è una 3-cloro-10(3'-dimetilamino-N-propil) fenotiazina. La formula di struttura è la seguente:



Formula bruta: $C_{17}H_{19}N_2SCl \cdot HCl$; p. m. 355,32; p. f. 194-197 °C.

La c. si presenta come una polvere cristallina biancogrigia, solubile in acqua in ragione di 1 g/ml, molto solubile in metanolo, etanolo e cloroformio, insolubile in etere e benzene. Le soluzioni al 5% in acqua sono stabili per oltre 24 h, ma facilmente ossidabili alla luce.

La c. appartiene al gruppo dei derivati della fenotiazina, sostanza inizialmente usata come antielmintico nell'uomo, dalla quale, mediante sostituzioni portate sull'N dell'anello, hanno avuto origine numerosi composti tra cui hanno rivelato il maggior interesse i derivati aminici. Proseguendo le ricerche su questi composti, che avevano già fornito alla clinica medicamenti originali ad azione antistaminica, come la prometazina (N.R.: Fargan; Fenergan), e ad azione antiparkinsoniana, come la dietazina (N.R.: Diparcol; Antipar) e la isotazina (N.R.: Parsidol), Laborit (1950) pensò di utilizzare quelle attività centrali della prometazina e della dietazina che si manifestano in un effetto sedativo e con il potenziamento dell'azione degli anestetici generali. Sulla linea di questi concetti e approfondendo sistematicamente questi studi in laboratorio, Courvoisier e coll. (1953) poterono dimostrare il largo spettro di azione farmacodinamica della 3-cloro-10(3'-dimetilamino-N-propil) fenotiazina o c., mentre già nel 1952 Delay e coll. avevano pubblicato il primo studio sull'impiego del farmaco in clinica psichiatrica. Da allora l'utilizzazione della c. in psichiatria è divenuta vastissima; tra il 1955 e il 1965, più di 10 milioni di pazienti hanno ricevuto il farmaco.

Azione farmacologica

La c. è dotata di azioni farmacologiche multiple fra le quali meritano particolare attenzione quelle interessanti il sistema nervoso vegetativo ed il S.N.C.

La DL_{50} nel topo è di 50 mg/kg per via endovenosa e di 75 mg/kg per via orale; nel coniglio è di 15 mg/kg per via endovenosa; nel ratto di 25 mg/kg per via endovenosa e di 350 mg/kg per via orale.

Per quanto concerne l'azione della c. sul sistema nervoso vegetativo, vi possiamo distinguere un'intensa attività antiadrenergica ed una più debole attività anticolinergica. Il farmaco blocca o inverte una serie di effetti dell'adrenalina nell'animale da esperimento. Nel cane l'azione ipertensiva di 0,005 mg/kg di adrenalina è invertita da 0,5-1 mg/kg di c. per via endovenosa; viene, inoltre, prevenuta la fibrillazione ventricolare prodotta dall'amina. Nel coniglio la c. previene l'edema polmonare da adrenalina; nel gatto riduce gli effetti della stimolazione simpatica sulla membrana nittitante e sull'iride; nel topo, infine, innalza la dose letale di noradrenalina (Crismon, 1967). Il farmaco possiede anche un'azione anticolinergica, messa in evidenza, nel cane in narcosi cloralosica, dall'attenuarsi della bradicardia e dell'ipotensione provocate dalla somministrazione endovenosa di acetilcolina, mentre nel ratto si osservano, iniettando la c. sottocute, una diminuzione della produzione di succo gastrico ed una riduzione dell'incidenza dell'ulcera gastrica da *stress*. La c. possiede una buona azione antistaminica: inibisce, infatti, il broncospasmo prodotto nella cavia dall'istamina somministrata per aerosol, previene le contrazioni da istamina dell'ileo isolato della cavia, innalza la dose letale di istamina. Infine il farmaco ha un'azione antagonista nei riguardi di vari effetti periferici della serotonina, quali l'azione ipertensiva, le contrazioni prodotte nell'utero isolato del ratto e nella membrana nittitante denervata del gatto.

La c. possiede numerosi effetti sul S.N.C. Nell'uomo e nell'animale da esperimento provoca una caratteristica modificazione del comportamento. A dosi di 50-100 mg causa nell'uomo indifferenza affettiva, riduzione dell'ini-

Digitized by Google

ziativa e dell'ansietà, rallentamento psicomotorio; questo effetto sedativo si manifesta senza essere accompagnato da alterazioni dello stato di coscienza e delle facoltà intellettive. Nell'animale la c. provoca diminuzione dell'attività motoria spontanea, ipotonia muscolare e sonnolenza; a dosi elevate compare uno stato catatonico. Alcuni effetti motori del farmaco compaiono immediatamente, altri dopo un trattamento prolungato. Tra i sintomi iniziali vi è la riduzione del tono muscolare. Le ricerche tendenti a chiarire questo effetto hanno indicato che la c. deprime i riflessi spinali mono- e polisinaptici. Gli studi condotti su animali con lesioni a vari livelli dell'asse cerebrospinale indicano che il farmaco non agisce direttamente a livello spinale, ma deprime l'influenza che la formazione reticolare esercita sui motoneuroni spinali (Killam, 1968).

Un altro effetto immediato della c. è l'azione sedativa. Il farmaco provoca una riduzione dell'attività motoria spontanea in tutte le specie animali studiate; la dose efficace varia, a seconda della specie animale e della via di somministrazione, da 1 a 8 mg/kg. La c. previene, inoltre, l'iperattività indotta nell'animale da vari farmaci stimolanti, come l'anfetamina, l'apomorfina e la cocaina. In particolare, l'inibizione del comportamento stereotipato prodotto dalla somministrazione di anfetamina nel ratto e nel topo è un effetto caratteristico della c. e dei neurolettici in genere, in quanto altri farmaci sedativi come i barbiturici e le benzodiazepine si sono rivelati molto meno attivi (Munkvad e coll., 1968). La c. riduce l'aggressività naturale della scimmia, del gatto e del cane verso l'uomo e l'aggressività tra specie animali diverse (ratto e topo; gatto e topo); diminuisce, inoltre, l'aggressività provocata nel topo e nel ratto dall'isolamento. Il farmaco, infine, blocca la *sham rage* del gatto diencefalico alla dose di 0,1 mg/kg, che non modifica il comportamento dell'animale normale (Dasgupta e Werner, 1955). Uno dei più caratteristici effetti tardivi della c. è la sindrome catatonica, caratterizzata dall'immobilità e dal mantenimento di posizioni abnormi imposte. Tale sindrome compare alcune ore dopo una singola dose del farmaco o dopo trattamento ripetuto per alcuni giorni. La DE_{50} varia ampiamente a seconda della specie animale e dei criteri usati per la valutazione della catatonia.

Courvoisier e coll. dimostrarono, nel 1953, che la c. altera il comportamento condizionato di *avoidance* nell'animale. L'animale apprende ad evitare uno shock elettrico, somministrato attraverso il pavimento della gabbia, arrampicandosi su una pertica al suono di un campanello.

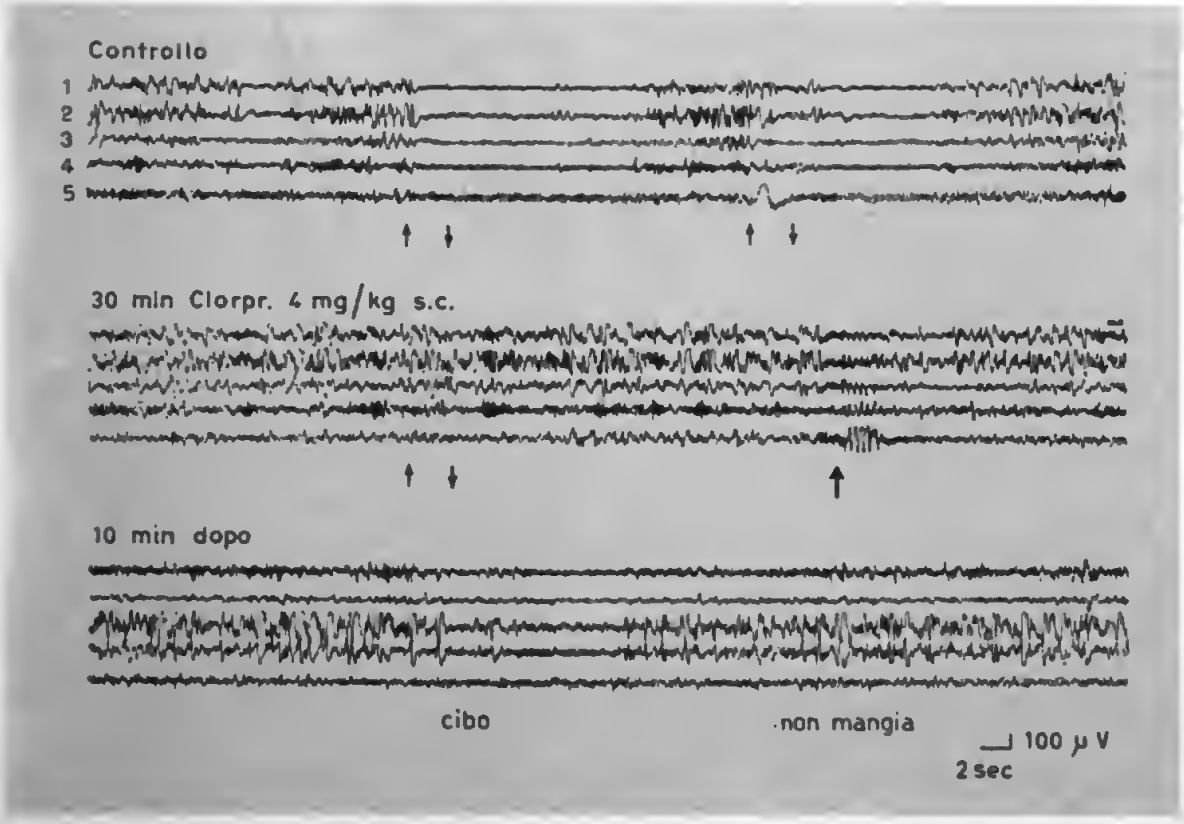


Fig. 1. Effetti della c. sull'EEG del coniglio con elettrodi cronicamente impiantati. L'animale ha la possibilità di muoversi liberamente, ed è collegato all'apparecchio registratore mediante lunghi fili. Controllo: stimoli acustici ripetuti (frecce) provocano l'attivazione del tracciato. Il 2° stimolo provoca anche movimenti di ricerca dell'animale, causando degli artefatti nel tracciato; 30 min dopo 4 mg/kg di c. sottocute, l'animale sta col muso appoggiato al suolo e le gambe allungate. Il tracciato è sincronizzato con fusi particolarmente evidenti nella corteccia anteriore. Lo stimolo acustico non è più efficace. Colpetti ripetuti sul dorso dell'animale (in corrispondenza della freccia più grande, con artefatti dovuti alla stimolazione) provocano solo una lieve alterazione del tracciato, ma non reazione motoria. Alla presentazione del cibo si ha solo una breve desincronizzazione del tracciato, ma l'animale non mangia. Derivazioni: 1) corteccia sensomotoria anteriore sinistra — corteccia associativa sinistra; 2) corteccia sensomotoria anteriore destra — corteccia associativa destra; 3) corteccia associativa destra — corteccia ottica destra; 4) corteccia sensomotoria anteriore destra — corteccia sensomotoria anteriore sinistra; 5) talamo ventrale. (*Da Longo, 1962*).

La c. blocca la risposta condizionata; l'animale cioè diviene indifferente allo stimolo acustico, mentre reagisce ancora allo stimolo incondizionato, lo shock elettrico. Caratteristica dell'effetto della c. sul comportamento condizionato è dunque l'abolizione della risposta condizionata mentre rimane inalterata la risposta incondizionata; quest'ultima è inibita solo dopo dosi molto elevate. La c. altera il comportamento dell'animale, oltre che nei test di *avoidance*, anche in quelli di *reinforcement*, basati sul rinforzo di un determinato comportamento per mezzo di una ricompensa in cibo o in acqua; tuttavia la sua attività è più rilevante nei test di *avoidance* (Crismon, 1967).

La c. ha un caratteristico effetto « sincronizzante » sull'attività elettrica cerebrale. Nell'uomo, dopo dosi elevate del farmaco, si osserva un rallentamento nella frequenza delle onde elettroencefalografiche con la comparsa di onde θ e δ (Fink, 1968). Nell'animale da esperimento (Longo, 1962) il farmaco, a dosi variabili da 0,5 a 3 mg/kg, provoca una sincronizzazione del tracciato corticale con prevalenza di fusi e di onde lente di alto voltaggio. Dosi più elevate causano la comparsa di crisi epilettiche spontanee nelle registrazioni ottenute dalle strutture rinencefaliche. La c., inoltre, deprime la reazione elettroencefalografica di risveglio agli stimoli esterni e alla stimolazione elettrica della formazione reticolare (fig. 1).

Tanto l'azione sedativa quanto l'azione « sincronizzante » sull'EEG possedute dal farmaco sono state collegate ad una sua influenza sulla sostanza reticolare del tronco encefalico, ed una serie di ricerche (Killam, 1968) hanno avuto per oggetto proprio questo aspetto dell'azione centrale della c. La sostanza, a differenza dei barbiturici, causa solo un lieve aumento della soglia di eccitabilità della sostanza reticolare, mentre inibisce in modo più marcato il risveglio da stimoli esterni. Questo fatto viene interpretato come indicativo di un'azione depressiva del farmaco sulle vie collaterali sensitive che vanno alla formazione reticolare, mentre quest'ultima non sarebbe direttamente depressa (Bradley e coll., 1966). Lo studio dei potenziali evocati nella formazione reticolare dalla stimolazione ripetuta dello sciatico (De Maar e coll., 1958) ha dimostrato che la c. diminuisce la frequenza massima di stimolazione con cui si ottiene ancora una risposta. Poiché si è osservato (Moruzzi e Magoun, 1949) che la frequenza di stimolazione per attivare la sostanza reticolare deve essere superiore ai 50 cpsec, questo effetto del farmaco potrebbe essere in parte responsabile dell'azione sedativa. Infine, Killam e Killam (1956) suggeriscono che la c. agisca potenziando l'azione di filtro posseduta dalla sostanza reticolare sugli stimoli esterni. Vi sono dunque varie teorie che cercano di spiegare il meccanismo dell'azione centrale del farmaco (cfr. Longo, 1972).

Altri effetti sul S.N.C. della c. sono la sua azione ipotermizzante e quella antiemetica. Dosi di 2-5 mg/kg iniettate sottocute provocano nel topino una riduzione di 4-5 °C della temperatura rettale. Nel cane il farmaco inibisce il vomito provocato dall'apomorfina.

Recenti studi biochimici hanno riguardato l'effetto della c. sul metabolismo dei neurotrasmettitori centrali, in particolare della noradrenalina, della dopamina e della serotonina. A differenza della reserpina, che provoca una depleziione del contenuto di catecolamine nel S.N.C., la c. sembra agire provocando un aumento del ricambio di noradrenalina e di dopamina, mentre lascia inalterato quello della serotonina. Questo effetto sembra legato ad un'azione di blocco della trasmissione dell'impulso a livello sinaptico posseduta dal farmaco; bloccando l'azione della noradrenalina e della dopamina a livello dei recettori postsinaptici, la c. provocherebbe, per un meccanismo di compenso, un aumento della sintesi e del metabolismo delle due amine (Andén e coll., 1970).

Impiego terapeutico

La c., come le altre sostanze ad azione neurolettica, possiede un'azione sedativa, un'azione antipsicotica, provoca sindromi extrapiramidali reversibili, non dà fenomeni di assuefazione e di dipendenza (Delay e Deniker, 1961). L'introduzione del farmaco in psichiatria ha comportato una notevole modificazione del trattamento delle malattie mentali. Vi è stata una riduzione del numero di pazienti ricoverati in ospedali psichiatrici e della durata del periodo di degenza; si è reso possibile, inoltre, il trattamento domiciliare di numerosi pazienti. La principale indicazione terapeutica della c. è rappresentata dalle psicosi schizofreniche. Nelle sindromi schizofreniche acute, il farmaco possiede una chiara azione nei riguardi degli stati di eccitamento e di arresto psicomotorio, dei deliri e dei disturbi psicosensoriali. L'azione terapeutica si manifesta attraverso 2 fasi: inizialmente si ottiene un effetto sedativo, sperimentato dal paziente come sensazione di stanchezza e di sonnolenza; nella seconda fase si osserva una riduzione o l'abolizione dei sintomi paranoidi e dei fenomeni allucinatori. L'effetto sedativo si manifesta senza che vi siano alterazioni dello stato di coscienza, consentendo quindi un eventuale contatto psicoterapeutico. Nelle forme croniche della schizofrenia l'efficacia del farmaco è minore; si possono tuttavia ottenere dei risultati soprattutto nei riguardi di alcuni sintomi, come il negativismo, la mancanza di contatto ed il comportamento aggressivo. La durata del trattamento è discussa: secondo alcuni AA. (Klein e Davis, 1969), esso dovrebbe essere continuato indefinitamente. Esistono, infatti, varie prove che i pazienti schizofrenici, sotto trattamento prolungato con c., presentano una minore frequenza di ricadute e di ricoveri in ospedale psichiatrico. D'altra parte l'interruzione del trattamento non è seguita dalla ricomparsa di una chiara sintomatologia psicotica in ca. 1/3 dei pazienti; negli altri le manifestazioni psicotiche si ripresentano lentamente e dopo alcuni mesi. Quest'ultima osservazione può essere spiegata con la lenta eliminazione del farmaco.

La c. viene impiegata anche negli stati maniacali ed ipomaniacali, permettendo una riduzione della durata dell'episodio distimico, e nelle psicosi tossiche. Nelle sindromi nevrotiche è stato utilizzato il suo effetto sedativo per combattere l'ansia e gli stati di tensione emotiva; ma in ciò essa è attualmente, in gran parte, soppiantata dalle benzodiazepine. La c. è, infine, impiegata anche nel trattamento dei disturbi comportamentali degli oligofrenici e delle forme di demenza senile e presenile. L'azione antiemetica del farmaco è stata sfruttata in varie malattie come l'uremia, le gastroenteriti, la malattia da raggi, e contro il vomito prodotto da vari farmaci, come estrogeni, tetracicline, morfina, meperidina, antagonisti dell'ac. folico.

Le dosi impiegate variano ampiamente; mentre una dose giornaliera di 25 mg è sufficiente nel trattamento del vomito, in terapia psichiatrica vengono somministrate dosi molto maggiori, che vanno dai 100 ai 1000 mg al giorno. La c. è facilmente assorbita per via orale e parenterale. Si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo, raggiungendo concentrazioni diverse nei vari tessuti; la concentrazione cerebrale è inferiore rispetto a quella di altri organi, ma superiore a quella del sangue (Wechsler e Roizin, 1960). Numerose vie metaboliche sono state ipotizzate per il farmaco; l'idrossilazione in posizione 3 e 7 e la successiva coniugazione con ac. glicuronico sembra, tuttavia, essere la principale. L'escrezione del farmaco e dei

Digitized by Google

suoi metaboliti avviene per via renale ed intestinale. La permanenza della c. nell'organismo è molto prolungata; 6-18 mesi dopo l'interruzione del trattamento, in malati psichiatrici ospedalizzati, sono ancora rintracciabili nelle urine alcuni metaboliti del farmaco e anche c. libera.

Effetti collaterali e azioni tossiche

Il trattamento con c. può provocare la comparsa di tre tipi di sindrome extrapiramidale (Delay e Deniker, 1961).

La *sindrome parkinsoniana*, caratterizzata da acinesia, rigidità muscolare, tremore, disturbi neurovegetativi; si sviluppa tra 5 e 20 giorni dall'inizio della terapia.

Le *distonie*, consistenti in movimenti spasmodici del collo e degli arti, torcicollo, opistotono, crisi oculogire, e le *discinesie*, movimenti ritmici stereotipati involontari, compaiono tra 1 h e 5 giorni dall'inizio del trattamento.

L'*acatisia* si instaura tra il 5° e il 40° giorno ed è caratterizzata da sensazione di irrequietezza, impossibilità di restare seduti, movimenti continui delle mani e delle gambe.

Nessuna di queste sindromi compare dopo i primi 100 giorni di trattamento; esse sono sensibili ai farmaci antiparkinsoniani e regrediscono all'interruzione della terapia (Klein e Davis, 1969). Sigwald e coll. (1959) hanno descritto una sindrome extrapiramidale da c. denominata discinesia tardiva. È caratterizzata da movimenti involontari buccolinguali, consistenti in movimenti di succhiamento delle labbra, movimenti laterali della mandibola, movimenti ritmici della lingua; possono accompagnarsi movimenti coreoatetosici degli arti. Questa sindrome compare dopo un prolungato trattamento con alte dosi del farmaco, dura per anni ed è resistente alle terapie antiparkinsoniane.

La c. può causare una serie di effetti neurovegetativi, quali secchezza delle fauci, stipsi, nausea e anche vomito. Il farmaco può provocare tachicardia e ipotensione ortostatica: questi effetti cardiocircolatori scompaiono tuttavia dopo alcuni giorni di trattamento. Può provocare inoltre alterazioni elettrocardiografiche reversibili, consistenti in un prolungamento dell'intervallo Q-T e in un appiattimento dell'onda T. In una bassa percentuale di casi (2-4%) la c. provoca la comparsa di un ittero. Si tratta di un ittero colostatico di media gravità, attribuito ad un fenomeno di ipersensibilità al farmaco; infatti è accompagnato da eosinofilia ematica ed infiltrazione epatica di eosinofili, ricompare ad una successiva somministrazione del farmaco ed è indipendente dalla dose impiegata. La sospensione del trattamento è in genere sufficiente per eliminare il disturbo. La c. provoca eosinofilia e leucopenia; solo in rari casi si è osservata agranulocitosi. Il farmaco può causare la comparsa di 3 tipi di alterazioni cutanee: una dermatite da ipersensibilità, una dermatite da contatto nel personale che maneggia il farmaco, e infine fenomeni di fotosensibilizzazione. Pazienti trattati per lunghi periodi con alte dosi di c. presentano un'abnorme pigmentazione cutanea, con colorazione grigio-bluastra delle regioni esposte alla luce; si osservano inoltre depositi di pigmento nella cornea e nel cristallino. È stata riportata anche l'insorgenza di una retinopatia pigmentosa. L'incidenza di questi effetti varia, a seconda degli studi, dall'1 al 30% dei pazienti trattati (Klein e Davis, 1969).

La c. potenzia l'azione centrale di vari farmaci e particolarmente di quelli ad azione depressiva centrale, quali i barbiturici, l'alcol, i narcotici-analgesici; questa proprietà del farmaco va tenuta presente nella pratica clinica.

V. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA; NEUROLETTICI FARMACI.

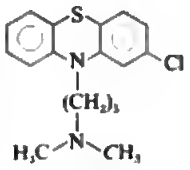
Bibliografia

Andén N. E. *et al.*, *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 1970, **5**, 1.
Bouttier D., Raymondeau C., Piot C., *Rev. Neurol.* (*Paris*), 1959, **100**, 751.
Bradley P. B., Wolstencroft J. H. *et al.*, *Nature* (*London*), 1966, **212**, 1425.
Courvoisier S., Fournel J. *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1953, **92**, 305.
Crismon C., *Psychopharmacol. Bull.*, 1967, **4**, 1.
Dasgupta S. R., Werner G., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1955, **100**, 409.
Delay J., Deniker P., *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*, 1961, Masson, Paris.
Delay J., Deniker P., Harl J. M., *Ann. Médicopsychal.* (*Paris*), 1952, **110**, 112.
De Maar E. W. J., Martin W. R., Unna R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1958, **124**, 77.
Fink M., in *Psychopharmacology. A Review of Progress*, 1957-1967, Public Health Service Publication No. 1836, U. S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968, p. 497.
Gatti G., *Proc. V Int. Congr. Collegium Neuropsychopharmacologicum*, Excerpta Medica Int. Congr. series n. 129, p. 840.
Killam E. K., in *Psychopharmacology. A Review of Progress*, Public Health Service Publication No. 1836, U. S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968, p. 411.
Klein D. F., Davis J. M., *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
Longo V. G., *Electroencephalographic Atlas for Pharmacological Research*, 1962, Elsevier, Amsterdam.
Longo V. G., *Neuropharmacology and Behavior*, 1972, Freeman, S. Francisco.
Moruzzi G., Magoun H. W., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 455.
Munkvad I., Pakkenberg H., Randrup A., *Brain Behav. Evol.*, 1968, **1**, 89.
Rutledge L. T., Doty R. W., *Amer. J. Physiol.*, 1957, **191**, 189.
Wechsler M. B., Roizin L., *J. Ment. Sci.*, 1960, **106**, 1501.

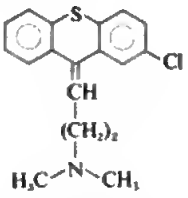
GIANLUIGI GATTI E VINCENZO FLORIO

CLORPROTISENE E ANALOGHI

Il clorprotisene (N.R.: Taractan; Truxal) è stato il primo neurolettico della serie dei tioxanteni ad essere introdotto in clinica (1959). Lo studio dei derivati tioxantenici, intrapreso allo scopo di ottenere sostanze ad azione neurolettica della stessa efficacia delle fenotiazine ma prive degli effetti collaterali di queste ultime, ha portato, dal 1958 ad oggi, alla sintesi di numerosi composti, di cui solo alcuni, quali il c., il clopentissolo ed il tiotissene sono impiegati in clinica. Questo gruppo di farmaci possiede un nucleo triciclico che differisce da quello delle fenotiazine per la presenza di 1 atomo di carbonio al posto di 1 atomo di azoto. Il c., forma *cis* del 2-cloro-9-(3-dimetilaminopropilidene)tioxantene, è il derivato tioxantenico analogo della clorpromazina, possiede cioè la stessa catena laterale di quest'ultima. Si presenta come cristalli a forma di prisma, incolori ed insapori, insolubili in acqua, solubili nei solventi delle sostanze grasse.



clorpromazina



clorprotisene

Negli animali da laboratorio il c. provoca gli effetti centrali caratteristici delle sostanze neurolettiche: possiede un'azione sedativa in tutte le specie trattate, e a dosi leggermente più alte di quelle sedative provoca la comparsa di una sindrome catatonica. Il farmaco possiede un'azione antagonista nei riguardi delle stereotipie provocate dall'anfetamina nel ratto e nel topo; antagonizza,

Digitized by Google

inoltre, gli effetti dell'apomorfina, prevenendo, nel cane, l'insorgenza del vomito e, nel ratto, le stereotipie. Il c. potenzia l'azione anestetica dell'alcol e dei barbiturici e l'azione analgesica della morfina e delle sostanze morfinosimili. Causa, inoltre, la perdita delle capacità termoregolatrici: ratti tenuti a temperatura ambiente di 22 °C presentano, dupo trattamento con dosi di 2,5-5 mg/kg intraperitoneo di c., una prolungata diminuzione della temperatura corporea. Come gli altri neurolettici, il c. ha un caratteristico effetto sul comportamento condizionato di *avoidance*; blocca, infatti, la risposta condizionata senza inibire la risposta incondizionata. Le dosi efficaci variano da 0,5 a 3 mg/kg, a seconda delle specie animali e del test usato. Sull'attività elettrica cerebrale il farmaco possiede un effetto «sincronizzante». Nel coniglio non anestetizzato provoca, a dosi di 0,1-1 mg/kg endovena, la comparsa di onde lente di alto voltaggio nel tracciato corticale; dosi superiori causano, inoltre, il blocco della reazione elettroencefalografica di risveglio per stimoli esterni o per stimolazione elettrica della sostanza reticolare ascendente. In tutti questi test farmacologici il c. ha dimostrato di possedere uno spettro d'azione sovrapponibile a quello della clorpromazina; anche le dosi efficaci dei due farmaci sono molto simili.

Ricerche biochimiche hanno messo in evidenza che il c. provoca, come le altre sostanze neurolettiche, un aumento del contenuto cerebrale di ac. omovanillico, il principale metabolita della dopamina. Questo è interpretato, attualmente, come un effetto secondario dovuto al blocco dei recettori dopaminergici e noradrenergici da parte dei neurolettici; per un meccanismo di compenso, si verificherebbe un'aumentata sintesi di dopamina ed un suo accelerato metabolismo.

A livello periferico il farmaco possiede un'azione antagonista nei riguardi delle catecolamine e della serotonina; ha, inoltre, una debole azione anticolinergica.

Lo studio della tossicità del farmaco ha dimostrato che la dose letale acuta, nel ratto e nel topo, è molto superiore alle dosi farmacologicamente attive; il trattamento cronico, 40 settimane, con 10 e 20 mg/kg intraperitoneo, nel ratto, non ha provocato manifestazioni tossiche. Il c. è facilmente assorbito per via orale e per via parenterale. Nell'organismo viene trasformato in prodotti idrosolubili, che vengono eliminati per via renale; l'eliminazione di una singola dose è completa dopo 2 giorni.

In clinica il c. è impiegato nelle psicosi schizofreniche, nelle psicosi maniacodepressive e nelle sindromi nevrotiche. Studi comparati dell'efficacia del farmaco nelle psicosi schizofreniche acute e croniche indicano che la sua azione antipsicotica è paragonabile a quella posseduta dalla clorpromazina. Pur essendo efficace verso tutti i sintomi psicotici, la sua azione è prevalente nei riguardi dell'agitazione psicomotoria e dell'ansia; minori sono i risultati terapeutici ottenuti nei confronti del delirio e dei disturbi psicosensoriali. Ne è stato, quindi, proposto l'impiego soprattutto nelle forme iniziali delle psicosi acute, in cui l'azione sedativa del farmaco risulterebbe particolarmente utile. A bassi dosaggi il suo impiego si è dimostrato utile anche nelle sindromi depressive, soprattutto nelle forme ansiose. Pur essendo privo di una reale azione antidepressiva, il suo effetto sedativo ed ansiolitico può essere utilmente sfruttato nelle sindromi depressive, in quanto il farmaco, a differenza degli altri neurolettici, non sembra favorire la sintomatologia depressiva. L'effetto sedativo è stato utilizzato anche nel trattamento ambulatoriale delle sindromi nevrotiche.

Le dosi impiegate variano dai 30 mg al giorno, nelle nevrosi, a 2000 mg al giorno, nelle psicosi acute. Il c. provoca effetti collaterali meno frequenti e gravi in confronto agli altri neurolettici maggiori. In particolare, le sindromi extrapiramidali sono lievi e rare. Altri effetti collaterali riportati sono: sonnolenza, tachicardia, ipotensione ortostatica, disturbi dell'accomodazione visiva, ipotermia, aumento di peso, galattorrea. Rare sono le complicanze epatiche ed ematologiche. Il farmaco provoca un rallentamento della frequenza α dell'EEG e, in alcuni casi, la comparsa di crisi epilettiche.

Oltre al c., altri derivati tioxantenici hanno trovato impiego nella terapia psichiatrica: il clopentissolo (N.R.: Sordinol), il tiotissene (N.R.: Navane) e l'SK&F 10.812. Gli studi condotti sull'animale hanno dimostrato che tutti e tre i farmaci possiedono il profilo farmacologico caratteristico delle sostanze ad azione neurolettica (Gallant e Bishop, 1968). Il clopentissolo è il derivato tioxantenico analogo della perfenazina. Introdotto nella sperimentazione clinica nel 1961, si è rivelato un efficace agente antipsicotico con una bassa incidenza di effetti collaterali indesiderati e con una relativa assenza di azione depressiva sul tono dell'umore. È utilizzato nelle sindromi schizofreniche acute e croniche e nelle sindromi maniacali. Studi controllati (Gallant e Bishop, 1968) indicano che i maggiori effetti terapeutici nella schizofrenia si ottengono nei riguardi dei disturbi del corso del pensiero e del distacco dall'ambiente. Altre indicazioni del farmaco sono rappresentate dal trattamento di oligofrenici psicotici, dei disturbi del comportamento nei dementi senili e presenili, e delle sindromi nevrotiche. Le dosi impiegate variano dai 10-25 mg al giorno, per le sindromi nevrotiche e demenziali, ai 100-200 mg al giorno, che rappresentano il dosaggio ottimale nelle sindromi schizofreniche e maniacali. A queste dosi il farmaco provoca scarsi effetti collaterali consistenti in sonnolenza, aumento di peso, sindromi extrapiramidali: queste ultime sono più frequenti che col c.

Il tiotissene è il derivato tioxantenico analogo della tioproperazina. Ha trovato impiego nelle sindromi schizofreniche acute e croniche e nella psicosi maniacale. Le dosi impiegate sono di ca. 30 mg al giorno; può provocare sindromi extrapiramidali e, per trattamenti prolungati, la comparsa di una pigmentazione abnorme del cristallino. L'SK&F 10.812 è l'analogo della trifluproma-zina; studi clinici hanno messo in evidenza le sue proprietà antipsicotiche a dosi di 100-200 mg al giorno. Provoca, tuttavia, con maggior frequenza degli altri derivati tioxantenici, effetti collaterali indesiderati.

V. anche: NEUROLETTICI FARMACI.

Bibliografia

Gallant D. M., Bishop M. P., in *Psychopharmacology. A Review of Progress*, 1968, Public Health Service Publication No. 1836, U. S. Government Printing Office, Washington D.C., p. 1093.
Itil T. M., *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 1970, 4, 270.
Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E. *et al.*, *Arzneimittelforschung*, 1967, 17, 841.
Petersen P. V., Nielsen I., *Thioxantene Derivatives*, in *Psychopharmacological Agents*, I, 1964, Academic Press, New York, p. 301.
Scheckel C. L., *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 1969, 2, 1.
Weissman A., *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 1969, 2, 15.

VINCENZO FLORIO

CLORTETRACICLINA: v. TETRACICLINE.

CLORUREMIA: v. CLOREMIA.

CLOSTRIDIUM GENERE
(gr., 'piccolo fuso')

Il genere *Clostridium* Prazmowski appartiene, insieme al genere *Bacillus*, alla famiglia delle *Bacillaceae*; mentre nel

Digitized by Google

genere *Bacillus* (v. BACILLUS GENERE) sono inclusi i microrganismi sporigeni aerobi, il g. *Cl.* comprende gli sporigeni anaerobi e microaerofili. Questa classificazione degli sporigeni in due generi, in base alla loro respirazione, è quella più largamente accettata (Bergey); per la sua semplicità e praticità essa offre certamente molti vantaggi. Tuttavia non tutti ritengono corretta questa distinzione basata sul solo carattere della respirazione; così Hall e Weinberg continuano ad usare il termine *Bacillus* anche per designare gli sporigeni anaerobi.

Esistono inoltre altre classificazioni degli sporigeni anaerobi, tra le quali ricordiamo quella di Prévot, molto precisa e dettagliata, che però, secondo alcuni AA., presenta lo svantaggio di un'eccessiva suddivisione e complessità.

Del g. *Cl.* sono note 93 specie (Bergey, 1957), alcune delle quali di grande interesse per l'igiene e la medicina, appartenendo a questo gruppo gli agenti patogeni del tetano, del botulismo e della gangrena gassosa.

Le specie più importanti per la patologia e l'igiene sono:

Cl. tetani (scoperto da Nicolaier nel 1885);

Cl. botulinum (van Ermengem, 1896);

Cl. sporogenes (Metchnikoff, 1908);

Cl. septicum (Pasteur e Joubert 1877; *sin.*: *B. oedematis maligni* Koch; *Vibrion septique* Pasteur);

Cl. novyi (Novy, 1894; *sin.*: *B. oedematiens*, *B. novyi*, *B. oedematis thermophilus*);

Cl. welchii (Achalme, 1891; *sin.*: *B. perfringens*, *B. aerogenes capsulatus*);

Cl. chauvoei (Arloing, 1879; *sin.*: *Cl. feseri*, *B. anthracis-symptomatici*);

Cl. histolyticum (Weinberg e Séguin, 1916);

Cl. fallax (Weinberg e Séguin, 1918);

Cl. bifermentans (Tissier, 1902);

Cl. aerofoetidum (Weinberg e Séguin, 1918).

La specie tipo è rappresentata da *Cl. butyricum* Prazmowski.

Diffusione

Gli sporigeni anaerobi sono largamente distribuiti in natura, e il loro habitat principale è il suolo. Molti di essi si ritrovano comunemente nel tubo intestinale dell'uomo e degli animali. *Cl. welchii*, per es., è sempre presente nelle feci umane, *Cl. tetani* è stato trovato nel 10-40% di campioni di feci di animali domestici, e così *Cl. sporogenes*.

La presenza così frequente di questi organismi nel canale intestinale ha fatto pensare ad alcuni che il loro habitat normale fosse appunto il grosso intestino, e la loro presenza nel suolo fosse dovuta ad inquinamento fecale; ma il fatto che questi germi siano stati ritrovati in territori non abitati

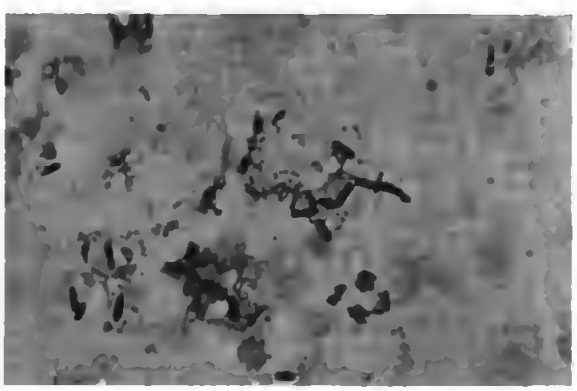


Fig. 1. *Cl. septicum*: forma sporificata.

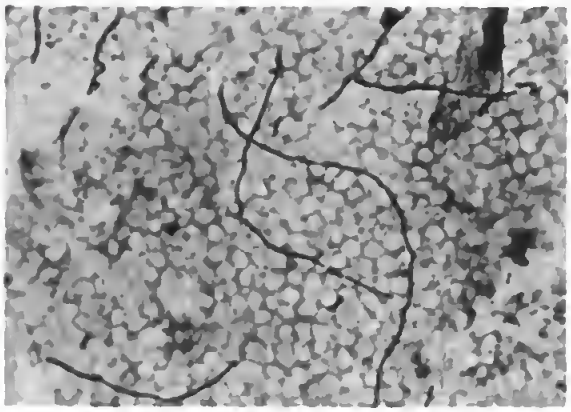


Fig. 2. *Cl. septicum*: forma filamentosa nel sangue.

da uomini né da animali rende improbabile tale ipotesi. Oggi si pensa che la sede primaria di molti anaerobi sia il suolo e che la frequente ingestione di vegetali e frutta da parte degli animali faccia sì che essi si adattino a vivere temporaneamente o permanentemente nel canale intestinale.

Morfologia

I clostridi (figg. 1-3) sono microrganismi di grandi dimensioni, di forma bastoncellare. In lunghezza misurano da 3 a 8 μ, ma sono molto frequenti le forme filamentose; la larghezza varia da 0,5 a 1,2 μ. Le forme vegetative sono diritte o leggermente incurvate, con margini paralleli, estremità tronche o arrotondate. In genere si dispongono singolarmente, ma si possono osservare in catene, in coppie o in ammassi; si possono inoltre riscontrare le forme irregolari più svariate (navicolari, a limone, etc.). La grande variabilità di questi elementi rende molto difficile l'identificazione delle specie su basi morfologiche.

La formazione di spore è comune a tutte le specie, ma varia molto il tempo di sporificazione.

Cl. sporogenes sporifica rapidamente in tutti i terreni, *Cl. welchii* solo in terreni privi di carboidrati fermentabili e incostantemente. Tutti, tranne *Cl. welchii*, sporificano nel corpo dell'animale ospite.

La spora può essere ovale o rotonda, in posizione equatoriale, subterminale o terminale. Una sommaria classificazione si può fare perciò in base a questi dati (tab. I).

Con l'eccezione di *Cl. welchii*, tutti i membri sono mobili per ciglia peritriche, i movimenti sono lenti e si osservano meglio in colture giovani o nei liquidi tessutali degli animali infettati.

Solo *Cl. welchii* e *Cl. butyricum* sono forniti di capsula.

Tutti i clostridi assumono facilmente i comuni coloranti; rispetto al Gram sono tutti positivi. Alcuni con l'invecchiamento perdono questa proprietà (*Cl. histolyticum*, *Cl. botulinum*). La spora è intensamente colorata dal Gram ai primi stadi della sua formazione; quando è matura si colora bene alla periferia, restando scolorata al centro.

Caratteri colturali e fisiologici. Struttura antigene

Con l'eccezione di *Cl. histolyticum*, che è microaerofilo, i membri più importanti del g. *Cl.* sono anaerobi obbligati. Pertanto le colture dovranno essere allestite in adatti terreni per anaerobi e con gli accorgimenti comunemente in uso.

Particolarmente utili e di facile preparazione i terreni contenenti sostanze ad energica azione riducente (per es. brodi addizionati dello 0,05% di tioglicolato sodico come riducente e dello 0,1% di agar per aumentarne la viscosità).

Digitized by Google

TAB. I. CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI SPECIE DEL GENERE CLOSTRIDIUM

Specie	Spore	Colture in gelatina	Colture in agar	Potere proteolitico	Potere saccarolitico	Tossine
Cl. tetani	sferiche, terminali	colonie aperte	colonie aperte	—	—	+ + + +
Cl. septicum		colonie aperte	colonie aperte	±	+ +	+ +
Cl. welchii		colonie chiuse, fluidificazione lenta incostante	colonie chiuse, lenticolari o a cuore	±	+ +	+ +
Cl. novyi		colonie aperte, fluidificazione rapida	colonie aperte	±	+ +	+ + +
Cl. histolyticum	ovali, subterminali o equatoriali	colonie aperte	colonie aperte	+ +	+	+
Cl. sporogenes		colonie aperte, fluidificazione rapida	colonie aperte	+ +	+	—
Cl. chauvoei		colonie aperte, fluidificazione rapida	colonie aperte	±	+ +	+ +
Cl. botulinum		colonie aperte, fluidificazione nei ceppi proteolitici	colonie in genere chiuse	±	+	+ + + + +

Cl. tetani: è anaerobio obbligato. Si coltiva tra i 15 e i 45 °C, con *optimum* a 37 °C. La sporificazione nella coltura si inizia a 48 h dalla semina ed è completa dopo 10 giorni. Nelle colture in brodo per anaerobi si ha l'intorbidamento in 24 h con sviluppo di gas; dopo parecchi giorni la coltura sedimenta. In gelatina, per infissione, si ha sviluppo lungo il canale d'innesto; da questo si staccano filamenti laterali in modo che la coltura prende il tipico aspetto di spazzolino pulisci-tubi. Verso il 10° giorno avviene la fluidificazione che però non è costante per tutti i ceppi.

In agar, per disseminazione in massa, si formano colonie con centro opaco granuloso e alone periferico sfumato, composto di un intreccio di fini arborescenze (aspetto cosiddetto *aperto*).

In latte si ha sviluppo con o senza coagulazione a seconda dei ceppi. Il siero e il bianco d'uovo coagulati vengono in genere digeriti.

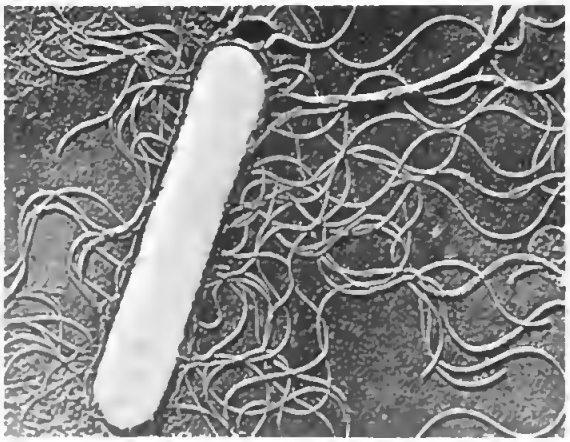


Fig. 3. *Cl. tetani*: sono presenti numerosissime ciglia inserite lungo tutto il perimetro del corpo batterico; alcune di queste ciglia (*in alto, a destra*) sono intrecciate fra loro, formando un unico fascio (20.000 ×). (*Da Scanga*).

Cl. botulinum: è un anaerobio obbligato esigente, si coltiva bene tra i 20 e i 30 °C. Cresce male a 37 °C, senza produrre in genere, a tale temperatura, nè tossine, né spore. In brodo per anaerobi si ha sviluppo abbondante, con produzione di gas e sedimentazione dopo alcuni giorni. In gelatina, per infissione, si ha una crescita il cui aspetto ricorda quello di *Cl. tetani*, ma la fluidificazione, nei ceppi proteolitici, è più rapida e lo sviluppo di gas abbondante. In agar si ha lo sviluppo di colonie a tipo chiuso, talora con ramificazione. Per infissione si ha sviluppo lungo il canale d'innesto con produzione di gas che spezza il cilindro di agar.

Gli altri clostridi si sviluppano nei terreni per anaerobi formando colonie del tipo *aperto* o *chiuso* (colonie a margini netti senza ramificazioni, fig. 4), in genere producendo gas e fondendo la gelatina (tab. I).

Nei riguardi del metabolismo e delle capacità biochimiche dei clostridi, si possono distinguere delle specie in cui predominano le attività fermentative o saccarolitiche, e delle specie in cui prevalgono le attività proteolitiche (tab. I). Queste attività biochimiche si accompagnano con la produzione di gas in forti quantità (CO_2, H_2, CH_4), di acidi, e talora di indolo e H_2S.

I clostridi possono essere classificati in base ai loro antigeni cellulari: un antigene ciliare proteico termolabile (H) e un antigene somatico lipopolisaccaridico (O) relativamente termostabile.

Potere patogeno e tossine

La patogenicità degli sporigeni anaerobi sembra dipendere quasi interamente dalla capacità di questi microrganismi di produrre tossine. *Cl. tetani*, per es., si moltiplica localmente e non invade mai l'organismo ospite. *Cl. botulinum* è apparentemente incapace di crescere in tessuti vivi, pertanto non è mai parassita e i suoi effetti patogeni sono determinati dall'ingestione di sostanze alimentari conservate in assenza di ossigeno, in seno alle quali si sia sviluppato il germe producendo la tossina.

Digitized by Google

TAB. II. TIPI DI CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Tipo	Sinonimi	Capacità proteolitiche	Malattia	Antitossina
A		proteolitico	botulismo umano	specifica
B		alcuni ceppi proteolitici	botulismo umano	specifica
C_α	clostridio delle larve delle mosche	non proteolitico	malattia paralitica dei polli, botulismo delle oche selvatiche	neutralizza anche la tossina del tipo C_β
C_β	*Cl. parabotulinum*	non proteolitico	avvelenamenti da foraggio del bestiame (Australia)	specifica
D	*Cl. parabotulinum -equi*	non proteolitico	avvelenamenti del bestiame (Africa)	specifica
E		non proteolitico	botulismo umano	specifica
F		proteolitico	botulismo umano	specifica

Cl. oedematiens resta localizzato al punto di inoculazione, e lo stesso si può dire di *Cl. welchii* e di *Cl. septicum*.

Si può quindi affermare che il tetano, e in certo senso la gangrena gassosa, sono delle tossinfenzioni. Il botulismo è sempre un'intossicazione.

In effetti le più potenti tossine batteriche, eccettuata la tossina difterica, sono elaborate dal gruppo degli sporigeni anaerobi: sono esotossine e di queste hanno tutte le caratteristiche; possono essere rese atossiche mediante formaldeide (anatossine) ed altri metodi. Filtrati bruti di colture di *Cl.* hanno proprietà tossiche riferibili a diverse sostanze: da filtrati di colture di *Cl. welchii* sono state separate un certo numero di frazioni attive, ed è probabile che altrettanto si verifichi per le altre specie.

Tossina tetanica

Si ottiene filtrando per candela una brodocoltura di 15-20 giorni. Per la cavia la DML è di 0,0001-0,00005 ml ma, poiché il residuo secco rappresenta ca. 1/40 del peso totale del filtrato e gran parte di questo residuo secco è dato dai componenti del brodo, la dose mortale effettiva per la cavia risulta dell'ordine di frazioni di µg (il tetano è stato prodotto nel topino per inoculazione di 0,000013 µg di tossina cristallina).

La tossina tetanica viene distrutta in 20 min alla temperatura di 70 °C, e si conserva bene allo stato secco. Ha una grande affinità per il sistema nervoso; una miscela di tossina e tessuto cerebrale, inoculata in animali sensibili, non è tossica.

Oltre alla tetanotossina ad azione neurotropa (tetanospasmina), *Cl. tetani* produce un'emolisina (tetanolisina).

Gli studi di Loewenstein e di Ramon hanno dimostrato che le brodocolture, addizionate con formolo al 2-4‰, perdono la tossicità conservando il potere antigene. Contrariamente a quanto avviene nel caso di *Cl. botulinum*, tutti i ceppi di *Cl. tetani* danno luogo a tossine sierologicamente identiche: quindi i sieri immuni contro un determinato ceppo sono attivi contro tutti gli altri.

Tossina botulinica

È una esotossina attivissima che ha la particolare caratteristica di resistere alle soluzioni acide nonchè all'azione degli enzimi proteolitici gastrici ed intestinali; è invece distrutta dagli alcali e dall'alcol. Altra caratteristica notevole di questa tossina è quella di essere relativamente termostabile, resistendo alla temperatura di 75-80 °C per 10 min, e anche più, nelle conserve alimentari. L'inattivazione completa si ottiene mediante esposizione per 10 min a 100 °C.

Gli avvelenamenti naturali da tossina botulinica si ma-

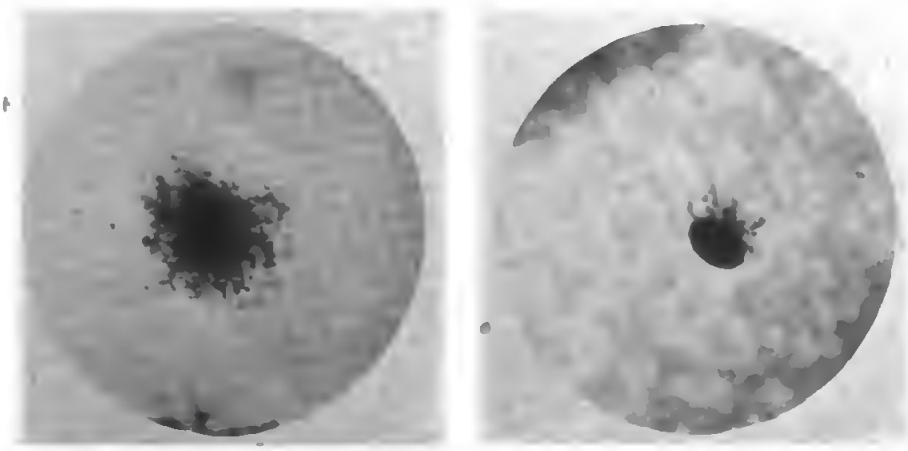


Fig. 4. *Cl. oedematiens*. *A sinistra*: colonia a tipo aperto; *a destra*: colonia inizialmente chiusa con arborescenze secondarie

Digitized by Google

nifestano dopo un periodo di latenza più o meno lungo (da 18-24 h a più giorni) e decorrono con alterazioni nervose motrici e secretive (v. BOTULISMO).

Cl. botulinum è stato suddiviso in vari tipi, che differiscono fra loro in quanto le tossine da essi prodotte sono immunologicamente diverse. I tipi meglio conosciuti e più frequenti sono il tipo A e il tipo B. La tossina botulinica di tipo A contiene $2,2 \cdot 10^8$ DL_{50} (topino) per mg di azoto. I tipi D ed E hanno una tossicità analoga; la tossina di tipo C è ca. 10 volte meno tossica. Le tossine purificate dei tipi A-E sono rapidamente detossificate dalla formalina, con trasformazione nella rispettiva anatossina (v. VACCINI) immunizzante (tab. II).

Tossine dei microrganismi della gangrena gassosa

Anche i microrganismi della gangrena gassosa hanno la capacità di produrre tossine: *Cl. septicum* produce un veleno di media tossicità (DML per il topo: 0,005 ml). I filtrati delle colture iniettati nei muscoli vi provocano necrosi colliquativa, ed endovena provocano un notevole ingorgo capillare, emorragie e degenerazioni nei vari organi.

Cl. welchii è forse il più importante degli agenti della gangrena gassosa (v.), e si trova, nella grande maggioranza dei casi di questa malattia, solo o associato agli altri anaerobi del gruppo. È dotato di una certa capacità invasiva, forse grazie a forti quantità di ialuronidasi che è capace di produrre (μ-tossina). Oltre che in infezioni gangrenose da ferite, è stato riscontrato in ascessi chiusi, in infezioni uterine, gastrointestinali, etc. Inoltre è responsabile di alcuni avvelenamenti alimentari a decorso benigno (diarrea, vomito: guarigione in 24-48 h). Sono state isolate dai suoi filtrati una dozzina di tossine; la più importante è l'α-tossina, cui è legata la virulenza: ha azione emolitica, lecitinasica e letale per gli animali da laboratorio (per inoculazione endovenosa). Si annoverano inoltre tossine ad azione necrotizzante, proteolitica, letale, desossiribonucleasica, etc.

I filtrati di *Cl. oedematiens* contengono la tossina più potente tra quelle prodotte dal gruppo della gangrena gassosa (DML per il topo 0,0002 ml); essi producono intenso edema gelatinoso del muscolo e, endovena, alterazioni degenerative della milza e del rene. Talora sono presenti nel filtrato un'emolisina, una lecitinasi e una ialuronidasi.

Cl. chauvoei produce una debole tossina, molto termolabile (distrutta in 5 min a 52 °C); la DML per il topo è di 0,1-0,5 ml di filtrato.

I filtrati di colture di *Cl. histolyticum* sono in genere poco tossici; contengono un enzima proteolitico molto attivo.

Vitalità e resistenza

Di scarsa vitalità allo stato vegetativo, i clostridi presentano allo stato di spora una spiccata resistenza a tutti gli agenti fisici e chimici. *Cl. botulinum* sopporta l'ebollizione per 3-4 h, e la temperatura umida di 105 °C per 100 min; *Cl. tetani* resiste per 90 min all'ebollizione, e così *Cl. oedematiens*; meno resistente è *Cl. welchii* (distrutto in 5 min a 100 °C). È anche notevole la resistenza delle spore ai disinfettanti: le spore tetaniche resistono per 15 h a concentrazioni di fenolo del 5‰ quelle di *Cl. sporogenes* vi possono sopravvivere dopo 8 giorni di permanenza.

Nella polvere e nella terra secca le spore dei clostridi possono sopravvivere per anni. Le colture restano vitali per alcuni mesi.

V. anche: BOTULISMO (III, 103); GANGRENA GASSOSA; TETANO.

Bibliografia

Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1957, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
Oakley C. L., *Bull. Hyg.*, 1943, **18**, 781.
Pappenheimer A. M., *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2057.
Prevot A. R., *Manuel de classification et de détermination des bactéries anaérobies*, 1948, Masson, Paris.
Puntoni V., *Microbiologia medica*, 1950, 4 ed., Tumminelli, Roma.
Weinberg M., Natinelle R., Prevot A. R., *Les microbes anaérobies*, 1937, Masson, Paris.
Wilson G. S., Miles A. A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

MARIO PRINCIVALLE

CLOTRIMAZOLO

Il clotrimazolo (1-[1-*o*-clorofenil-1,1-difenilmetil] imidazolo; N. R.: Canesten) è un fungicida con spiccata attività verso numerosissimi funghi patogeni per l'uomo: *Aspergillus*, *Candida*, *Trichophyton*. Particolarmente efficace si è dimostrato nella terapia dell'aspergilloma polmonare. Viene somministrato per via orale. Tra gli effetti indesiderati vengono segnalati vomito e astenia.

Bibliografia

Postgrad. Med. J., 1974, **50**, suppl. 1.

RED.

CLOXACILLINA: V. PENICILLINE.

COAGULANTI

F. *coagulants*. - I. *coagulating agents*. - T. *Gerinnungsmittel*. - S. *substancias coagulantes*.

Definizione e generalità

Si dicono coagulanti tutte le sostanze capaci di determinare o favorire la coagulazione del sangue (v.) che costituisce una tappa fondamentale dell'emostasi (v.).

Ogni alterazione del sistema emocoagulativo nasce dalla carenza congenita o acquisita di uno o più fattori della coagulazione, può condurre alla comparsa di emorragie e può richiedere la terapia sostitutiva o, quando è possibile, l'utilizzazione di sostanze stimolanti la formazione dei fattori carenti.

La *terapia sostitutiva* si attua con l'uso di plasma, o frazioni plasmatiche con attività emocoagulativa, concentrati piastrinici, calcio ed alcune sostanze biologiche con attività tromboplastinica o trombinica, come alcuni veleni di vipera. Le *sostanze stimolanti* sono quelle in grado di favorire l'incremento di alcuni fattori della coagulazione e soprattutto di quelli VII. K-dipendenti (fattori II, VII, IX e X).

In senso lato sono da considerare come c. anche le sostanze capaci di interferire con la fibrinolisi (v.), cioè quei farmaci che impediscono la dissoluzione precoce del coagulo. L'argomento è ampiamente trattato sotto la voce ANTIFIBRINOLITICI FARMACI.

Le principali indicazioni dei c. sono costituite dalle malattie da carenza dei fattori ematici della coagulazione (ipo- e afibrinogenemie, ipoprotrombinemie, ipoproconvertinemie, emofilie, paraemofilia, deficit di fattore X, sindromi da anticoagulanti, sindromi iatrogene da uso incongruo di dicumarolici ed indanedionici), dalle sindromi iperfibrinolitiche, dalle emorragie per *rexin* o per *diabrosin*.

Coagulanti sostitutivi

1. *Sangue umano totale*. - In situazioni di emergenza, in mancanza cioè di preparazioni dei diversi fattori della

Digitized by Google

coagulazione e nell'impossibilità di separare correttamente il plasma, si può somministrare il sangue totale, specie se il paziente è anche anemico. Ovviamente, è indispensabile utilizzare sangue fresco (raccolto cioè entro 6 h) se il fattore da sostituire è uno dei fattori labili (V, VIII), altrimenti può essere utilizzato anche il sangue conservato.

2. *Plasma umano.* – Esso costituisce il prodotto biologico di base per la terapia sostitutiva in quanto contiene, se fresco (preparato entro 6 h dalla raccolta del sangue), tutti i fattori della coagulazione più i fattori piastrinici, se la separazione del plasma dalle emazie è fatta in modo da conservare le piastrine.

Il plasma fresco può essere utilizzato immediatamente come tale, oppure conservato congelato a —30 °C (plasma fresco congelato) o liofilizzato con particolari precauzioni; in tutte e due le forme esso conserva le proprietà emocoagulative originarie per ca. 1 anno.

Il plasma preparato da sangue raccolto da più di 6 h differisce dal precedente in quanto contiene una minore quantità dei fattori V e VIII notoriamente labili alla conservazione. Esso può essere conservato allo stato congelato (—25 °C) per 3 anni, o liofilizzato (a temperatura non superiore a 25 °C, al riparo dalla luce) per 5 anni e anche allo stato liquido (tra 15 e 25 °C, al riparo dalla luce) per 5 anni. Dato quanto sopra, il plasma fresco può essere impiegato in tutti i casi di deficit di fattori emocoagulativi, quello non fresco negli stessi casi meno le deficienze di fattore V e/o VIII.

Il plasma va somministrato sempre per via endovenosa in quantità variabile da caso a caso, in rapporto con la deficienza del fattore carente e con la concentrazione dello stesso fattore che si vuole ottenere in circolo per assicurare un'emostasi efficiente. La frequenza delle somministrazioni è condizionata dall'emivita biologica del fattore da sostituire. V. anche: PLASMA UMANO.

3. *Frazioni plasmatiche dotate di attività emocoagulativa.*

a) *Fibrinogeno.* – È disponibile in preparazioni liofilizzate, che devono contenere non meno di 1 g di fibrinogeno. Si somministra per via endovenosa in quantità che consentano di raggiungere la concentrazione plasmatica capace di assicurare un'emostasi sufficiente (100 mg/100 ml di plasma) tenendo presente che ca. il 50% del fibrinogeno trasfuso scompare dal circolo nelle prime 24 h e che la sua emivita è di circa 96 h.

È indicato nella afibrinogenemia congenita; nelle ipofibrinogenemie congenite e acquisite, nelle fibrinogenopatie e, secondo vari AA. anche nelle emorragie da trombocitopenia. V. anche: FIBRINOGENO.

b) *Concentrati di fattore VIII.* – Sono abitualmente ottenuti con la congelazione e successiva scongelazione del plasma in appropriate condizioni di temperatura; sono noti come «crioprecipitati antiemofilici» (v. CRIOPRECIPITATO) e devono contenere non meno di 3 U. di fattore VIII per ml. Con particolari metodi, come la precipitazione con glicina o con PEG (glicole di polietilene) si possono approntare, partendo dai crioprecipitati, preparati contenenti circa 250 U. di fattore VIII per ml che consentono di raggiungere facilmente in circolo un livello di fattore VIII sufficiente ad assicurare l'emostasi (v. GLOBULINA ANTIEMOFILICA).

L'emivita del fattore VIII è di 4-8 h, la sua concentrazione nel plasma normale è di ca. 1 mg per 100 ml e corrisponde ad 1 U. per ml. Per assicurare l'emostasi è sufficiente mantenere in circolo il 25% della concentrazione normale nei casi di emorragia e il 40% ca. nei casi di preparazione ad interventi chirurgici.

c) *Concentrati di fattori del complesso protrombinica o PPSB (Protrombina, Procanvertina, fattore Stuart o X, fattore IX o dell'emofilia B).* – Da plasma normale o da plasma sottoposto a crioprecipitazione per la preparazione del fattore VIII è possibile ricavare, con metodi opportuni, un concentrato proteico ricco di tutti i fattori del complesso protrombinico e, precisamente, i fattori II, VII, IX e X. Questa preparazione è molto stabile alla conservazione e trova indicazione nelle deficienze acquisite e congenite dei suddetti fattori e quindi soprattutto nell'emofilia B e nelle carenze dovute a terapia anticoagulante con dicumarolici in particolare. Anche in questo caso la condotta terapeutica deve tendere ad ottenere in circolo la concentrazione minima indispensabile per assicurare l'emostasi e deve essere rapportata all'emivita dei singoli fattori per quanto riguarda la frequenza delle somministrazioni.

L'emivita della protrombina, del fattore VII e IX è di ca. 72 h, quella del fattore X di ca. 48 h.

d) *Concentrati di fattore XIII.* – Da estratti di tessuto placentare e dalle piastrine è possibile ricavare concentrati di fattore XIII, utilizzabili nei rari casi di sindrome emorragica con deficienza di questo fattore.

e) *Concentrati piastrinici.* – Con metodi vari è possibile preparare concentrati piastrinici conservabili per ca. 48 h a 22 °C. Essi devono contenere ca. 1.200.000 piastrine per ml e sono indicati in tutti i casi di trombocitopenia grave e di trombocitopatia.

L'emivita delle piastrine trasfuse è di ca. 72 h e bisogna mantenerne in circolo non meno di 30.000 per mm³ per ottenere una buona emostasi (v. anche: PIASTRINE).

4. *Sali di calcio ionizzabili (glicanato, lattato, etc.).* – Questi preparati sono indicati in modo particolare nelle emorragie successive a trasfusioni massive quando gran parte del sangue circolante è stato sostituito con sangue conservato e, quindi, privo di calcio libero o ionizzato.

La quantità da somministrare varia da caso a caso e deve essere sufficiente a ricostituire la normale calcemia.

5. *Sostanze ad azione tromboplastinica.* – Si tratta di sostanze capaci di esercitare attività tromboplastinica o similtromboplastinica. Al primo gruppo appartengono estratti di tessuto o di piastrine ricchi di tromboplastina, attivi anche per via parenterale. Tra questi si possono ricordare: estratti di tessuto polmonare animale, estratti di tessuto nervoso di mammifero, complessi fosfolipidici estratti da cervello di animali, estratti di midollo spinale, estratti di muscolo pettorale di colombo.

Al gruppo delle sostanze esplicanti attività similtromboplastinica appartiene il veleno di *Bothrops jararaca* che *in vitro* esplica attività trombinica mentre *in vivo*, a causa della diluizione, esercita un effetto tromboplastinico. Si usano per via intramuscolare o endovenosa (N. R.: Botropase, Ophidiase, fiale da 1 ml, 2 volte al dì).

Coagulanti ad azione favorente

Sostanze agenti da coagulanti mediante incremento della produzione e/o della concentrazione della tromboplastina

Le pectine, polisaccaridi dei quali il costituente essenziale è l'ac. poligalatturonico, manifestano esclusivamente *in vivo* un'azione favorente la formazione di tromboplastina, dimostrata da un accorciamento del tempo di coagulazione. Sono più efficaci per via intramuscolare ed endovenosa (soluzioni all'1%). Azione analoga esplica il poligalatturonato di metile (Sangostop®), in soluzione al 5% *per os*, al 3% per iniezioni. È possibile che queste sostanze stimolino pure la formazione di fibrinogeno. Meritano solo un cenno, poiché sono cadute in disuso: la gelatina (disciolta in soluzione fisiologica al 2-5%, 20-100 ml al dì); le soluzioni saline o glicosate ipertoniche; la proteinoterapia aspecifica (latte, preparati allo zolfo, sangue).

Digitized by Google

Sostanze stimolanti la formazione della protrombina (Vit. K e derivati)

Per favorire la formazione di fattori del complesso protrombinico o Vit. K-dipendenti (fattori II, VII, IX e X), viene usata la Vit. K che interviene nella sintesi epatica della protrombina e degli altri fattori Vit. K-dipendenti. Si conoscono 3 vitamine K e alcuni derivati idrosolubili della Vit. K_3 (menadione bisolfito e difosfato sodico). Le indicazioni terapeutiche sono rappresentate dalle condizioni di mancato afflusso della bile nell'intestino (ostruzioni delle vie biliari, fistole), dal diminuito assorbimento della vitamina (sindromi da malassorbimento), dalla mancata sintesi della vitamina per assenza fisiologica (primi mesi di vita) o patologica (da uso di sulfamidici o antibiotici) della flora intestinale e dall'uso incongruo di anticoagulanti dicumarolici ed indanedionici.

La più attiva si è dimostrata la Vit. K_1: si somministra *per os* o per via parenterale. Le dosi sono di 5-10 mg *per os* a scopo profilattico (1-2 mg nei neonati) e di 20-40 mg al dì per via intramuscolare o endovenosa nei casi più gravi: non va superata la dose singola di 20 mg (1 mg/kg nel bambino): somministrazioni successive vanno fatte 3-8 h dopo la prima controllando il tempo di Quick per evitare complicanze trombotiche. Efficaci, anche se meno attivi della Vit. K_1, sono il menadione ed i suoi derivati idrosolubili. V. anche: VITAMINE.

Sostanze stimolanti la produzione di fibrinogeno

Sempre al fine di aumentare la coagulabilità del sangue, agendo però sulla formazione di fibrinogeno, sono state usate in passato sostanze quali le pectine, gli estratti di fegato, le vitamine del complesso B, il rosso Congo; esse però ora non sono più usate.

Merita, invece, un accenno l'uso nelle afibrinogenemie di un'associazione di linesterolo e mestranolo (2,5 mg al dì per alcuni mesi).

Coagulanti ad azione locale

Si tratta di sostanze capaci di favorire la coagulazione del sangue *in loco* senza passare in circolo. Molte di queste si usano accoppiate a mezzi emostatici locali che ne facilitano l'azione. Si usano composti ad attività tromboplastinica, trombinica o derivati del fibrinogeno: vanno inoltre citati la spugna di gelatina, la cellulosa ossidata, i derivati dell'ac. alginico e le sostanze coagulanti le proteine.

Tra le sostanze capaci di coagulare le proteine ed il fibrinogeno, formando una barriera che ostacoli la fuoruscita del sangue (oggi molto poco usate in terapia), vanno ricordate le soluzioni di percloruro di ferro al 2,5% (da evitarsi perché possono necrotizzare i tessuti), quelle di acetato di piombo, di sali di alluminio (acqua emostatica del Pagliari, del Pagliari-Pollacci), di ac. tannico (allo 0,5-2%), di antipirina. Accanto a questo gruppo di farmaci vanno ricordate anche le sostanze ossidanti in quanto capaci di esplicare azione coagulante locale: l'unica che interessi in terapia è l'H_2O_2, che però non è raccomandabile perché ostacola la formazione del tessuto di granulazione.

Le sostanze ad attività *tromboplastinica* sono praticamente le stesse già citate a proposito dei c. generali (estratti di tessuto, di organi, di cellule, muscolo fresco, etc.). Tali preparati hanno oggi solo valore storico: si usavano per imbibire garze e tamponi.

Tra i c. ad azione locale, la più usata è la *trombina* i cui preparati si ottengono dal plasma umano o dal plasma di bue e si titolano in unità (1 U. secondo il N.I.H. è la quantità che coagula in 15 sec 1 ml di una soluzione standard di fibrinogeno). Si trova in commercio in flaconcini da 3000 U. o bustine da 1500 U. da diluire con acqua. La soluzione si può applicare direttamente o con tamponi, clisma, *spray*, aerosol: si dà anche *per os* (2 bustine in 1/2 bicchiere d'acqua). Va ricordato che la *trombina non dev'essere usato per via parenterale e in particolare per via endovenoso* perché in questo caso si avranno coagulazione intravasale ed embolie. Azione trombinosimile ha il veleno di alcuni serpenti (v. sopra: *coagulanti sostitutivi*): solo il veleno di *B. jararaca* viene impiegato, specie in stomatologia, per piccole ferite.

Tra i preparati a base di fibrinogeno va ricordata la cosiddetta *spugna di fibrina*. È un preparato tratto da fibrinogeno umano; si presenta come una massa porosa che immersa in un liquido diviene gelatinosa. È largamente usata anche in chirurgia addominale e in neurochirurgia.

La cosiddetta *spugna di gelatina* si ottiene insufflando aria nella gelatina alla quale si siano aggiunti antifermentativi ed antisettici. Offre gli stessi vantaggi della spugna di fibrina ed è più economica. Si usa in chirurgia specie in casi di emorragie non aggredibili con sutura o allacciatura. Si riassorbe senza inconvenienti, ostacola l'attività della penicillina ma non quella di altri antibiotici, favorisce la rigenerazione dei tessuti. La *cellulosa ossidata* si ottiene ossidando la cellulosa con NO_2. Applicata ai tessuti aderisce bene e mostra buona capacità coagulante: l'azione sarebbe legata ad una combinazione tra cellulosa ed emoglobina con formazione di una sostanza che coagula prontamente il fibrinogeno. È efficace anche nelle manifestazioni emorragiche di coagulopatie sistemiche. Si riassorbe in pochi giorni, inattiva la penicillina, ostacola la rigenerazione cutanea ed ossea. Il *sale sodico dell'ac. alginico* esplica attività coagulante pari a quella della cellulosa ossidata. Si utilizza la soluzione o polvere o garze. Aggiungendo alla soluzione di alginato una soluzione di cloruro di calcio si ottiene la coagulazione immediata. Non ostacola la rigenerazione cutanea ed ossea né l'attività della trombina e della penicillina.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, III, 1969-1970, 2 ed., Vallardi, Milano.

Biggs R., Macfarlane R. G., *Treatment of Haemophilia and Other Coagulation Disorders*, 1966, Blackwell, Oxford.

Born G. V. R., *Drugs in Relation to Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1966, Pergamon Press, Oxford.

De Nicola P., *Gli antifibrinolitici e la bilancia emostatica. Applicazioni terapeutiche e considerazioni fisiopatologiche*, in *Emocoagulazione e fibrinolisi*, 1967, Bayer, Milano.

I processi della coagulazione ed i veleni degli afidi, 1959, Haematologica, Pavia.

Rizza C. R., Biggs R., *The Use of Plasma Fraction in the Treatment of Haemophilia and von Willebrand's Disease*, in *Progress in Hematology*, VI, 1969, Grune & Stratton, New York.

GIOVANNI DIEGO GRIESOVIN

COAGULAZIONE DEL SANGUE

F. *coagulation du sang*. - I. *blood coagulation*. - T. *Blutgerinnung*. - S. *coagulación de la sangre*.

SOMMARIO

Definizione (col. 248). - **Cenni storici** (col. 249). - **Il processo della coagulazione** (col. 251). - *Fattori plasmatici* - *Fattori piastrinici*. - *Prime fasi della coagulazione del sangue*. - *Tromboplastinogenesi*. - **Fase fibrinolitica** (col. 257). - **Tecniche per lo studio dei disturbi della coagulazione** (col. 259).

Definizione

La coagulazione del sangue [c.] è l'insieme dei fenomeni che portano al costituirsi del reticolo di fibrina e alla for-

Digitized by Google

TAB. I. FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

N°	Fattore	Struttura biochimica	Modalità d'azione	Dimostrabilità	
				nel plasma	nel siero
I	Fibrinogeno	proteina fibrillare ad alto peso molecolare	si polimerizza a fibrina per azione della trombina	+	—
II	Protrombina	globulina, alla cui sintesi sembra necessaria la Vit. K	si trasforma in trombina per azione della tromboplastina	+	—
III	Tromboplastina, trombochinasi	non preesistente nel plasma; la tromboplastina tessutale sembra sia un glicolipoproteide complesso	alla formazione della tromboplastina plasmatica concorrono vari fattori plasmatici e un fattore piastrinico	—	—
IV	Calcio	attivo in forma ionizzata	è necessario per varie fasi del processo coagulativo	+	+
V	Proaccelerina, fattore labile	globulina	viene attivato dalla trombina in fattore VI	+	—
VI	Accelerina	globulina	accelera la reazione protrombina → trombina	—	+
VII	Proconvertina, fattore stabile, SPCA	globulina	favorisce la conversione della protrombina in trombina ad opera della tromboplastina tessutale	+	+
VIII	Globulina antiemofilica A, AHG, tromboplastinogeno	globulina	partecipa alla tromboplastinogenesi plasmatica	+	—
IX	Fattore Christmas, PTC, globulina antiemofilica B	globulina	partecipa alla tromboplastinogenesi plasmatica	+	+
X	Fattore Stuart-Prower	globulina	favorisce la tromboplastinogenesi, sia plasmatica che tessutale	+	+
XI	Fattore PTA, *Plasma Thromboplastin Antecedent*	globulina	partecipa alla tromboplastinogenesi plasmatica	+	+
XII	Fattore Hageman	globulina	se attivato per contatto, inizierebbe la tromboplastinogenesi plasmatica	+	—
XIII	F.S.F., fattore stabilizzante la fibrina	globulina	rinforza la stabilità del coagulo di fibrina	+	—

mazione, dal sangue liquido, di un coagulo solido. Tale fenomeno ha grande importanza per l'emostasi (v.); entra, cioè, in quei meccanismi che tendono ad arrestare le emorragie.

Cenni storici

Nel 1666 M. Malpighi descrisse per la prima volta il reticolo della sostanza filamentosa del coagulo, che solo più di un secolo dopo (1770) Hewson isolò mediante lo sbattimento e che, nel 1795, Chaptal chiamò col nome di fibrina. Nel 1832 Burdach e Müller dimostrarono l'indipendenza della fibrina dai globuli rossi; De Blainville, nel 1834, fece le prime osservazioni su quelle che saranno poi chiamate sostanze tromboplastiche; Donné, nel 1842, descrisse le piastrine che in seguito Vulpian (1873) e, più chiaramente, Bizzozero (1882) misero in rapporto con la c.; nel 1845, Buchanan scoprì la trombina, la cui natura fermentativa (fibrinfermento) venne riconosciuta da A. Schmidt nel 1872; Denis (1859) scoprì il fibrinogeno; Arthus e Pagés (1890) riconobbero l'importanza del calcio per la c.; Sabbatani (1901) scoprì il meccanismo d'azione anticoagulante del citrato; Morawitz (1904) dette la classica teoria della c. in due stadi; Maclean (1916), dietro ispirazione di Howell, scoprì l'eparina; Quick (1936) intuì l'importanza della Vit. K, da poco scoperta, nella patologia epatica e chiarì il concetto di disturbi della prima fase della c.; Holmgren (1937) scoprì la natura eparinica dei granuli dei basofili; Patek e Taylor (1937) scoprirono le globuline antiemofiliche; Seegers e coll. (1939) arrivarono alla purificazione della trombina; Link e coll. (1941) isolarono dal trifoglio dolce guasto il dicumarolo; Cohn e coll. (1944) isolarono le varie frazioni proteiche del plasma umano e precisarono le caratteristiche fisicochimiche delle frazioni in rapporto con la c.; Owren (1944) scoprì i fattori V e VI della c.; Seegers, Loomis e Vandenbelt (1945) isolarono la protrombina come proteina omogenea; Ferry e Morrison (1947) documentarono la natura della fibrina come polimero del fibrinogeno; Ware e Seegers (1947) isolarono una globulina acceleratrice dal plasma e, l'anno seguente, dalle piastrine.

Nel 1949 Alexander e coll. descrissero il SPCA, denominato poi, secondo Koller, fattore VII; nel 1952 Biggs descrisse il

Digitized by Google

TAB. II. ALTRE CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI FATTORI

Fattore	Sinonimo	Sede di sintesi	Tempo di emivita h	Livello minimo emostatico mg %	Stabilità
I	Fibrinogeno	fegato	36-90	80-100	stabile
II	Protrombina	fegato, Vit. K dipendente	60-70	40	stabile
III	Tromboplastina tessutale	attività tromboplastinica presente nella maggior parte dei tessuti			
V	Proaccelerina, fattore labile	fegato	12-36	5-10	labile
VII	Proconvertina, fattore stabile	fegato, Vit. K dipendente	4-7	20-25	stabile
VIII	Fattore antiemofilico, globulina antiemofilica A	sconosciuta, forse sistema reticoloendoteliale	10-12	20-30	labile
IX	Fattore Christmas, globulina antiemofilica B	fegato, Vit. K dipendente	24	20-30	stabile
X	Fattore Stuart-Prower	fegato, Vit. K dipendente	48	8-10	stabile
XI	Antecedente della tromboplastina plasmatica, fattore PTA		60	20-30	stabile
XII	Fattore Hageman			0	stabile
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina, F.S.F.	sconosciuta	3-4 giorni	1	stabile

Legenda dei numeri riportati nella colonna « Terapia sostitutiva »:
1) Fibrinogeno
2) Concentrato di fattori II, VII, IX, X (PPSB)
3) Plasma umano fresco
4) Plasma umano antiemofilico
5) Crioprecipitato di globulina antiemofilica
6) Globulina antiemofilica

fattore IX mancante in un paziente di nome Christmas e già intravisto anni prima dall'argentino Pavlovski; nel 1953 Rosenthal descrisse il PTA o fattore XI, nel 1955 Ratnoff e Colopy descrissero il fattore XII deficiente in un soggetto di nome Hageman; nel 1955-57 viene descritto il fattore X o Stuart-Prower (dal nome di due pazienti) e nel 1960 Duckert e coll. precisano l'esistenza del fattore XIII.

Il processo della coagulazione

Attualmente il processo emostatico viene considerato come il risultato dell'interazione tra attività ematiche e fenomeni vascolari, questi ultimi in rapporto alle condizioni anatomiche e funzionali dei vasi sanguigni.

Il principale processo ematico dell'emostasi è rappresentato, nelle specie superiori, dal normale coagularsi del sangue che fuoriesce dai vasi per emorragia.

La c. è costituita da una serie di fenomeni concatenati, che portano alla formazione della trombina e quindi alla trasformazione del fibrinogeno in coagulo solido di fibrina.

L'espressione più semplice della c., riassunta nello schema fondamentale:

a) protrombina $\xrightarrow{\text{tromboplastina} + Ca^{2+}}$ trombina

b) fibrinogeno $\xrightarrow{\text{trombina}}$ fibrina

rimane ancora sostanzialmente valida; i più recenti progressi in questo campo riguardano alcuni punti di questo processo, che qui riassumiamo: 1) composizione chimica e funzionale dei fattori plasmatici e piastrinici della c.; 2) interazione dei precedenti con i fattori vascolari, specie nelle prime fasi della c.; 3) identificazione e definizione di alcune sindromi emorragiche finora solo in parte co-

Digitized by Google

PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE (Da «Ortho Diagnostici», modificata)

Ereditarietà del difetto	Partecipazione al sistema intrinseco ed estrinseco	Influenza dei farmaci cumarinici	Coagulopatie		Terapia sostitutiva
			congenite	acquisite	
autosomico recessivo	sia intrinseco che estrinseco	no	afibrinogenemia	gravi epatopatie; sindromi di coagulazione intravascolare; aumentata fibrinolisi	1-5-4-3-7
autosomico recessivo	sia intrinseco che estrinseco	si	ipoprotrombinemia	epatopatie; carenza di Vit. K; presenza di anticoagulanti; neonato	2-3-4
	estrinseco	no			
autosomico recessivo	sia intrinseco che estrinseco	no	paraemofilia	gravi epatopatie; sindromi di coagulazione intravascolare; aumentata fibrinolisi	4-3-7
autosomico recessivo	esclusivamente estrinseco	si	carenza di fattore VII	epatopatie; carenza di Vit. K; presenza di anticoagulanti; neonato	2-4-3
«*X-linked*» recessivo	intrinseco	no	emofilia A	sindromi di coagulazione intravascolare; aumentata fibrinolisi	6-5-4-3-7
«*X-linked*» recessivo	intrinseco	si	emofilia B	epatopatie; carenza di Vit. K	2-3-4-7
autosomico recessivo	sia intrinseco che estrinseco	si	carenza di fattore Stuart	presenza di anticoagulanti	2-3-4-7
autosomico recessivo	intrinseco	no	carenza di PTA sindrome di Rosenthal	grave cirrosi epatica	3-4
autosomico recessivo	intrinseco	no	carenza di fattore Hageman		3
autosomico recessivo	sia intrinseco che estrinseco	no	carenza di fattore stabilizzante la fibrina	gravi epatopatie; aumentata fibrinolisi	

7) Sangue fresco

Nota: la sequenza dei numeri indica l'ordine di preferenza, anche in dipendenza dalla disponibilità dei prodotti

nosciute; 4) perfezionamento delle tecniche di studio del processo emocoagulatorio ed emostatico nelle sue varie fasi.

Fattori plasmatici

Secondo l'attuale nomenclatura internazionalmente adottata i fattori plasmatici della c., dimostrabili nel siero a c. avvenuta, sono 13, indicati con numeri romani; le loro principali caratteristiche sono indicate nelle tabb. I e II.

Il fattore plasmatico XIII, ultimo indicato secondo la nomenclatura internazionale e di recente riconoscimento, viene attivato dalla trombina la quale distacca per azione proteolitica dei fibrinopeptidi acidi dal fibrinogeno le cui molecole, così modificate e chiamate monomeri della fibrina, si polimerizzano. Nella rete così costituita i monomeri di fibrina vengono uniti da legami chimici facilmente dissociabili da parte di diversi solventi quali ad es. l'urea concentrata.

Tale meccanismo è illustrato nella fig. 1.

Questa rete è poi consolidata dall'azione enzimatica del fattore XIII (fattore stabilizzante la fibrina o F.S.F.) che stabilisce legami chimici covalenti tra i singoli monomeri donando così alla fibrina le sue proprietà definitive.

Il fattore XIII è un'euglobulina difficilmente separabile dal fibrinogeno, se non mediante adsorbimento su bentonite, che elimina elettivamente il fibrinogeno dal plasma senza modificare il suo contenuto di F.S.F.

La patologia del F.S.F. si riferisce soprattutto a casi di deficit congeniti di questo fattore, dopo le osservazioni di Duckert e coll. e successivamente di altri AA., e fa parte del quadro emocoagulativo di situazioni emorragiche complesse, quali l'uremia e l'insufficienza epatica cronica.

Digitized by Google

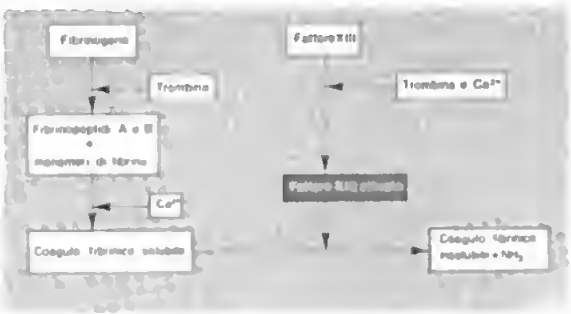


Fig. 1. Formazione del coagulo fibrinico.

Fattori piastrinici

I fattori piastrinici attualmente riconosciuti come partecipanti ai fenomeni della c. e dell'emostasi sono indicati nella tab. III.

Il più importante di tutti per l'emocoagulazione è il fattore piastrinico 3 o fattore tromboplastico. Esso chimicamente è una lipoproteina contenuta nei granuli del granulomero piastrinico, ed esplica un ruolo importante nella tromboplastinogenesi plasmatica, insieme ai fattori plasmatici VIII, IX, XI.

Attualmente è allo studio anche l'eventuale esistenza di fattori plasmatici ed eritrocitari che favoriscono l'adesione e l'agglutinazione piastriniche.

L'importanza delle piastrine nel processo emocoagulatorio-emostatico è stata rivalutata dagli studi recenti sulla *reazione di liberazione* (*Release Reaction*), che si accompagna ai già noti e descritti fenomeni di *metamorfosi viscosa*, aggregazione e formazione del trombo bianco piastrinico, conseguente ai più svariati stimoli endogeni ed esogeni (quali nucleosidi, trombina, tripsina, superfici estranee, complessi antigene-anticorpi, proteine anomale, agenti aggreganti, endotossine, batteri e virus, etc.) e conducente all'immissione nell'ambiente peripiastrinico dei vari costituenti cellulari in forma attivata per l'espletamento delle loro funzioni biochimiche precipue. Questa reazione è un complesso fenomeno biochimico-biofisico, svolgentesi, come tutti i processi vitali endocellulari, con consumo di energia, degradazione dell'ATP e dipendenza dai cationi bivalenti (Ca^{2+} e Mg^{2+}).

Prime fasi della coagulazione del sangue

L'inizio della c. con la conseguente formazione del trombo intravascolare è il risultato di complessi fenomeni che implicano la rottura del normale equilibrio tra fattori coagulanti e anticoagulanti, sia plasmatici che piastrinici e vascolari.

Normalmente l'endotelio vascolare si comporta come una superficie inerte dal punto di vista della c., cosicché non avviene l'attivazione della tromboplastinogenesi, prima fase del processo coagulatorio. Vari momenti capaci di alterare questa condizione possono viceversa indurre l'inizio del processo coagulatorio, trasformando la superficie endoteliale in una cosiddetta «superficie estranea»; tra questi momenti ricordiamo le alterazioni del collageno, i fattori implicati nella prima fase della c., le piastrine ed altri fattori umorali ed organici della circolazione.

Il normale equilibrio del sistema emocoagulatorio è infatti sostenuto da fattori cosiddetti *di contatto* e da loro inibitori, che attualmente possono essere indicati come nella tab. IV.

Secondo le più recenti conoscenze l'attivazione dei fattori di contatto e dei loro inibitori può avvenire secondo quanto indicato nella fig. 2.

Tromboplastinogenesi

L'inizio della c., provocato come sopra descritto, induce alla formazione di tromboplastina o trombochinasi, in passato indicata come fattore III. Attualmente si riconosce che essa non circola preformata nel sangue ma si forma o intrinsecamente nei lumi vasali o estrinsecamente in seguito al contatto con superfici esterne. Essa pertanto

TAB. III. FATTORI PIASTRINICI DELLA COAGULAZIONE E DELL'EMOSTASI

N°	Fattore	Caratteristiche funzionali
1	Globulina accelerante	accelera la reazione protrombina→trombina corrispondentemente al fattore plasmatico V
2	Acceleratore della trombina	accelera la reazione fibrinogeno→fibrina
3	Tromboplastico	partecipa alla tromboplastinogenesi plasmatica o intrinseca
4	Antieparinico	neutralizza l'attività antitrombinica e chiarificante dell'eparina
5	*Clottable Factor*	proteina coagulabile dalla trombina, probabilmente identica al fibrinogeno plasmatico
6	Cotromboplastina	accelera, come il fattore VII plasmatico, l'attivazione della protrombina da parte della tromboplastina parziale di veleni di serpente
7	Trombostenina	similmente all'actomiosina è proteina partecipante al processo di retrazione proteico con consumu di ATP
8	Antiplasmina	inattivatore della plasmina plasmatica
9	F.S.F.	come il corrispondente fattore plasmatico stabilizzante la fibrina (XIII) interviene nella reazione fibrinogeno→fibrina
10	5-idrossitriptamina (serotonina)	azione vasocostrittrice sui piccoli vasi e capillaroprotettrice

Digitized by Google

può decorrere in due modi diversi, come illustrato nella fig. 3.

Da essa risulta che alla *tromboplastinogenesi intrinseca* o *plasmatica* partecipa il fattore tromboplastico piastrinico (fattore piastrinico 3) assieme ai fattori plasmatici V e X, in presenza di calcioioni, dopo che una serie di reazioni, iniziata dal contatto con le superfici estranee, ha attivato a catena i fattori plasmatici VIII, IX, X, XI e XII.

La diversa partecipazione dei fattori della c., assieme con l'indicazione della loro probabile successione cronologica d'intervento nei processi di tromboplastinogenesi intrinseca ed estrinseca, è indicata nella fig. 4.

Fase fibrinolitica

Essa rappresenta, in condizioni normali, un elemento di equilibrio con il normale processo di coagulazione intravasale che avviene in numerosi organi particolarmente vascolarizzati e ricchi di sostanze tromboplastinogenetiche.

I fattori della fibrinolisi sono multipli, spesso indicati nella loro forma inattiva o in quella attivata. I loro termini ed i relativi sinonimi sono qui sotto indicati:

Plasminogeno: profibrinolisina
prolisina
triptogeno
fattore litico
proplasmina

Plasmina: fibrinolisina
lisina
triptasi

Antiplasmina: trombolisina
antifibrinolisina
antitriptasi sierica
inibitore della fibrinolisina
antiproteasi

Attivatore: fibrinolisochinasi
plasminogenasi
plasminoplastina
fibrinochinasi

Proattivatore: profibrinochinasi
lisochinasi
streptochinasi
urochinasi

Normalmente nel plasma è presente la profibrinolisina, precursore inattivo della fibrinolisina o plasmina.

L'attivazione della *profibrinolisina* a fibrinolisina avviene in via specifica ad opera della *fibrinolisochinasi plasmatica*; in via aspecifica essa può venire indotta indirettamente

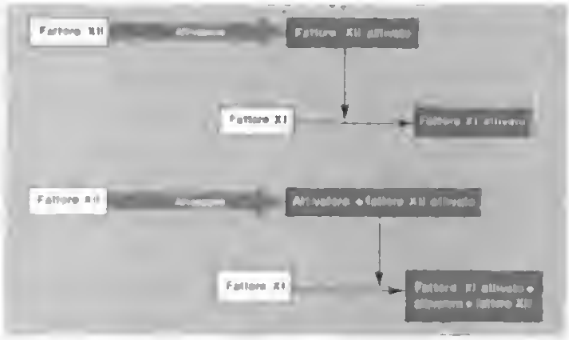


Fig. 2. Meccanismo dell'attivazione dei fattori di contatto.

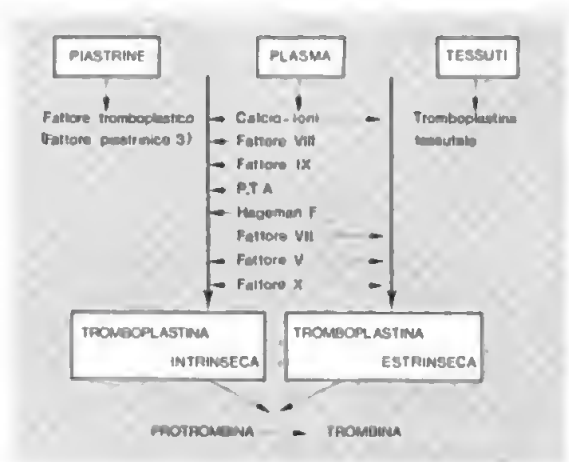


Fig. 3. Schema della tromboplastinogenesi estrinseca ed intrinseca.

anche da vari fattori tessutali o batterici, come la *streptochinasi* e la *stafilachinasi* (prodotte dai rispettivi germi).

Esistono però nei tessuti e nel sangue anche fattori contrapposti ai precedenti che ostacolano la fibrinolisi, quali l'*antifibrinolisochinasi* e l'*antiplasmina*. Le complesse interazioni dei sistemi fibrinolitici e antifibrinolitici possono venire schematicamente riassunte come è indicato nella fig. 5.

TAB. IV. PROPRIETÀ DEI FATTORI DI CONTATTO E DEI LORO INIBITORI

Proprietà	Fattore XII	Fattore XI	Antifattore XI attivato
Adsorbibilità su $Al(OH)_3$, $BaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$	—	+	—
Adsorbimento su celite, caolino, carbossimetilcellulosa	+	+	—
Stabilità al calore	stabile a 56 °C	instabile a 56 °C	stabile a 50 °C instabile a 60 °C
Mobilità elettroforetica	β-γ-globuline	β-γ-globuline	α-globulina
Peso molecolare	82 000	100-200.000	< 70.000 (?)

Digitized by Google

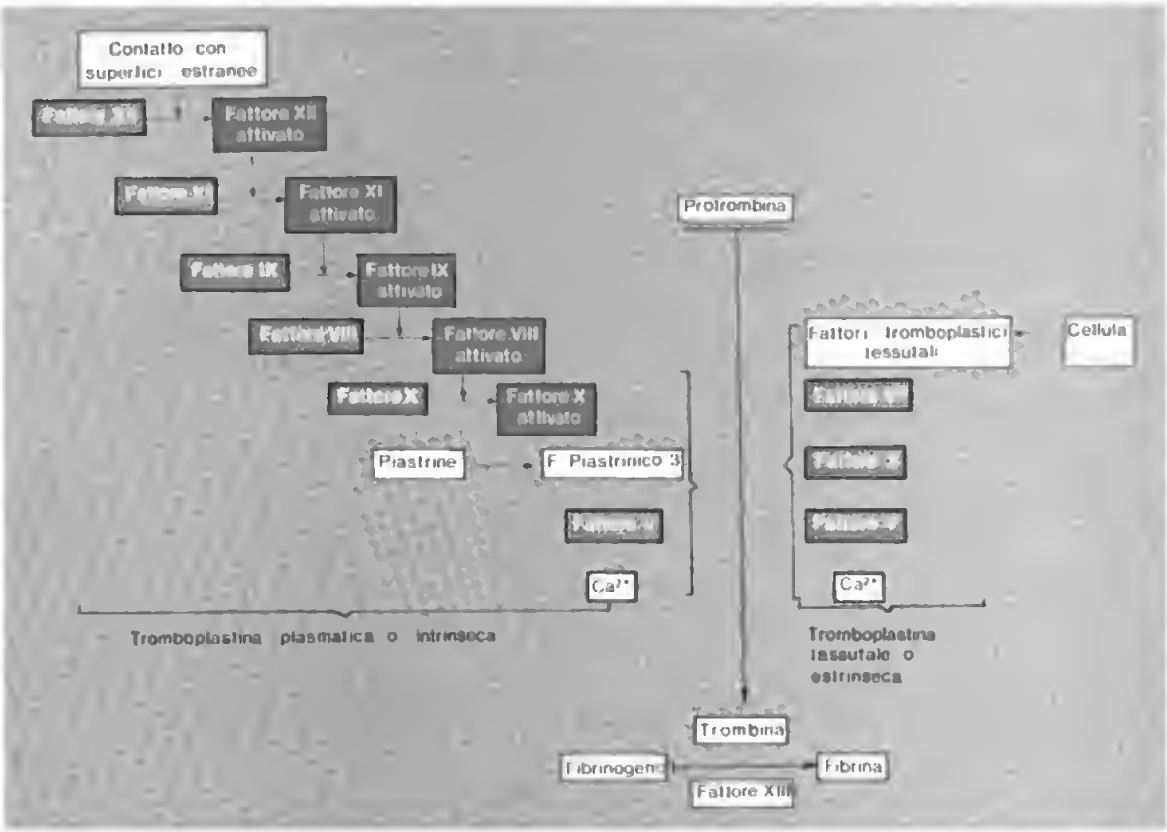


Fig. 4. Successione cronologica (tipo « coagulazione a cascata ») della tromboplastinogenesi intrinseca rispetto all'estrinseca.

È importante tener presente che anche i processi fibrinolitici possono essere esaltati in alcune condizioni patologiche. V. anche: FIBRINOLISI.

Tecniche per lo studio dei disturbi della coagulazione

La diagnostica dei difetti di c. può essere condotta con test di gruppo o di accertamento, relativamente aspecifici, o con prove specifiche con le quali vengono determinati eventuali deficit dei singoli fattori (tab. V).

1. *Determinazione del tempo di coagulazione del sangue secondo Lee-White.* – È indicata nei casi di alterata tromboplastinogenesi o di presenza di inibitori della c.; può inoltre risultare indicativa per deficit di fattori I, II, V, o VII. Essa è anche indicativa per la sorveglianza degli effetti terapeutici sia procoagulanti (ad es. nelle sindromi emofiliche) sia anticoagulanti (ad es. nelle sindromi trombofiliche).

La tecnica, relativamente semplice, pur richiedendo particolari attenzioni per la standardizzazione del metodo (prelievo del sangue, pulizia del materiale di raccolta, etc.), è attendibile specialmente nei casi di conclamata alterazione del processo emocoagulatorio. Si distribuisce in tre provette da sierologia (poste preventivamente in bagnomaria a 37 °C) 1 ml di sangue venoso per ognuna. Ogni 30 sec si osserva, inclinando la terza provetta, quella che ha ricevuto il sangue per ultima, il momento della solidificazione del coagulo. La seconda provetta viene trattata alla stessa maniera, e così la prima che è quella sulla quale viene determinato il tempo di coagulazione. I valori normali sono da 7 a 15 min. Le principali cause di errore sono date da un prelievo accompagnato da eccessiva liberazione di sostanze tessutali, dalla formazione di schiuma, da mancata pulizia degli strumenti.

2. *Determinazione del tempo di ricalcificazione del plasma (tempo di Howell).* – Da un prelievo di sangue venoso su anticoagulante (citrato od ossalato di sodio) in proporzione di 9:1, dopo centrifugazione lenta si separa il plasma sopranatante e, a temperatura di 37 °C, si determina il tempo di c. dello stesso dopo aggiunta di uguale quantità di $CaCl_2$ 0,025 *M*. I valori normali variano fra 80 e 130 sec.

3. *Determinazione del tempo di protrombina secondo Quick.* – Al plasma ottenuto dopo centrifugazione viene aggiunta uguale quantità di tromboplastina tessutale. Essa in genere consiste in una sospensione ricavata da estratto acetonico di organi di animali (coniglio, scimmia) ricchi di fattori tromboplastici (cervello, polmone); le preparazioni commerciali contengono generalmente predosate quantità di cloruro di calcio.

Il sangue, prelevato di fresco, viene mescolato con citrato di sodio al 3,8% nel rapporto 9 : 1. Si centrifuga a 1500 g./min per 5 min; il plasma sopranatante viene distribuito, nel volume di 0,1 ml, in una o più provette, e incubato a bagnomaria a 37 °C per ca. 2 min. Nell'aggiungere a ciascuna provetta 0,2 ml di tromboplastina calcica, preventivamente portata a 37 °C, si fa scattare il cronometro per determinare l'inizio della coagulazione plasmatica. Il tempo osservato in un plasma normale è di ca.

Digitized by Google

11-13 sec, ma varia a seconda della preparazione impiegata e dell'esperienza dell'operatore. Mediante curve di taratura precedentemente allestite con campioni di plasma normale diluiti si determina la percentuale di attività protrombinica. Il metodo non è indicativo solo per il tasso di protrombina ma è sensibile anche per le variazioni dei fattori del cosiddetto *complesso protrombinico* (fattori V, VII e X). Il test, che è altresì sensibile alla natura della tromboplastina impiegata (fig. 6), indica sia gli stati di deficienza congenita che quelli di deficienza acquisita di uno o più fattori di tale complesso ed è necessario per la sorveglianza dell'ipocoagulabilità indotta dalla terapia con anticoagulanti indiretti.

4. *Tromboelastografia.* – È basata sulla registrazione fotografica della consistenza del coagulo, eseguita mediante il tromboelastografo secondo la metodica di Hartert: ad una prima fase (*tratto r*) di fluidità del sangue segue la fase di formazione del coagulo (*K*), in cui la consistenza dello stesso provoca la formazione di un tracciato a branche divaricantisi, la distanza delle quali (*ma*) dipende dall'andamento del processo coagulatorio: il tracciato risultante può essere interpretato come un indice generale di tale processo; nel normale, a un tratto r (fig. 7, *A*) della durata di 6-8 min corrispondono le prime fasi della c.; l'ampiezza successiva del tracciato indica la formazione e la consistenza del coagulo. In condizioni di ipercoagulabilità (trombofilia) il tracciato è caratterizzato da un aumento dell'*ampiezza massima* (fig. 7, *B*). L'ampiezza massima risulta molto ridotta nei casi di ipofunzione piastrinica, sia quantitativa (piastrinopenie) che qualitativa (piastrinopatie) (fig. 7, *C*). Il tracciato tromboelastografico mostra un significativo allungamento del tratto iniziale r nei casi di ipocoagulabilità soprattutto di tipo emofilico o in corso di trattamento terapeutico anticoagulante (fig. 7, *D*). L'indagine tromboelastografica è inoltre utile per lo studio degli stati di fibrinolisi, sia spontanea che latente, inquantoché il tracciato stesso mostra un restringimento precoce dovuto alla rifluidificazione del sangue stesso (fig. 7, *E*). L'esame tromboelastografico può essere eseguito sia su sangue *in toto* nativo che su plasma prelevato con anticoagulanti e ricalcificato al momento dell'esame. La fibrinolisi latente può essere messa in evidenza con l'aggiunta al plasma stesso di streptochinasi. V. TROMBOELASTOGRAFIA.

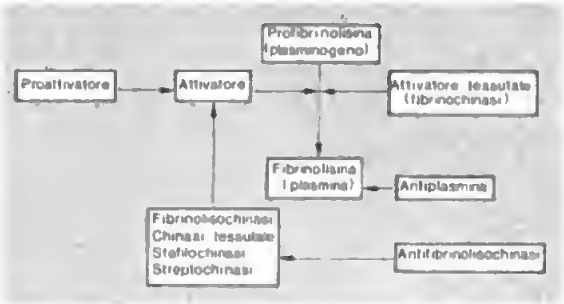


Fig. 5. Interazione tra i sistemi fibrinolitici e antifibrinolitici.

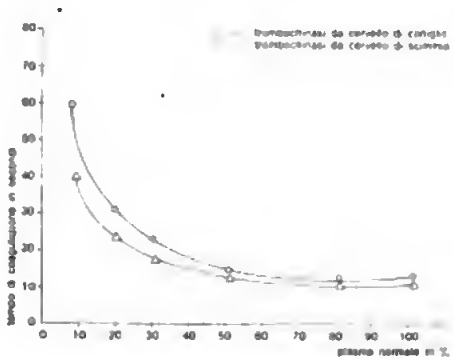


Fig. 6. Curve di taratura di tempo di protrombina con due diverse trombochinasi.

5. *Tempo di tromboplastina parziale* (PTT). – È un test di *screening* risultante dalla modificazione del normale tempo di protrombina. In esso, al posto della tromboplastina totale, viene impiegato un sostituto piastrinico fosfolipidico. Il test permette, con le stesse modalità sopra de-

TAB. V. COAGULOPATIE EVIDENZIATE DAI PRINCIPALI TEST DI LABORATORIO

Test di laboratorio	Capillaropatia	Trombocitopenia	Trombocitopatia	Ipofibrinogenemia	Iperfibrinolisi	Carenza di fattore							
						II	V	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Prova del laccio	+	+	±										
Tempo di stillicidio	+	+	±										
Retrazione del coagulo		+	±	+									
Tempo di protrombina				+		+	+	+			+		
Tempo di tromboplastina parziale				+		+	+		+	+	+	+	+
Conteggio piastrine		+											
Determinazione del fibrinogeno				+	+								

Digitized by Google

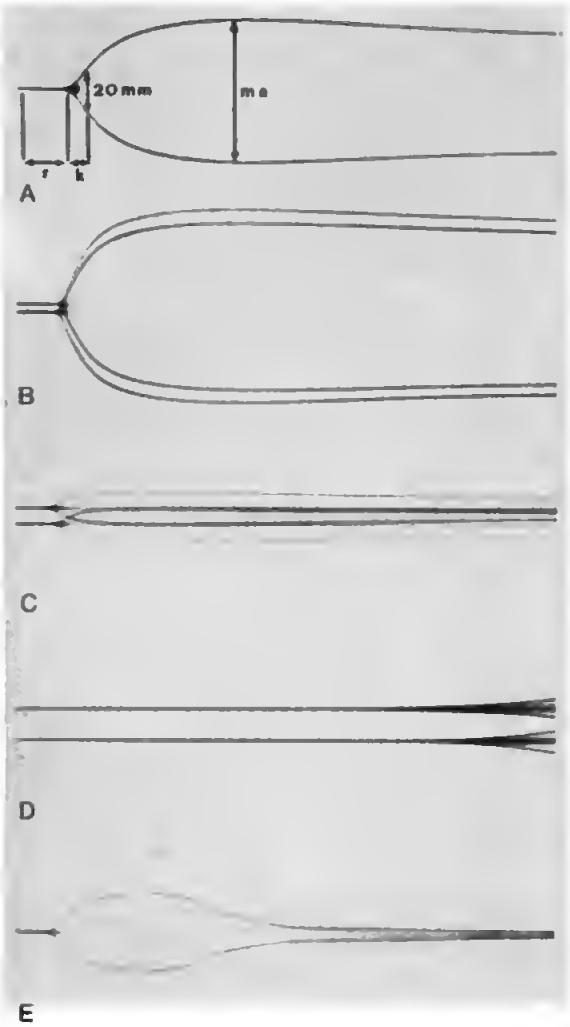


Fig. 7. *A*) Tracciato tromboelastografico normale. *B*) Tracciato tromboelastografico in un caso di diatesi trombofilica; si noti l'aumento dell'ampiezza massima (*ma*). *C*) Tracciato tromboelastografico in piastrinopenia essenziale, con marcata diminuzione dell'ampiezza massima. *D*) Tracciato tromboelastografico in un caso di grave emofilia A, con spiccato allungamento del tratto iniziale r. *E*) Tracciato tromboelastografico in un caso di deficienza di fattore XIII con riduzione precoce dell'ampiezza massima.

scritte per il tempo di protrombina, di discriminare deficit latenti dei fattori plasmatici da quelli di origine piastrinica ed è pertanto indicato nel *dépistage* soprattutto preoperatorio. Sono attualmente in commercio vari prodotti adatti per questo test, di cui alcuni, costituiti da tromboplastina parziale attivata con caolino, permettono anche l'evidenziazione di deficit di fattori di contatto.

Il plasma (ottenuto come indicato nella determinazione del tempo di protrombina) viene incubato per 3 min in bagnomaria a 37 °C nel volume di 0,1 ml, mescolato ad uguale volume del reattivo PTT; si aggiunge cloruro di calcio 0,025 *M* preventivamente riscaldato a 37 °C e si fa scattare il cronometro per determinare l'inizio della coagulazione plasmatica. Il tempo osservato varia, nei plasmi normali, da 30 a 45 sec.

6. *Test di consumo della protrombina.* – Viene eseguito sul siero derivante dalla c. e dalla successiva retrazione del coagulo. Quando anche il tempo di c. *in toto* sia normale, il processo emocoagulatorio, specie negli stati latenti, può svolgersi anormalmente, per una deficiente trasformazione della protrombina in trombina, pur essendo sufficiente la limitata trombinogenesi per la c. stessa. La determinazione della protrombina residua può essere eseguita sullo stesso siero espresso dopo la determinazione del tempo di c., con la stessa metodica di quella del tempo di protrombina sul plasma; mancando però nel siero il fibrinogeno, ad esso deve essere aggiunto fibrinogeno purificato oppure plasma privato di protrombina mediante adsorbimento su idrossido di alluminio o solfato di bario. La determinazione richiede una notevole attenzione ai fini della sua attendibilità, potendo essere influenzata dalla natura delle superfici a contatto con il sangue, dal tempo di distanza della determinazione stessa dalla fine della c. e dalla temperatura d'ambiente del siero in esame. Un aumento della protrombina residua nel siero rispetto al sangue normale si constata sia per un difetto piastrinico sia per uno plasmatico di tipo emofilico.

7. *Test di generazione della tromboplastina* (TGT). – Esamina il processo di tromboplastinogenesi intrinseca, mediante l'incubazione di una miscela di plasma, siero e piastrine. La generazione di tromboplastina viene misurata ad intervalli di tempo stabiliti con la determinazione del tempo di coagulazione di questa miscela su plasma normale privo di protrombina e ioni calcio. Normalmente entro 10 min si ottiene in questo modo un tempo di c. paragonabile al normale tempo di protrombina (fig. 8); se il tempo di c. si mantiene invece elevato entro questo periodo, si può procedere a TGT cosiddetti parziali, in cui plasma, siero e piastrine del soggetto in esame vengono sostituiti con altrettanti fattori di soggetti normali: si può in questo modo stabilire se l'eventuale deficit emocoagulatorio è imputabile alla deficienza di un fattore plasmatico (ad es. fattore VIII), sierico (ad es. fattore IX) o piastrinico.

8. *Retrazione del coagulo.* – Sebbene siano stati proposti numerosi metodi di determinazione della retrazione del coagulo in senso quantitativo, la difficoltà di standardizzare gli stessi non ha reso finora possibile l'indicazione di uno di essi come sufficientemente attendibile. È pertanto comunemente indicata l'osservazione del fenomeno attraverso la valutazione ottica della morfologia del coagulo e della quantità di siero espresso nelle stesse provette usate per la determinazione del tempo di c., a varia distanza di tempo e a temperatura costante. Normalmente, pur con le variazioni di attrezzatura e di ambiente, l'espressione del siero avviene entro 2-4 h dalla c. a temperatura ambiente; essa risulta invece assente specificatamente nei casi di deficienza piastrinica. In casi di ipofibrinogenemia si ha formazione di un microcoagulo con presenza nel siero di globuli rossi non inglobati nel coagulo stesso.

9. *Determinazione dei deficit di singoli fattori della coagulazione.* – Richiede l'esame del tempo di coagulazione del plasma in presenza di un substrato privo del fattore sospettato assente: ad es., un plasma carente di fattore VIII non è in grado di correggere il tempo di ricalcificazione di un plasma di individuo affetto da emofilia A; per la ricerca di deficienza di fattore labile (fattore V) la prova può essere eseguita con un substrato plasmatico conservato per un tempo sufficiente ad un allungamento del tempo di protrombina oltre i 100 sec. Per la rivelazione di un deficit di fattori di contatto (segnatamente fattore XII) sono indicate prove basate sulla differenza del tempo di c. tra sangue messo a contatto con superfici estranee (provette non siliconate, palline di vetro, bentonite, etc.) e

Digitized by Google

sangue messo a contatto con superfici siliconate. Il fattore XIII può essere determinato qualitativamente attraverso l'osservazione della solubilità in urea del coagulo fibrinico in sua assenza, o attraverso la prova di tolleranza al mooiodacetato di sodio, inibitore dei gruppi —SH e quiodi dell'attività enzimatica del fattore stesso. Un dosaggio quantitativo di essa, dimostratasi di tipo transamidasico, è oggi possibile con metodo radioisotopico (determinazione dell'incorporazione di glicina marcata in caseina).

10. *Dosaggio del fibrinogeno.* – Il fibrinogeno può essere dosato con vari metodi, di cui indichiamo i più usati: isolamento e lavaggio del coagulo di fibrina ottenuto mediante c. da ricalcificazione e successiva determinazione del contenuto proteico. Tale determinazione può essere eseguita secondo il metodo classico della determinazione dell'azoto di Kjeldahl, del biureto di Goa o della tirosina con il reattivo fenolico di Folin-Ciocalteau. Sono stati proposti anche altri metodi semiquantitativi (nefelometrici, immunologici, elettroforetici), alcuni dei quali possono essere utili in caso di necessità di determinazione rapida, ad es. postoperatoria.

11. *Determinazione della fibrinolisi.* – Già l'osservazione della lisi precoce del coagulo formatosi durante la determinazione del tempo di c. permette la diagnosi di fibrinolisi spontanea in atto. Il complesso processo della fibrinolisi latente necessita però, per la sua definizione, di altri esami, che permettano il dosaggio dei singoli fattori della fibrinolisi, come il metodo delle piastre di fibrina per la determinazione del plasminogeno, della plasmina e del proattivatore secondo Astrup e Müllertz; la tendenza latente alla fibrinolisi può essere evidenziata mediante l'attivazione del sistema fibrinolitico con l'aggiunta di streptochinasi; un test globale ma sensibile per gli stati di esaltata fibrinolisi è pure la determinazione del tempo di lisi delle euglobuline, per cui, secondo Milstone, la frazione euglobulinica del plasma, precipitata mediante CO_2 o acidificazione, contenendo i fattori della fibrinolisi ma non i suoi inibitori naturali, dà luogo ad un coagulo il cui tempo di lisi, se raccorciato, è indice di un aumentato potenziale fibrinolitico.

12. *Determinaziane dei prodotti di degradaziane del fibrinogeno e della fibrina.* – È un problema della massima importanza per la diagnosi differenziale tra coagulopatie da deficienza di fattori emocoagulativi e forme emorragiche da iperfibrinolisi e da c. intravascolare. Le possibilità attuali, in sede clinica, di determinazione di tali prodotti di degradazione si basano sulla ricerca immunologica di molecole fibrinogenosimili nel siero, o sulla determinazione dell'attività antitrombinica di tali prodotti di degradazione (*Serial Thrambin Time*, test seriato di tolleranza alla protamina, etc.). La metodica più precisa di determinazione dei prodotti di degradazione del fibrinogeno nel siero resta però ancora, pur essendo indaginosa, la *prova di inibiziane dell'agglutinaziane delle emazie tannate* secondo Merksey e coll.: globuli rossi normali, incubati con ac. tannico e successivamente con plasma normale, vengooo posti a contatto con siero in esame e con siero antifibrinogeno; l'agglutinazione delle emazie in presenza dell'antisiero sarà inibita in modo proporzionale al tasso di prodotti di degradazione del fibrinogeno o della fibrina presenti nel siero in esame. Sono ancora in discussione i test della cosiddetta *paracoagulaziane* (ad es. il test all'etanolo) ed il *test alla reptilase* per la diagnosi differenziale, spesse volte difficile, tra sindromi ipo- o disfibrinogenemiche e sindromi da consumo o da fibrinolisi.

13. *Esame delle piastrine.* – Per una loro *determinaziane quantitativa* sono stati proposti molti metodi di conteggio, basati sull'osservazione al microscopio (meglio in contrasto di fase) del numero di piastrine presenti, in rapporto a quello dei globuli rossi, nel sangue capillare (o in quello venoso prelevato con materiale idrorepellente), diluito con fattori anticoagulanti ed antiaggreganti delle piastrine stesse (solfato di magnesio, cocaina, etilendiaminotetracetato di Na o EDTA sodico, etc.). Anche per le piastrine sono attualmente impiegabili le attrezzature elettrooiche automatiche già in uso per il conteggio dei globuli rossi e bianchi. I valori normali sono con questi metodi compresi tra 200.000 e 400.000 elementi per mm^3.

Per l'*esame della funzianolità piastrinica* ci si può valere di metodi globali oppure dell'analisi delle singole funzioni svolte da questi elementi nel corso del processo emostatico-emocoagulatorio. Tra i vari fattori piastrinici particolare importanza assume a questo riguardo il dosaggio del *fattare piastrinico* 3, svolgente azione tromboplastinogenetica. Tale attività può essere determinata già attraverso il tempo di generazione della tromboplastina sopra descritto, mediante il confronto tra le curve ottenute rispettivamente con l'incubazione di plasma, siero e piastrine normali, e di plasma e siero normali e piastrine in esame. Più specificamente, il fattore 3 può essere dosato mediante un sistema costituito da plasma ricco di piastrine in esame, veleno di vipera Russel (Stypven ®), caolino e calcio: il veleno di vipera attiva il fattore X plasmatico, e il caolino le piastrine, per cui il tempo di c. risulta inversamente proporzionale alla quantità di fattore piastrinico 3 reso disponibile per la generazione della tromboplastina (metodo di Spaet). Questa quantità è però solo il 10-20% del contenuto totale di fattore 3 nelle piastrine, liberabile solo dopo rottura delle strutture cellulari, ottenibile ad es. attraverso congelamento e scongelamento successivi, o trattameno con ultrasuoni.

Il *fattore piastrinico* 4 può essere dosato attraverso la valutazione dell'attività antieparinica svolta dalle piastrine stesse nel corso della *release reaction* indotta dall'aggiuota di ADP ad una sospensione piastrinica o a plasma ricco di piastrine: il tempo di trombina, in presenza di concentrazioni crescenti di eparina, risulterà proporzionale alla capacità del fattore liberato («disponibile») di neutralizzare l'eparina stessa. La determinazione condotta in-

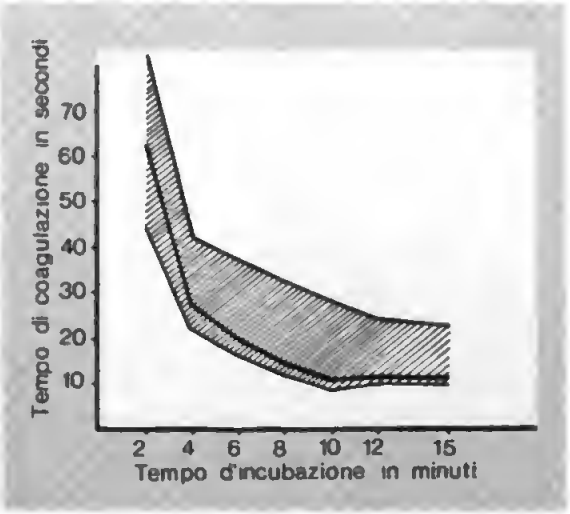


Fig. 8. Test di generazione della tromboplastina globale: i valori medi sono compresi nella zona tratteggiata.

Digitized by Google

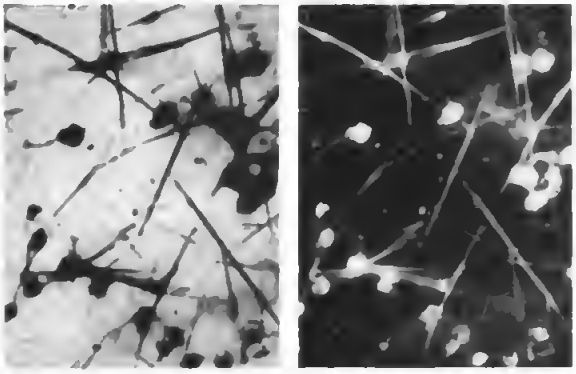


Fig. 9. Piastrine di un soggetto normale osservate in campo chiaro e in campo oscuro dopo 45 min di incubazione: metamorfosi viscosa con formazione di pseudopodi lanceolati.

vece sul plasma ricco di piastrine, dopo lisi delle piastrine stesse, darà il contenuto totale di tale fattore.

La capacità di captazione e di liberazione del fattore vasocostrittore piastrinico (*5-idrossitriptomina* o *serotonino*) è valutata attualmente mediante l'incubazione del plasma ricco di piastrine in esame con soluzioni di 5-idrossitriptamina marcata con ^{14}C: il rapporto tra la radioattività mostrata dal plasma ricco di piastrine dopo lisi delle piastrine stesse e quella del plasma povero di piastrine indicherà la quantità di serotonina assunta durante l'incubazione. La determinazione della radioattività nel sopranatante derivato dal plasma ricco di piastrine, incubato con serotonina marcata e sottoposto a trattamento con agenti provocanti l'aggregazione piastrinica, permette la valutazione della quantità di serotonina liberata dalle piastrine stesse nel corso della «reazione di liberazione» (*release reaction*). Del resto, la funzionalità piastrinica sulla microcircolazione può essere dedotta anche dalle cosiddette prove emogeniche (v. sotto), mentre, per quanto riguarda la *trombostenina*, un indice della sua influenza sulla struttura del coagulo può essere già dato dall'osservazione dell'entità della retrazione del coagulo e dal profilo tromboelastografico (v. TROMBOELASTOGRAFIA).

Da un punto di vista più specificamente dinamico, già la cosiddetta *metomorfosi viscosa*, equivalente morfologico del primo momento dell'attivazione piastrinica, può essere valutata mediante osservazione diretta di sospensioni piastriniche in campo oscuro o in contrasto di fase (fig. 9). Le proprietà di adesività e agglutinabilità piastriniche, implicate nell'ambito della funzione emostatico-emocoagulatoria delle piastrine, sono oggetto attualmente di particolare attenzione in ogni laboratorio specializzato, per la caratterizzazione di particolari stati di deficienza funzionale piastrinica. L'*adesività piastrinica* è oggi determinabile attraverso numerosi metodi, basati sulla capacità che hanno le piastrine normali di aderire alle superfici estranee: questa si può infatti osservare *in vitro* cimentando il sangue nativo o il plasma ricco di piastrine con le superfici di un recipiente rotante (metodo di Wright), o attraverso il passaggio su colonne di lana o di palline di vetro (metodi di Moolten, Hellem, Salzman, etc.) e deducendo, attraverso il rapporto tra i tassi piastrinici prima e dopo tale trattamento, la percentuale di piastrine aderenti alle superfici estranee. Le alterazioni piastriniche indotte dal contatto con superfici estranee possono anche essere valutate morfologicamente con il metodo di Breddin, secondo il quale da un plasma ricco di piastrine, incubato in palloncini di vetro rotanti a 37 °C, vengono allestiti preparati su vetrini portaoggetti. L'osservazione microscopica dei preparati permette di distinguere vari gradi di distensione e di aggregazione piastrinica, distinti dall'A. in 5 classi, e di dedurne eventuali spostamenti dalla norma, per stati sia di diminuita che di aumentata tendenza all'aggregazione piastrinica stessa.

L'*aggregazione piastrinica* è ora più oggettivamente valutata mediante metodi di registrazione fotometrica continua delle variazioni della densità ottica del plasma ricco di piastrine, rispetto a quello privo di piastrine, in seguito all'aggiunta di agenti aggreganti diversi, quali ADP, trombina, adrenalina e noradrenalina, serotonina, fibre di collagene, etc. (fig. 10). L'applicazione di tale metodo in patologia piastrinica ha di recente permesso una più esatta definizione nosologica su base funzionale delle piastrinopatie congenite, oltre che la scoperta di forme nuove di deficienze piastriniche, sia congenite che acquisite, sia spontanee che da farmaci.

14. *Prove emogeniche*. – Esse cimentano soprattutto la resistenza capillare che può presentarsi alterata sia in via primitiva (ad es. capillaropatie tossiche, allergiche o costituzionali) sia in via secondaria (ad es. piastrinopenie e piastrinopatie). La più semplice è la *prova del laccio*, consistente nell'applicazione di un laccio all'avambraccio e nell'osservazione, dopo 5-10 min, della presenza di petecchie nella superficie cutanea sottoposta alla stasi. Una migliore standardizzazione si ottiene applicando il bracciale di uno sfigmomanometro al disopra del gomito, mantenendo una pressione arteriosa intermedia fra la massima e la minima. La fragilità capillare può essere misurata più esattamente con il *petecchiametro*, consistente in una ventosa applicabile all'avambraccio, in cui viene praticata una depressione misurabile attraverso un vuotometro: nella zona in cui è stata applicata la ventosa sarà osservabile la presenza di petecchie in casi di fragilità capillare; nel normale, solo una depressione di 400 mmHg provoca l'insorgenza di qualche rara petecchia.

Il *tempo di stillicidio*, secondo Ivy, viene praticato alla superficie volare dell'avambraccio con incisioni della profondità di 2 mm e asciugando ogni 30 sec il sangue fuoruscente con carta da filtro. Normalmente si ha la cessazione dello stillicidio entro 6 min, mentre il tempo è prolungato soprattutto in casi di deficienza numerica o funzionale piastrinica. La difficoltà del metodo è soprat-

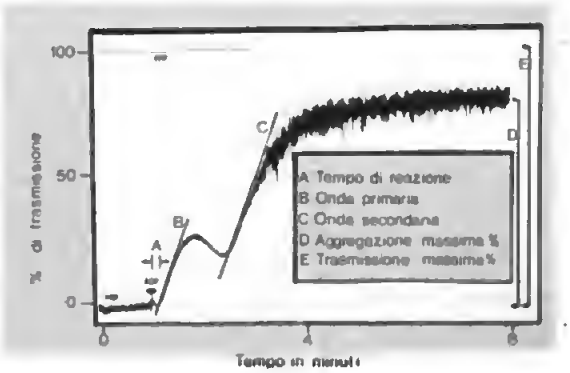


Fig. 10. Tracciato tipico di risposta all'ADP di un plasma ricco di piastrine (PRP) rispetto al plasma privo di piastrine (PPP): variazioni dell'intensità di luce trasmessa, con le curve di aggregazione primaria e secondaria, registrate con l'aggregometro piastrinico.

Digitized by Google

tutto la sua standardizzazione, per cui si consiglia di praticarlo ripetutamente in sedi diverse. Secondo Duke, l'incisione viene invece praticata al lobulo dell'orecchio, e la valutazione della durata del tempo di stillicidio si compie nel medesimo modo. Il tempo di stillicidio così determinato è anche detto *primario*, ed è particolarmente allungato nelle sindromi da deficienza dell'emostasi capillare o della funzione piastrinica. Allontanando, dopo 24 h, la crosta formatasi in seguito all'arresto di tale stillicidio *primario*, si può determinare il tempo di stillicidio *secondario* che, a differenza del precedente, risulta allungato anche nelle forme emorragiche da deficienza di fattori plasmatici della tromboplastinogenesi (segnatamente nelle sindromi emofiliche).

Bibliografia

Ballerini G., *L'emostasi fisiologica*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, III, 1961, Abruzzini, Roma, p. 685.
Baserga A., *Malattie emorragiche*, in Campanacci D., *Manuale di patologia medica*, 1969, 3 ed., Minerva Medica, Torino.
Baserga A., De Nicola P., *Le malattie emorragiche*, 1950, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Biggs R., *Human Blood Coagulation Haemostasis and Thrombosis*, 1972, Blackwell, London.
Brinkhous K. M., *The Platelet*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.
Caen J., *Platelet aggrégation*, 1971, Masson, Paris.
Caen J., Josso F. *et al.*, *L'hémostase. Physiopathologie. Exploration fonctionnelle*, 1970, Expansion Scientifique Française, Paris.
De Nicola P., *Coagulazione e trombosi*, 1971, PEM, Roma.
Gandolfo G., *Diagnostica di laboratorio delle malattie emorragiche*, 1971, Leonardo Ed. Scientifiche, Roma.
Maupin B., *Blood Platelets in Man and Animals*, 1969, Pergamon, Oxford.
Owen Ch. A., Bowie E. J. *et al.*, *The Diagnosis of Bleeding Disorders*, 1969, Little, Brown, Boston.
Poller L., *Recent Advances in Blood Coagulation*, 1969, Churchill, London.
Quick A. J., *Hemorrhagic Diseases and Thrombosis*, 1966, 2 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

ANGELO BASERGA E GIORGIO BALLERINI

COAGULOPATIE DA CONSUMO

F. *coagulopathies de consommation*. - I. *consumption coagulopathies*. - T. *Verbrauchskoagulopathien*. - S. *coagulopatias de consumo*.

Già dai tempi di Wooldridge (1886) era noto che l'infusione di estratti di tessuto procoagulanti era seguita, dopo una prima fase di ipercoagulabilità, da una seconda fase di ipocoagulabilità con emorragie diffuse. Tale fenomeno per molti decenni godette di scarsa considerazione in clinica: in anni più recenti gli esperimenti sono stati ripresi studiando la diminuzione di vari fattori (fibrinogeno, protrombina, fattore V e VIII, etc.) consecutiva a infusioni di sostanze coagulanti. Questi stessi fattori sono ridotti in certi stati emorragici acquisiti dell'uomo in seguito a coagulazione intravasale disseminata. Dapprima si parlò di *sindromi da defibrinazione* (v. DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA; EMORRAGICHE MALATTIE) (Soulier, 1952). Poiché le forme più gravi e fulminanti, specie ostetriche e dopo grandi interventi chirurgici, sono sovente legate all'attivazione intravasale della plasmina (fibrinolisina), vennero chiamate anche sindromi da fibrinolisi. Ma siccome altri fattori della coagulazione oltre al fibrinogeno vengono a mancare in seguito a consumo in queste forme, prevale oggi il nome generale di *coagulopatie da consumo* (Lasch, etc.). Anche le piastrine possono diminuire in seguito al consumo di piastrine per formazione dei trombi e può seguirne una piastrinopatia da consumo (*piastrinopenia da aumentato consumo* delle piastrine; Baserga, 1949; fino ad un certo punto le porpore trombotiche piastrinopeniche di Moschcowitz: v. TROMBOCITOPENIE). Le cause principali delle più gravi c. da c. sono quelle ostetriche (*abruptio placentae*, ritenzione di frammenti placentari, prolungata ritenzione intrauterina di feto morto, embolismo da fluido amniotico, eclampsia, sepsi da aborti), le neoplasie (specialmente della prostata e del polmone, ma anche di altre sedi), le leucemie acute, le necrosi epatiche, gli shock da interventi chirurgici gravi e massicci specie sul polmone, da circolazione extracorporea, da ustioni estese e da altri gravissimi traumi da schiacciamento, i morsi di alcuni serpenti velenosi, etc. Anche le situazioni di piastrinosi possono portare ad una c. da c. con il quadro della trombocitemia emorragica ben studiata in Italia da Arlotti e Ballerini, mentre un caso particolare è la piastrinopenia da consumo in casi di emangioma gigante (sindrome di Kasabach e Merrit; v. TROMBOCITOPENIE). Alcune forme descritte in passato come *purpura fulminans* e *purpura gangrenosa* in caso di gravi malattie infettive (difterite, meningite, scarlattina, forme da rickettsie, etc.) sono oggi interpretate come coagulopatie da consumo nel senso di un fenomeno di Shwartzman generalizzato.

È molto difficile distinguere fra la coagulazione intravascolare e la fibrinolisi primitiva. In entrambe le forme vi possono essere emorragie gravissime e tali da mettere in pericolo la vita, con grandi petecchie ed ecchimosi, emorragie irrefrenabili, metrorragie, etc.

Intanto la distinzione è importante, perché in caso di sindrome da aumentato consumo la somministrazione di agenti che inibiscono la fibrinolisi, come ad es. l'ac. ε-aminocaproico e l'iniezione di fibrinogeno, possono aggravare i fenomeni tromboemboliei, e in tali casi appare più giustificato un trattamento, per quanto paradossale possa sembrare, con anticoagulanti (eparina; v. DEFIBRINAZIONE, SINDROME DI). Sarà quindi opportuno un rapido test della fibrinolisi *in vitro* (v. FIBRINOLISI).

V. anche: EMORRAGICHE MALATTIE.

Bibliografia

Arlotti O., La Paglia S., *Le trombocitemie*, in Baserga A., *Attualità in ematologia*, II, 1958, Abruzzini, Roma, p. 397.
Ballerini G., *Cardarelli*, 1966, 8, 3.
Baserga A., *Fibrinogenmangel*, in *Handbuch der gesamten Hämatologie*, Band V/1, 1964, Auflage 2, Urban Schwarzenberg, München, Berlin, p. 333.
Baserga A. De Nicola P., *Le malattie emorragiche*, 1950, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Lasch H. G., Krecke H. J. *et al.*, *Folia Haemat.*, 1961, 6, 325.
Lasch H. G., Roka L., Heene D., *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1966, suppl. 20, 97.
Owen C. A., Bovie E. J. *et al.*, *The Diagnosis of Bleeding Disorders*, 1969, Little, Brown, Boston, p. 239.
Soulier J. P., Petit P., Le Bolloch A. G., *Rev. Haemat.*, 1952, 7, 48.

ANGELO BASERGA

COANE: v. NASO E SENI PARANASALI.

COAZIONE

F. *coaction*. - I. *coaction*. - T. *Zwang*. - S. *coacción*.

Col termine *coazione* si indica, in psichiatria, un particolare fenomeno psicopatologico rappresentato dall'insorgenza nella coscienza di rappresentazioni mentali incongrue, non volute, che permangono nonostante i tentativi che il soggetto fa per liberarsene; anzi, a volte, lo costringono a disturbi della condotta. Al vocabolo è intimamente connesso il concetto di costrizione (della volontà) e di spinta all'azione.

Il termine c. fu introdotto nel linguaggio psichiatrico specialmente da Westphal, con un significato ben preciso; tuttavia è possibile ritrovare il concetto di c. sotto altre denominazioni, in rapporto agli indirizzi no-

Digitized by Google

sografici differenti seguiti dagli AA. del secolo scorso (monomania di Esquirol, pazzia parziale di ideazione secondo Maudsley, etc.). Westphal definiva le rappresentazioni coatte come « insorgenti nella coscienza con senso soggettivo di costrizione, resistenti agli sforzi della volontà che cerca di espellerle; il loro predominio viene riconosciuto infondato, il contenuto falso, l'origine morbosa ».

Gli AA. moderni sottolineano il carattere *primario* della c., la sua insorgenza nello stesso strato psichico in cui si origina la reazione di difesa da parte del soggetto che ne è affetto: la perdita, da parte dell'Io, della padronanza dei contenuti di coscienza (Schneider, Binder, etc.). Il carattere primario è bene evidente nei fenomeni coatti dell'encefalite letargica: in questa malattia, però, i disturbi sono accessuali; si accompagnano, in genere, a manifestazioni neurologiche (crisi oculogire) e a disturbi della coscienza; inoltre, le idee coatte sono stereotipe, quasi sempre le stesse in ogni crisi. Secondo questi indirizzi non può considerarsi come c., ad es., il conflitto tra le convinzioni etiche di un soggetto ed un impulso invincibile che lo spinge a bere (ad es., la dipsomania), in quanto le due tendenze in contrasto provengono da strati psichici differenti; ciò fa sì che il conflitto venga considerato e vissuto come un'esperienza psicologica normale. La c., invece, è vissuta come uno *psichismo parassita* (Binder) riconosciuto come tale, senza relazione con un particolare stato affettivo, senza una possibile spiegazione psicologica della sua dominanza. Il paziente cerca di difendersene, riconoscendo così la possibilità, sia pure teorica, di vincerlo; a tale reazione si dà il nome di *psichismo di difesa* (Binder).

La descrizione su esposta permette di distinguere clinicamente la c. dall'*iterazione* che, in genere, ha carattere elementare, è passivamente accettata ed è automaticamente eseguita; dall'*idea dominante* che è in relazione con un particolare stato affettivo di cui il soggetto si sente pienamente partecipe; dall'*idea delirante* che non è criticata né respinta e che, a volte, è interpretata come imposta da altre persone o entità. La c. è pure distinta dalla *fobia* dagli AA. di lingua inglese che seguono un indirizzo psicoanalitico.

Bini e Bazzi insistono sul fatto che « l'idea coatta si presenta in forma pura, non sviluppata su terreno di paura ansiosa, né di allarme cenestopatico ». Il soggetto subisce primitivamente la rappresentazione coatta e cerca di sfuggire a questa, piuttosto che alle particolari condizioni che possono provocarne l'insorgenza. Quando lo psichismo di difesa ha un'intensa tonalità emotiva ed è attivo, il contenuto della c. assume l'aspetto fobico.

Il contenuto della c. può essere di: *a*) immagini; *b*) idee (più o meno elementari); *c*) impulsi (primari, oppure secondari a idee coatte).

Circa l'importanza che questi contenuti hanno per il soggetto, ogni distinzione schematica ci sembra inutile poiché ogni caso clinico riveste un carattere particolare, con una gamma infinita di sfumature. La c. può essere rifiutata: *a*) solo su di un piano intellettuale, astratto, senza uno psichismo di difesa attivo: il soggetto si adatta al sintomo; *b*) recisamente, con una reazione di sofferenza causata dalla continua e vana lotta tra la rappresentazione coatta e la volontà; *c*) con una reazione ansiosa intensa (v. anche: FOBIA).

La c. è sintomo fondamentale del gruppo delle psiconevrosi detto appunto coatto od ossessivo. Può, tuttavia, apparire anche come sintomo secondario e poco tenace nel gruppo nevrastenico. Pure nelle psicosi distimiche sono state descritte idee coatte come equivalenti o concomitanti di un episodio depressivo. Questione molto dibattuta è il rapporto della c. con processi morbosi che, dopo essersi iniziati con sintomatologia di tipo coatto, assumono, più o meno rapidamente, le caratteristiche del processo schizofrenico (Schneider). Alcuni AA. hanno osservato l'evoluzione della c. in delirio (di tipo paranoide) attraverso un indebolimento della critica (Binder, Bleuler); altri (Claude) hanno sostenuto che le rappresentazioni coatte possono divenire un manierismo del pensiero; altri AA. ancora hanno tentato la distinzione tra c. vera e propria e c. schizofrenica. Tali problemi sono strettamente connessi a quelli della nosografia delle malattie mentali e allo studio della personalità premorbosa nella malattia in questione (Stengel).

Per le idee coatte che possono manifestarsi nel decorso del parkinsonismo postencefalitico, si rimanda a questa malattia per una visione più completa delle interrelazioni esistenti tra il substrato organico patologico ed i processi psichici di tali soggetti.

L'etiologia e la patogenesi della c. sono sconosciute. Riferiamo, nel modo più sintetico possibile, solo le concezioni delle scuole a indirizzo psicogenetico e di quelle a indirizzo organicistico.

Janet avanzò l'ipotesi che l'idea coatta od ossessiva fosse un *riassunto*, la sintesi, dei vari disturbi dei nevrastenici. Per lui il disturbo fondamentale dei nevrotici era l'abbassamento generale della tensione psicologica, soprattutto della cosiddetta *funzione del reale*. Ne conseguivano fenomeni di *derivazione* per cui quell'energia che non era capace di raggiungere il livello funzionale dei processi psichici superiori era *derivata* e consumata in fenomeni motori (tic, balbuzie, etc.), emotivi (ansia, fobia), intellettuali (ruminazioni mentali, dubbi, ossessioni). Questi concetti da un lato dettero origine alla teoria dell'*automatismo mentale*, dall'altro furono ripresi dagli psicoanalisti.

Questi considerano la c. come una tecnica nevrotica derivante da una tendenza elementare, la *c. a ripetere*, e la cui energia è costituita dal fatto che un determinato episodio della vita psichica o complesso rimane isolato e non più in contatto con la dinamica dei processi psichici. Tale isolamento è, in genere, dovuto a una particolare impostazione (*severità*) del Super-io. Spesso la c. ha lo scopo di inibire una funzione erotizzata oppure una funzione che è divenuta equivalente simbolico di un atto o di una situazione sessuale (v. anche: PSICOANALISI).

L'indirizzo organicistico, basandosi soprattutto, come già abbiamo accennato, sullo studio della rappresentazione coatta che può manifestarsi in postencefalitici, considera come certa l'esistenza di un substrato organico che automaticamente regola la fisiologica *tendenza elementare* alla perseverazione (Goldstein). La c. consisterebbe in un disturbo di tale meccanismo, nel punto in cui si connette con la psicomotilità superiore; il disturbo sarebbe dovuto ad un deficit delle funzioni superiori, che normalmente inibiscono e integrano questo substrato; secondo Stern, nella psicomotilità più bassa gli equivalenti sarebbero, ad es., le balbuzie.

Binder parla di *isolamento della tendenza a permanere e a fissarsi*, che sarebbe un impulso, substrato di tutte le attività continuate nel tempo e nello spazio; si avrebbe la c., secondo questo A., quando questo impulso si condiziona ad un determinato psichismo dopo un processo di disintegrazione di alcune funzioni cerebrali integrative e regolatrici.

Questi concetti etiopatogenetici non sono, però, immuni da critica.

MARIO ANDERSON*

COBALAMINA (Vit. B_{12}): v. VITAMINE; ANEMIE (I, 1884).

Digitized by Google

COBALTO

F. *cobalt.* - I. *cobalt.* - T. *Kobalt.* - S. *cobalto.*

Chimica

Il cobalto appartiene all'VIII gruppo della classificazione periodica degli elementi. Simbolo: Co; n. a. 27; p. a. 58,933; stati di ossidazione più comuni: + 2 e + 3. Il Co naturale è costituito da un solo nuclide non radioattivo di numero di massa 59. Si conoscono 12 isotopi radioattivi del Co, ottenuti mediante reazioni nucleari e le cui masse vanno da 54 a 64. L'isotopo radioattivo del Co che ha trovato maggior numero di applicazioni è il ^{60}Co, detto anche radiocobalto, preparato dalla reazione nucleare del Co naturale con neutroni. Ha un'attività compresa fra 1 e 100 Ci/g, emette radiazioni β^- e γ, ha vita media di 5,263 anni. Il ^{60}Co viene usato come fonte di radiazioni nel trattamento di tessuti tumorali (v. RADIOTERAPIA). Per indagini biologiche si utilizza anche l'isotopo radioattivo ^{58}Co.

Il Co si trova raramente allo stato nativo, ma è abbastanza diffuso nei suoi composti, tanto da costituire lo 0,0018% della crosta terrestre. I minerali più importanti del Co sono costituiti da solfuri (*linneite*, Co_3S_4; *siegenite*, $(Co, Ni, Fe)_3 S_4$; *cattierite*, CoS_2), arseniuri (*smaltite*, $CoAs_2$); solfoarseniuri (*cobaltite*, CoAsS); ossidi ($CoO \cdot OH$, *eterogenite*).

Il Co è un metallo lucente, non si altera all'aria a temperatura ordinaria. Non viene praticamente attaccato dall'acqua. Viene attaccato assai lentamente dall'ac. solforico e dall'ac. cloridrico diluito. Si scioglie facilmente in ac. nitrico diluito con formazione di nitrato cobaltoso. Ha p.f. a 1495 °C, p.e. a 3100 °C, *d* 8,85.

Il Co dà due serie di composti: *cobaltosi* (stato di ossidazione +2) e *cobaltici* (stato di ossidazione +3). Tra i primi ricordiamo l'*ossido cobaltoso*, CoO, il *cloruro cobaltoso*, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, il *solfato*, $CoSO_4 \cdot 7H_2O$, il *nitrato*, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; tra i secondi, oltre l'*ossido cobaltico*, Co_2O_3, citiamo il *fluoruro*, CoF_3, e gli *allumi cobaltici*, ad es. $Rb_2SO_4 \cdot Co_2(SO_4)_3 \cdot 24H_2O$. Il CO_3^+ dà facilmente sali complessi, tutti con numero di coordinazione 6. Specialmente numerosi sono i complessi in cui uno o più leganti sono l'ammoniaca o le amine. Anche la Vit. B_{12} è un composto di coordinazione del c.

L'*azzurro di Thenard* è un alluminato di Co, $CoAl_2O_4$, che si ottiene calcinando i sali cobaltosi con ossido di alluminio.

Un reattivo importante del Co è l'α-nitroso-β-naftolo, che precipita il Co e non il nichelio.

Riguardo alla chimica analitica del Co vale la pena di ricordare che recentemente è stato sviluppato un procedimento per la sua determinazione quantitativa (utile specialmente per il dosaggio del Co nei materiali biologici) che utilizza la gascromatografia e che è sensibile fino a quantità dell'elemento dell'ordine di 10^{-11} g.

Il Co viene usato nella preparazione di acciai speciali, poiché dà leghe ad altissima resistenza meccanica e chimica. È molto antico l'impiego di composti di Co per la colorazione dei vetri; gli ossidi si adoperano per la pittura della porcellana. Finemente suddiviso, trova impiego pratico come catalizzatore, specialmente nella raffinazione del petrolio, nel processo della desolforazione.

Il Co è usato nella tecnologia nucleare: la bomba atomica al Co è una bomba ad idrogeno circondata da uno strato metallico dell'elemento. Al momento dell'esplosione i neutroni liberati trasformano il ^{59}Co in ^{60}Co.

Biochimica

Il Co è diffusamente distribuito su tutta la superficie terrestre. È presente in tutti i tessuti animali (in quantità assai piccole), senza eccessivo accumulo in organi o tessuti particolari. Le concentrazioni più alte si hanno nel fegato, reni, ossa. La concentrazione del Co nei tessuti dell'uomo è conforme a quella delle altre specie: il contenuto totale in un corpo umano è in media di 1,1 mg. È presente nei vegetali, specie nelle foglie e nei semi, in misura di 1-200 γ per 100 g di sostanza secca.

L'assorbimento del Co da parte dell'organismo animale, la sua distribuzione nei vari organi e tessuti e la sua eliminazione sono stati studiati con l'impiego di Co radioattivo. Somministrato per via orale a bovini, viene assorbito solo in piccola quantità e per la maggior parte (80% ca.) escreto con le feci; il reperto di quantità relativamente alte di Co radioattivo nelle linfoghiandole intestinali e nelle pareti dell'intestino tenue fa supporre che l'assorbimento avvenga a livello di questo tratto dell'intestino. Introdotto per via endovenosa scompare rapidamente dal sangue distribuendosi nei vari tessuti, in principal modo in quelli ghiandolari (surreni, tiroide, fegato, timo, pancreas); nel fegato, subito dopo l'iniezione, se ne deposita il 46% ca. L'eliminazione del Co radioattivo somministrato endovena avviene soprattutto con le urine (il 65% ca. della dose introdotta) e con le feci (30%). La quantità che viene trattenuta dall'organismo è minima: in ratti, dopo 4 giorni dalla somministrazione di una dose piccolissima (10 γ), si trova nei tessuti meno del 5% del Co somministrato.

Nell'uomo l'assorbimento e l'escrezione del Co avvengono con modalità sostanzialmente diverse dagli altri mammiferi, caratterizzate da alta percentuale di metallo assorbito ed escrezione predominante con l'urina.

È un elemento essenziale per gli animali e per alcune piante.

La sola funzione certa del Co nell'uomo è quella che gli deriva dall'essere un componente essenziale della Vit. B_{12} (v. VITAMINE); tuttavia vi è evidenza che possa svolgere anche altre funzioni, specialmente considerando il fatto che questo elemento si trova nel corpo dell'uomo e degli altri animali anche in forme diverse da quella di costituente della vitamina. Il Co ha una caratteristica unica fra i bioelementi in quanto componente integrante di una vitamina e in quanto alcuni animali (ruminanti) sono completamente dipendenti dalla microflora batterica, che ospitano nel tratto gastrointestinale, per la sintesi della vitamina che avviene con l'utilizzazione di un metallo essenziale.

La prova portata da Waltner e Waltner nel 1929, che il Co stimolava la eritropoiesi e induceva policitemia nel ratto, metteva per la prima volta in chiara evidenza le attività biologiche di questo elemento. Questa scoperta storicamente significativa orientò l'interesse per il Co verso la ricerca di un suo possibile ruolo fisiologico. La conclusiva evidenza che il Co era un elemento essenziale venne nel 1935, quando fu dimostrato che una grave malattia, caratterizzata da profondo dimagrimento, letargia e progressiva anemia, manifestantesi endemicamente nei ruminanti viventi in alcune zone dell'Australia e della Nuova Zelanda, era dovuta a carenza di Co, e che tale malattia guariva rapidamente con la somministrazione *per os* di 1-2 mg *pro capite* al giorno di un suo sale.

Nel 1948 si riuscì ad isolare allo stato puro la Vit. B_{12} (fattore antianemia perniciosa del fegato) e fu dimostrato che il Co era ivi contenuto, quale componente integrante della sua molecola, nella quantità del 4%.

Successive prove chiarirono che la carenza di Co nei ruminanti in effetti non era che una carenza di Vit. B_{12} causata da incapacità dei microrganismi del rumine – essendo insufficiente il Co nella dieta – di sintetizzare la vitamina in quantità adeguata alle necessità dei tessuti dell'animale ospite.

La Vit. B_{12} (una porfirina sintetizzata da molti batteri ma non da altri organismi che la richiedono) è il gruppo prostetico di numerosi enzimi, fra cui i principali sono: metilmalonil-CoA-mutasi, metiltetraidrofolato ossidoreduttasi, omocistinametiltransferasi, ribonucleotideredultasi.

Dopo la scoperta che il Co è un componente essenziale della Vit. B_{12}, non è stato identificato, con assoluta certezza, nei mammiferi nessun ruolo metabolico separato

Digitized by Google

per questo elemento, anche se vi è evidenza che esso possa svolgere un ruolo biologico essenziale.

Sali inorganici di Co in dosi terapeutiche (20-30 mg al giorno) inducono policitemia. Tale azione è stata riscontrata in tutti i vertebrati trattati. La policitemia da Co è accompagnata da aumento del volume del sangue e da iperplasia del midollo osseo. La Vit. B_{12}, anche in dosi massicce, non produce policitemia. L'esatta modalità di azione del Co nell'indurre policitemia rimane controversa. Due sono in merito le ipotesi fondamentali ed entrambe motivate da evidenza sperimentale. L'effetto sarebbe dovuto: *a*) ad inibizione degli enzimi di ossidazione locale nel midollo osseo con conseguente ipossia e stimolazione del midollo osseo da carenza di ossigeno; *b*) alla stimolazione della produzione di eritropoietina. Probabilmente entrambi i meccanismi d'azione postulati sono presenti.

La proprietà dei sali di Co di indurre policitemia e di aumentare il livello dell'eritropoietina portarono all'utilizzazione del metallo nella terapia delle anemie refrattarie, in modo spesso indiscriminato. Attualmente tale applicazione è stata per gran parte abbandonata nella pratica medica, sia per l'alta incidenza di effetti tossici dovuti alla terapia stessa, sia per i dubbi che col tempo sono sorti sulla sua reale efficacia.

Un'altra azione biologica del Co è quella di interferire nell'attività dell'ormogenesi tiroidea.

Il Co attiva alcuni enzimi come la fosfomonoesterasi, l'aminopeptidasi, la glicilglicinadipeptidasi, l'arginina-deimidasi.

Infine va ricordato che il Co è attivatore della nitrogenasi, l'enzima responsabile della fissazione dell'azoto, svolta tramite i batteri simbionti, nei noduli delle radici delle leguminose.

Bibliografia

Davies I. J. T., *The Clinical Significance of the Essential Biological Metals*, 1972, Heinemann, London.
Mertz W., Cornatzer W. E., *New Trace Elements in Nutrition*, 1972, Dekker, New York.
Underwood E. Y., *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 1972, 3 ed., Academic Press, New York.

GINO MORISI

COBALTOTERAPIA: V. RADIOTERAPIA.

COCA

F. *coca*. - I. *caca*. - T. *Koka*. - S. *coca*.

Nome generico dato ad alcune piante della famiglia delle Eritrossilacee, originarie dell'America meridionale, le cui foglie costituiscono la droga nota con lo stesso nome di *caca*.

La classificazione di queste piante è tuttora mal definita. La più importante di esse è l'*Erythraxylan coca* Lamk., alberello alto ca. 2-3 m, di cui si distinguono, secondo l'opinione più accreditata, 3 varietà: la *bolivianum* Burk, che dà la c. boliviana, nota anche col nome commerciale di *huanuca*; la *novogranatense* Burk, detta anche c. *di Truxillo*; la *spruceanum* Burk, o c. del Perù.

La coltivazione delle piante di c., secondo alcuni spontanee in certe regioni del Perù e della Bolivia, è diffusa soprattutto nell'America meridionale (Colombia, Perù, Bolivia, Brasile, Cile); essa, benché in proporzioni molto minori, è praticata anche in alcune zone dell'Asia orientale (India, Indonesia-Giava, Ceylon), dove viene soprattutto coltivata la varietà *novogranatense* Burk.

L'*E. coca* cresce bene ad altitudini comprese tra i 400 e i 1700 m, alla temperatura di +15-20 °C in zone ad umidità costante e moderata.

L'arbusto ha corteccia bruno-rossastra; foglie sparse, brevemente picciolate, con piccole stipole intrapeziolari persistenti anche dopo la caduta delle foglie; fiori in piccole cime, di colore bianco-giallastro, disposti in corrispondenza dell'ascella delle foglie, e aventi calice gamosepato a 5 lobi acuti, corolla pentamera e 10 stami; frutto costituito da una drupa rossa, di forma ovoidale.

Le *foglie*, che costituiscono la droga, sono brevemente picciolate, ellittiche (lunghe 4-8 cm e larghe 2-3 cm), sottili, fragili allo stato secco, acute all'apice, di colore verde chiaro nella pagina superiore, pallide in quella inferiore, perfettamente glabre, con nervo mediano rosso-bruno, da cui derivano numerose ramificazioni reticolate a maglie piuttosto strette. Hanno odore che ricorda quello del tè, e sapore amarognolo aromatico. Nella pagina inferiore delle foglie, ai due lati della nervatura mediana, è frequente la presenza di due sottili linee arcuate che vanno dalla base all'apice, limitando tra loro uno spazio strettamente ellittico (area); queste linee possono mancare o essere duplici o triplici. L'esame microscopico della foglia mostra, andando dalla pagina superiore a quella inferiore: epidermide a cellule poligonali con cuticola liscia e senza peli; tessuto a palizzata, formato da uno o due strati di cellule; tessuto lacunare o spugnoso costituito da cellule irregolari ramificate; epidermide a cellule poligonali con cuticola papillosa (cellule papillose), senza peli, con stomi forniti di due cellule annesse e con cristalli di ossalato di calcio.

Il fascio vascolare della nervatura mediana è costituito da un cordone librolegnoso ad arco, circondato da un pericicio lignificato.

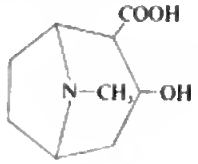
La raccolta delle foglie ha inizio quando la pianta ha raggiunto il 3°-4° anno di vita, o anche il 5°-6° anno, secondo le condizioni climatiche delle diverse zone di coltura. Il raccolto viene effettuato 3 volte all'anno e dà, per ogni pianta, una media di 100-200 g di foglie secche ogni anno.

L'invecchiamento della coltura (8°-10° anno di vita) si accompagna a forte diminuzione del rendimento del raccolto, il quale viene sospeso dopo alcuni anni e comunque non si continua mai oltre il 20° anno di vita della pianta. Le foglie, subito dopo la raccolta, vengono sottoposte ad alcuni procedimenti (rapida essiccazione al sole, blanda fermentazione), da cui, in gran parte, dipendono il contenuto di alcaloidi e le qualità organolettiche della droga.

Le foglie di c. vanno rinnovate ogni anno perchè si alterano scadendo nel loro contenuto di alcaloidi. Polverizzate non mostrano, alla luce di Wood, né colorazione, nè fluorescenza. Calcinate danno l'8-11 % di ceneri. La polvere delle foglie dà una reazione colorata caratteristica, se trattata nel modo seguente: si agita a lungo la polvere con 15-20 ml di etere e con 3-5 ml di ammoniaca; si separa lo strato o lo si agita per 2-3 volte con ac. cloridrico; raccolta la soluzione cloridrica, si lascia evaporare a bagnomaria dopo avervi aggiunto qualche goccia di ac. nitrico; si tratta il residuo con potassa alcolica: compare, allora, una colorazione rosso-violacea.

Le foglie di c. contengono numerosi alcaloidi (v.) che ne costituiscono i principi attivi, di cui il più importante è la *cocaina* (v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI); contengono, inoltre, sostanze tanniche e oli essenziali, che conferiscono alla droga l'aroma ed il gusto caratteristici. Gli alcaloidi contenuti nelle foglie di c. possono distinguersi in 3 gruppi.

1. *Alcaloidi ecganinici*. - Derivano dall'*ecganina*, sostanza strutturalmente prossima alla tropina, da cui può considerarsi derivata per aggiunta di un gruppo carbossilico:

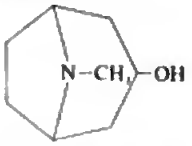


ecgonina

Digitized by Google

Appartengono a questo gruppo: la *cocaina*, che è una metilbenzoilecgonina, levogira, presente anche nella corteccia della pianta; la *benzoilecgonina*; la *cinnamilcocaina*; la *cinnamilecgonina*; l'α- e β-*truxillina* (estere metilico della *truxillilecgonina*).

2. *Alcoloidi tropinici*. – Derivano da uno stereoisomero della tropina, la *pseudotropina*:



pseudotropina

A questo gruppo appartiene la *tropacocaina* (benzoilpseudotropina), presente soprattutto nelle foglie della c. di Giava (1-1,5%).

3. *Alcoloidi pirrolidinici*. – Derivano dalla *pirrolidina*:

pirrolidina

Tra questi vanno ricordati l'*igrina* (1-metil-2-acetonilpirrolidina) e la *cuskhigrina*.

Il contenuto di alcaloidi nella c. oscilla intorno ad un valore medio dell'1%; la cocaina è presente nelle foglie in quantità variabili fra l'1,5% e lo 0,25%, in rapporto alle condizioni in cui viene effettuato il raccolto e alle diverse varietà di c.

L'azione farmacologica fondamentale delle foglie di c. s'identifica con quella del loro principio attivo più importante: la cocaina. Degli altri alcaloidi contenuti nelle foglie, l'*igrina* e la *cuskhigrina* sono pressoché prive di interesse pratico; la *tropacocaina*, meno tossica e forse, sotto alcuni aspetti (azione anestetica locale), più attiva della cocaina, può avere, seppur di rado, applicazioni terapeutiche; la *cinnamilcocaina*, la *benzoilecgonina* e la *truxillina*, pur non essendo impiegate in terapia, hanno un certo interesse pratico perché possono essere con relativa facilità trasformate in cocaina. Tra gli altri costituenti della c. vanno presi in considerazione le sostanze tanniche e, soprattutto, gli oli essenziali, che danno ad essa le caratteristiche proprietà organolettiche (gusto, aroma, etc.), alle quali è indubbiamente legato, anche se solo in piccola parte, l'uso voluttuario della droga.

La c. è conosciuta dagli indigeni dell'America meridionale fin dai tempi più remoti. Essa viene usata come voluttuario e per ritardare la fatica e ottundere il senso di fame durante il lavoro ed i lunghi viaggi. Gli indigeni usano masticare le foglie secche di c. insieme con alcune sostanze di natura alcalina (calce viva polverizzata, ceneri di alcuni vegetali, etc.), che servono a liberare dalla droga i principi attivi.

Si calcola che l'uso di masticare la droga (*coquear*) sia, oggi, praticato da ca. 8.000.000 di indigeni; tale abitudine può essere dannosa per l'organismo, potendo provocare un'intossicazione cronica che, per fattori vari (razza, ambiente, modo e finalità di assunzione della droga, etc.), decorre con quadri non sempre simili a quello del cocainismo (v.).

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.
Medicamenta, 1965, 6 ed., Cooperativa Farmaceutica, Milano.

EMILIO MARMO E LEONARDO DONATELLI

COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI

F. *cocoïne*. - I. *cocaine*. - T. *Kokoin*. - S. *cocaina*.

SOMMARIO

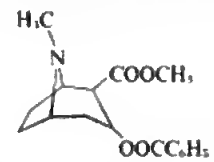
COCAINA col. 278
Chimica (col. 278). - **Farmacologia** (col. 279). - **Tossicologia** (col. 280). - **Impiego terapeutico** (col. 281).
SUCCEDANEI SINTETICI col. 281
Generalità (col. 281). - **Descrizione dei principali succedanei sintetici ad azione anestetica locale** (col. 282). - *Esteri basici dell'ac. benzoico*. - *Esteri alchilici di acidi aminobenzoici*. - *Esteri basici di acidi aminobenzoici*. - *Derivati contenenti l'aggruppamento carbossiamide*. - *Composti vari*.

COCAINA

Chimica

Alcaloide isolato per la prima volta da A. Niemann nel 1860 dalle foglie dell'arbusto della coca (*Erythroxylon coca* e *E. truxillense*), coltivato da secoli in Perù e in Bolivia e in tempi più recenti in India, Ceylon, Giava. Negli estratti totali sono presenti, oltre alla cocaina [c.], anche altri alcaloidi apparentati chimicamente ad essa (D-pseudococaina, cinnamilcocaina, benzoilecgonina, α- e β-truxillina). Il loro tenore varia a seconda dell'origine della pianta: il contenuto totale di alcaloidi nei vegetali di origine sudamericana va dallo 0,3 all'1% e in quelli di origine asiatica dallo 0,6 al 2,5%: in essi la percentuale di c. può variare dal 25 al 90%.

Chimicamente (v. formula) la c. è l'estere metilico della benzoilecgonina [(−)-2β-carbometossi-3β-benzoilossitropano] e fa parte degli alcaloidi contenenti un anello piperidinico e uno pirrolidinico condensati. Essa ha la seguente formula di struttura (Fodor):



Formula centesimale: $C_{17}H_{21}NO_4$; p.m. 303,35; p.f. 98 °C; p.e. (0,1 mmHg) 187-88 °C.

Poco solubile in acqua fredda (ca. 1:600) e più solubile in acqua calda (1:270 a 60 °C), si scioglie in 6,5 parti di alcol etilico, 3,5 parti di etere, 0,7 parti di cloroformio, 14 parti di essenza di trementina, 12 parti di olio di oliva a 25 °C. È insolubile in glicerina. Le soluzioni sono alcaline al tornasole. Il prodotto naturale è levogiro $[\alpha]_D^{18} = -35°$ (c = 1 in alcol 50%); $[\alpha]_D^{20} = -16°$ (c = 4 in cloroformio). La D-pseudococaina isolata dalle foglie di coca è l'isomero destrogiro della c.

La presenza nella c. di due funzioni estere ne rende estremamente delicata l'estrazione per cui nella pratica si preferisce durante questa operazione lavorare senza particolari precauzioni e isolare il prodotto di saponificazione (L-ecgonina), prodotto che si ottiene anche dalla maggior parte degli alcaloidi minori presenti. Dalla L-ecgonina per esterificazione dapprima del carbossile con alcol metilico e poi dell'ossidrile con cloruro di benzoile si ottiene la c. Esistono anche alcuni metodi per la sintesi totale dell'ecgonina (Willstätter, Robinson), ma hanno interesse puramente scientifico.

Si conoscono numerosi sali di c., alcuni solubili in acqua (benzoato, bromidrato, citrato, cloridrato, lattato, nitrato, salicilato, solfato), altri meno solubili o praticamente insolubili in acqua (formiato, fenato, iodidrato).

Il cloridrato di c., $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, p.m. 339,81, si presenta sotto forma di cristalli trasparenti o di una polvere bianca microcristallina inodora, di sapore amaro, fondente a 197 °C

Digitized by Google

se il tubicino è introdotto in un apparecchio preriscaldato a 193 °C. È levogiro con $[\alpha]^{20}_{D}$ tra —71 e —73 °C (acqua, c = 2%). È solubile in ca. 0,5 parti di acqua e in ca. 3 parti di alcol, solubile in cloroformio e glicerina e praticamente insolubile in etere e negli oli grassi.

Le soluzioni di cloridrato di c. non possono essere trattate con alcali caustici, carbonati alcalini, sali di metalli pesanti, ac. tannico, fosfato di sodio, borace, etc.

La F. U. VIII descrive la c. base e la c. cloridrato, che è il sale più usato nella pratica terapeutica. Esse sono comprese nell'elenco delle sostanze ad azione stupefacente del gruppo I.

Farmacologia

1. *Azione sulle fibre nervose periferiche.* – La c., posta a contatto con ogni tipo di fibre nervose, sensitive o motrici, somatiche o viscerali, blocca la conduzione assonica. Le più facilmente attaccate sono le fibre sensitive e, usando concentrazioni opportune, il blocco è tale che appare « come se le fibre nervose fossero sezionate con un coltello » (Sollmann). Quando il medicamento viene eliminato il nervo recupera la sua funzionalità completamente, sebbene soluzioni molto concentrate di c. possano dar luogo a nevriti o a paralisi permanenti. L'azione della c. è puramente locale: essa deve quindi raggiungere materialmente le strutture nervose su cui deve agire, e a una concentrazione efficace. Ciò può essere ottenuto applicando una soluzione sulle mucose (che sono facilmente permeabili alla c. a differenza della pelle che è assolutamente impermeabile), oppure iniettandola sotto la pelle (anestesia da infiltrazione e sottocutanea), oppure intorno o all'interno della fibra nervosa (anestesia peri- o intraneurale) e infine intorno alle radici dei nervi spinali (anestesia subdurale o spinale).

Le soluzioni contenenti dallo 0,5 al 2% di alcaloide danno anestesia completa senza diminuzione della motilità; se il contatto viene protratto a lungo per arresto della circolazione o se si aumenta la concentrazione si osserva paralisi anche delle fibre motrici. A seconda degli organi con cui è posta in contatto la c. abolisce non solo la sensazione del dolore ma anche le reazioni vasomotorie del letto vascolare cutaneo, in quanto sopprime l'eccitabilità di tutti i recettori cutanei da cui dipendono i riflessi vasomotori. Vengono pertanto soppresse anche le sensibilità al calore, al freddo, al tatto, etc.; nelle mucose nasali l'odorato, sulla lingua la sensibilità per i sapori amari e meno per i sapori dolci e acidi.

Per *alcalinizzazione* delle soluzioni di c. con ugual volume di una soluzione di sodio bicarbonato allo 0,5% la potenza dell'effetto anestetico locale aumenta dalle 2 alle 4 volte sia per applicazione diretta, sia per iniezione nelle fibre nervose: ciò è probabilmente dovuto al fatto che la base libera liposolubile penetra più facilmente dei sali idrosolubili nell'interno della fibra nervosa. Questo fenomeno è generale per tutti gli anestetici locali ad eccezione della nupercaina e della pontocaina che precipitano già al pH del bicarbonato. Per *acidificazione* l'efficacia della c. e di tutti gli anestetici locali diminuisce.

L'effetto anestetico della c. è potenziato per *aggiunta di adrenalina* nel rapporto 1 : 50.000; la durata d'azione è molto prolungata dalla vasocostrizione causata dall'amina, che rallenta il passaggio dell'alcaloide nella circolazione sanguigna.

Particolare considerazione merita l'azione della c. sull'*occhio*. Soluzioni dallo 0,25 allo 0,5% provocano anestesia della congiuntiva e della cornea, contemporaneamente a costrizione dei vasi congiuntivali, inibizione del riflesso palpebrale e midriasi, esplicantesi però con un meccanismo diverso da quello dell'atropina. La c. non può quindi essere usata come sostituto di quest'ultima. La c. può danneggiare la cornea anche alle dosi comunemente usate per anestesia, e la midriasi, come pure l'inibizione del riflesso palpebrale che elimina la difesa spontanea dell'occhio, rendono il suo uso sconsigliabile, soprattutto se lo si paragona a quello degli altri anestetici locali di sintesi.

2. *Azione sul sistema nervoso simpatico.* – La c. potenzia sia la risposta eccitatoria che quella inibitoria ottenute con stimolazione simpatica diretta degli organi o mediante iniezione di adrenalina o di noradrenalina. Questo fenomeno è peculiare della c. e non è condiviso dagli altri anestetici locali: il suo meccanismo non è stato ancora completamente chiarito ma sembra che la c. impedisca la captazione (*uptoke*) delle catecolamine da parte delle terminazioni simpatiche.

3. *Azione sul S.N.C.* – La c. a piccole dosi stimola il S.N.C.: la prima azione si manifesta con eccitazione, inquietudine e diminuzione della sensazione di fatica e talvolta allucinazioni a sfondo piacevole. Fu questa la prima proprietà farmacologica riscontrata nell'alcaloide; ad essa era dovuto l'uso delle foglie di coca (v.), mescolate a ceneri di legno e calce, da parte degli abitanti dell'America meridionale. L'uso prolungato può dar luogo a tossicomania (cocainomania). Aumentando le dosi si osservano tremori, i riflessi spinali vengono potenziati e alla fine si manifestano coovulsioni tonicocloniche. La stimolazione è rapidamente seguita da depressione. A dosi elevate la depressione finisce col causare la morte.

Il meccanismo di azione della c. a livello centrale non è ancora chiarito; sembra tuttavia che, almeno per quello che riguarda la fase eccitatoria, esso dipenda da una interferenza dell'alcaloide nel sistema adrenergico. Il blocco della captazione delle catecolamine provocherebbe infatti un aumento della concentrazione di queste sostanze a livello delle terminazioni nervose centrali.

4. *Azione sul sistema cardiocircolatorio.* – Sebbene dosi molto basse di c. possano diminuire la frequenza cardiaca per stimolazione vagale, le dosi medie causano tachicardia probabilmente dovuta ad una interferenza nel sistema simpatico. Dosi elevate provocano la morte per paralisi cardiaca, dovuta, pare, a un effetto tossico specifico sul miocardio.

L'azione sulla pressione non è univoca, ma con tendenza all'aumento dovuto alla vasocostrizione e alla tachicardia.

5. *Azione sulla temperatura corporea.* – La c. è nettamente pirogena sia a causa dell'aumento dell'attività muscolare, sia, soprattutto, per un'azione diretta sui centri termoregolatori: anche l'effetto vasocostrittore, diminuendo la dispersione di calore, agisce in questo senso.

Tossicologia

La c. viene assorbita ovunque venga applicata, ivi comprese le mucose e la vescica urinaria se è infiammata. Anche se l'assorbimento è rallentato dall'effetto vasocostrittore, l'immissione in circolo può essere superiore alla capacità del fegato di detossificarla: il prodotto è quindi fortemente tossico soprattutto se introdotto per via endovenosa; per via orale l'acidità gastrica saponifica le funzioni estere rendendo l'alcaloide inattivo. Si è dato quale valore approssimato di una dose mortale g 1,2, ma si sono riscontrati gravi effetti tossici anche con dosi 60 volte minori. I sintomi dell'intossicazione acuta si riferiscono soprattutto al S.N.C., sotto forma di eccitazione, ansietà e confusione, accompagnate da tachicardia e talvolta aumento della temperatura. In seguito si manifestano convulsioni, respirazione di Cheyne-Stokes (v. CHEYNE-

Digitized by Google

STOKES, RESPIRO DI) fino alla morte per paralisi respiratoria. Talvolta tutti questi sintomi si osservano contemporaneamente e la morte è quasi immediata, presumibilmente per un assorbimento anormalmente rapido della sostanza. Per la cura si somministrano per via endovenosa dei barbiturici a breve durata d'azione. Talvolta, se ciò è possibile, si tenta di limitare l'assorbimento della sostanza, impedendo meccanicamente la circolazione nella parte del corpo da cui essa passa in circolo; può anche essere necessario l'uso della respirazione artificiale. Se si supera con questi mezzi la fase acuta la prognosi è in generale favorevole perché la c. è distrutta rapidamente nell'organismo.

L'intossicazione cronica (v. COCAINISMO) è originata dall'azione dell'alcaloide sul S.N.C.

Impiego terapeutico

L'impiego clinico della c. è dovuto esclusivamente alla sua proprietà di anestetico locale. L'*uso interno* è abbandonato; l'estratto totale di foglie di coca è prescritto, anche se raramente, in casi di crampi di stomaco, vomito delle gravide, etc., in cui giova come sedativo e analgesico. Per *uso esterno* invece si fa ancora talvolta uso della c. nelle piccole operazioni chirurgiche, ma soprattutto in odontoiatria e in oculistica (le soluzioni vengono spennellate o iniettate sottocute limitando così l'effetto alla zona da traumatizzare). Da evitare l'introduzione accidentale nelle vene per i pericoli connessi con l'azione sui centri nervosi e sul miocardio.

Si adoperano soluzioni dall'1 al 4% per anestesia di superficie della cornea e fino al 10-20% nelle mucose rinofaringee. In genere a tali soluzioni si aggiunge, a seconda dell'uso cui debbono servire, da 1:100.000 a 1:500.000 di adrenalina.

La D-pseudococaina (D-(+)-c.; D-ψ-c.) destrogira, che si trova nelle foglie di coca in piccole quantità, differisce chimicamente dalla c. in quanto per saponificazione dà la D-ecgonina in cui il carbossile in posizione 2 è in α invece che in β. Essa è quindi il (+)-2α-carbometossi-3β-benzoilossitropano. È dotata di proprietà anestetiche locali leggermente superiori a quelle della c. e viene usata sotto forma di tartrato acido (psicaina) o di tartrato misto di sodio e D-pseudococaina (psicaina N), quest'ultimo preferito in oculistica per la sua reazione neutra.

Per via sottocutanea risulta molto meno tossica dell'isomero levogiro in quanto viene rapidamente inattivata a contatto dei tessuti; è però leggermente irritante nel punto dell'iniezione. Sembra che mostri in minor misura gli effetti euforizzanti della c.

Altro alcaloide minore della coca usato in terapia è la *tropacocaina*, isolata da Giesel e Hesse dalla coca di Giava. Chimicamente è l'estere benzoico della ψ-tropina ($C_{15}H_{19}NO_2$-3β-benzoilossitropano); fonde a ca. 49 °C ed è otticamente inattiva. Il cloridrato trova impiego come anestetico locale in oculistica in quanto sprovvisto delle proprietà vasocostrittrici e midriatiche della c. e della D-ψ-c. Può venire anche utilizzato per la rachianestesia. Come anestetico locale è usato pure un derivato semisintetico, la *neopsicaina* (cloridrato di propilbenzoil D-ψ-ecgonina), in cui il radicale metile della D-ψ-c. è sostituito da un propile.

SUCCEDANEI SINTETICI

Generalità

La notevole tossicità della c., unita ai suoi effetti sul sistema cardiocircolatorio e soprattutto sul S.N.C., con conseguente pericolo di tossicomania, ha spinto i chimici a ricercare dei prodotti che possedessero l'azione anestetica locale propria dell'alcaloide naturale senza gli inconvenienti e possibilmente con un migliore indice terapeutico di questo. Si sono dapprima eseguite lievi modifiche nella molecola della c. stessa riconoscendo subito l'importanza del gruppo benzoile; in assenza di questo, il prodotto ottenuto (estere metilico dell'ecgonina) ha 1/20 dell'attività della c. Al contrario, l'influenza del carbossile sembra essere meno decisiva: se esso viene esterificato invece che con l'alcol metilico con l'etilico, il propilico o l'allilico, l'azione anestetica non scompare.

L'estere propilico è stato anche introdotto in terapia. La presenza stessa del gruppo carbossilico non sembra necessaria in quanto la tropacocaina, in cui questo manca, ha buone proprietà anestetiche. L'ac. benzoico invece non può venir sostituito a volontà con altri radicali acidi; la cinnamilcocaina e la truxilcocaina sono inattive, mentre attivo è l'estere con l'ac. furancarbonico (furancocaina). Il gruppo metile all'azoto non è indispensabile perché anche la norcocaina, che ne è priva, ha azione anestetica.

Lo studio dei succedanei della c., meglio definiti anestetici locali di sintesi, ha inizio nel 1896 con la preparazione da parte di Vinci della α- e della β-eucaina e continua ancora ai giorni nostri, sebbene l'esistenza nell'armamentario terapeutico di prodotti sicuri ed efficaci abbia reso meno interessante la ricerca di nuovi composti. Le sostanze sintetizzate risultate attive sono state varie migliaia; nella maggior parte di esse erano presenti una funzione estere o amide e un anello aromatico. In un primo momento si era pensato che il raggruppamento responsabile dell'attività anestetica fosse il radicale dell'ac. benzoico, ma il successivo ritrovamento di sostanze attive che ne erano prive ha portato a emettere l'ipotesi che, per ottenere composti dotati di buone proprietà terapeutiche, sia necessaria la presenza di un radicale aromatico o eterociclico (lipofilo) legato mediante un aggruppamento intermedio (estere, amide, chetone) a un gruppo basico idrofilo. Si può supporre che la parte aromatica lipofila faciliti la penetrazione delle sostanze nella membrana del nervo modificandone la struttura fisica e la reattività.

Descrizione dei principali succedanei sintetici ad azione anestetica locale

Vengono qui di seguito elencati e raggruppati secondo le caratteristiche della struttura chimica i principali derivati usati come anestetici (v.) locali. Per quelli più interessanti si dà anche una breve descrizione delle proprietà farmacologiche e degli impieghi clinici più frequenti (v. tab. I).

Esteri basici dell'acido benzoico

La maggior parte di questi è caduta in disuso di fronte ad altri composti più efficaci (v. formule tab. II).

Citiamo l'*eucaina A* (estere metilico dell'ac. N,2,2,6,6-pentametil-4-benzoilossi-piperidin-4-carbonico) e l'*eucaina B* (2,2,6-trimetil-4-benzoilossipiperidina) che hanno solo interesse storico, l'*amidricaina* (benzoato di 2-etil-1,3-bis(dimetilamino)-2-propile, cloridrato; N.R.: Alipina), l'*amilocaina* (benzoato di 1-(dimetilaminometil)-1-metilpropile, cloridrato) sintetizzata nel 1928 da Fourneau, donde il N.R. di Stovaina (*stove* = forno). Quest'ultima è un anestetico di efficacia pari a quella della c. ma di minore tossicità (ca. 3 volte meno); può provocare a contatto dei tessuti fenomeni irritativi per cui non è più impiegata per uso sottocutaneo. Vantaggiosa è la sua associazione con l'adrenalina che ne neutralizza la modica azione vasodilatatrice locale. Non ha azione sulla pupilla né proprietà stupefacenti, è un buon antisettico. Si impiega soprattutto per l'anestesia spinale. Dà spesso lievi disturbi secondari come nausea, vomito, cefalea e talvolta tachicardia e ipotensione; si tratta in genere di fenomeni reversibili sebbene siano stati descritti anche casi mortali per paralisi del circolo e del respiro. Viene ancora usata per via orale (compresse da 2 mg) nelle infiammazioni dolorose della bocca e in pomate (1%), supposte (0,05 g di amilocaina + 0,25 ml di una soluzione all'1‰ di adrenalina). Viene anche associata in preparazioni iniettabili sottocute e intramuscolo ad alcune sostanze particolarmente dolorose. Negli U.S.A. vengono anche

Digitized by Google

TAB. I. QUADRO COMPARATIVO DELL'USO CLINICO DEI PRINCIPALI ANESTETICI LOCALI

(Da « Drill's Pharmacology in Medicine », 3 ed., modificata)

Denominazione comune	Denominazioni commerciali	Accolto in	Uso dentistico concentrazione % (*)	Impieghi principali, concentrazione %				Dose singola massima approssimata (mg)	Rapporti di efficacia e tossicità lidocaina = 1	
				Peridurale	Spinale	Infiltrazione di nervi periferici	Topica		Effetto bloccante sul nervo isolato	Tossicità e.v. conigli
Lidocaina	Xylocaina Xylestesina Lignocaina Vepharmacaina Luan	F.U.VIII	2	1-1,5-2 (300-500)	5 (25-100)	0,5-1-2	2-4	300	1	1
Mepivacaina	Carbocaina		3-10	1-1,5-2 (300-400)		1-2		400	0,55	0,81
Prilocaina (Propitocaina)	Citanest		3-4	1-2-3 (400-600)		1-2	2-3	600	0,65	0,77
Procaina	Novocaina Vitacaina Recorcaina Sistocaina	F.U.VIII	2-4	2 (600-900)	10 (50-200)	1-2		1000	0,26	0,47
Propossicaina	Blockaina Ravocaina					0,5		100	3,7	2,4
Butetamina	Monocaina		1,5-2		5 (**) (50-125)	1-1,5-2		1000	0,60	0,77
Piperocaina	Meticaina			1,5-2 (450-600)		2	2-4	1000	0,70	0,71
Tetracaina	Pantocaina	F.U.VIII	2	0,15 (50-75)	0,2-0,3-1 (5-15)		0,5-2	75	9,5	4,3
Dibucaina	Nupercaina			(0,25-0,5) (5-10)			0,5-1	60	14	6,3
Cocaina	—	F.U.VIII					2-10	100	2,5	1,5
Benzocaina (***)	Anestesina	F.U.VIII					2-10		—	—
Pramossina (Pramocaina)	Tronotene						1		—	0,59
Diclonina	Diclone						0,5-1		—	—

(*) Queste preparazioni contengono da 1 a 5 mg/l di vasocostrittore, generalmente adrenalina
(**) Si usa il formiato
(***) Base
Nelle colonne « Spinale » e « Peridurale » le cifre fra parentesi si riferiscono al dosaggio medio e alle dosi massime approssimative in mg
F.U.VIII: Farmacopea Italiana 8ª ed., 1972

adoperate la *piperocaina* (benzoato di DL-(2-metilpiperidino) propile, cloridrato; N.R.: Neotesina, Meticaina), che si presta tanto per l'anestesia di superficie che per quella da iniezione e si impiega per applicazioni oculari (2%), sulla mucosa nasale e della gola (2-10%), nell'uretra (1-4%) e per infiltrazione (0,5-1%); e l'*esilcaina* (benzoato di 1-cicloesilamino-2-propile, cloridrato; N.R.: Ciclacaina), utilizzata per anestesia da infiltrazione, spinale (subaracnoidea), di superficie, di blocco nervoso (caudale e lombare). La sua azione si instaura con rapidità e la sua attività è uguale a quella dei composti più attivi. Si usa in soluzioni dall'1 al 5% o in pomata per uso locale al 5%. Per l'anestesia spinale si impiega una soluzione al 2,5% contenente il 10% di destroso.

Un prodotto usato in passato, che può essere compreso in questo gruppo sebbene non sia propriamente un estere benzoico, è l'*apotesina* (cinnamato di 3-dietilaminopropile, cloridrato).

Esteri alchilici di acidi aminobenzoici

L'impiego della maggior parte di essi è ora piuttosto raro. Sono solubili in acqua sotto forma di cloridrato, e manifestano una forte azione irritante locale; inoltre, se assorbiti, danno luogo a fenomeni di tossicità sistemica di una certa gravità; il loro uso è quindi ordinariamente esterno (polveri aspersorie, pomate, linimenti, etc.), tranne in al-

Digitized by Google

cuni rari casi in cui vengono adoperati come anestetici locali della mucosa gastrica (v. formule tab. III).

Fra i composti di questo tipo citiamo l'*ortoformio* (ortoformio vecchio: 3-idrossi-4-aminobenzoato di metile), l'*ortoformio nuovo* (3-amino-4-idrossibenzoato di metile), il *cicloformio* (4-aminobenzoato di isobutile), la *propesina* (4-aminobenzoato di propile). Fra i composti meno tossici è la *benzocaina* o etoformio (4-aminobenzoato di etile, N.R.: Anestesina), usata in pratica solo per uso esterno in scottature, pruriti, eczemi, etc. e talvolta per uso interno nelle gastralgie. Il suo sale con l'ac. *p*-fenolsolfonico (N.R. Anestesina solubile, Subcutina) è meno irritante e può venire impiegato sottocute.

Esteri basici di acidi aminobenzoici

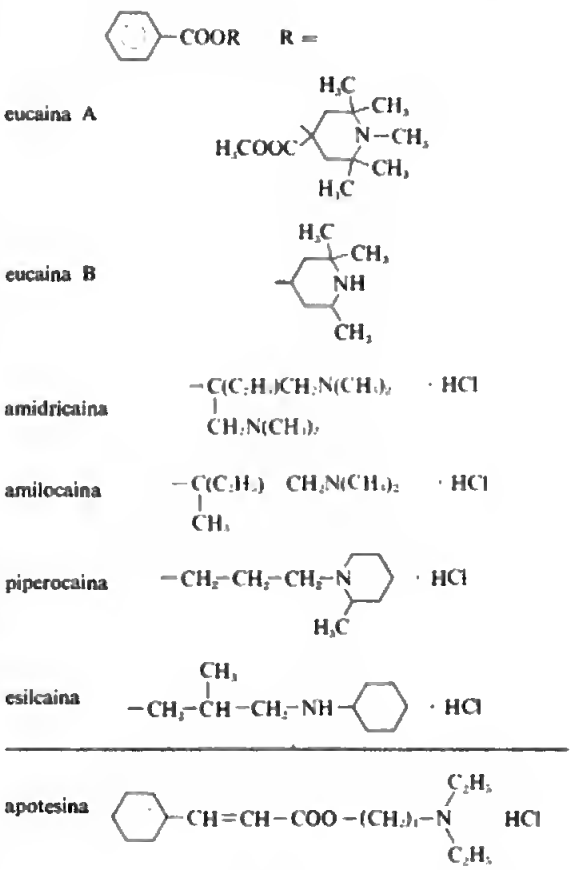
Si tratta di composti largamente usati in terapia (v. formule tab. IV e V).

Procaina (4-aminobenzoato di 2-dietilaminoetile; N.R.: Novocaina; Recorcaina; Sistocaina; Vitacaina). - Fu sintetizzata per la prima volta da Einhorn e Uhlfelder nel 1905. La procaina base è insolubile in acqua ed ha scarse applicazioni terapeutiche. Viene, invece, largamente impiegato in terapia, come anestetico locale, il cloridrato di procaina (cristalli incolori e inodori, amarognoli, solubilissimi in acqua); p.f. 156 °C. Si usa in anestesia per infiltrazione (soluzione al 0,25-1%), terminale e per conduzione (soluzione all'1-2%) e rachianestesia (0,08-0,16 g, in soluzione al 5-10%), molto meno per anestesia di superficie (soluzione al 10-20%) a causa dello scarso potere di penetrazione del farmaco attraverso la cute e le mucose. Si adopera spesso in associazione con l'adrenalina, che ne ritarda l'assorbimento, correggendone la debole azione vasodilatatrice, e ne potenzia l'azione anestetica. Recentemente invece dell'adrenalina, per evitare gli inconvenienti che talvolta si riscontrano in soggetti sensibili, si è impiegata come vasocostrittore la vasopressina alla concentrazione di 1/2 U.I./ml di soluzione. La procaina non esplica azione irritante locale a contatto con i tessuti; non provoca midriasi. Introdotta nell'organismo, viene rapidamente idrolizzata in ac. *p*-aminobenzoico e aminoalcol, assai meno tossici; questo processo di idrolisi, attivato da una esterasi specifica, ha luogo soprattutto nel fegato. La tossicità della procaina è ca. 1/4 di quella della c. (per via endovenosa); la dose massima iniettabile è di ca. 0,5 g. Tuttavia la tolleranza verso la procaina può essere notevolmente diversa da individuo a individuo. In alcuni casi dosi di ca. 3 g non hanno causato inconvenienti; al contrario, fenomeni tossici (azione depressiva sul circolo e sul respiro, eccitamento corticale seguito da profonda astenia) e, quantunque eccezionalmente, casi di collasso cardiovascolare con esito letale, sono stati segnalati in individui particolarmente sensibili per dosi notevolmente inferiori (0,01-0,13 g). A parità di dosi, inoltre, la tossicità della procaina è assai maggiore se il farmaco viene somministrato per via endovenosa: la possibilità di provocare fenomeni tossici è evidentemente in dipendenza dal rapporto tra il ritmo di afflusso del farmaco nel circolo sanguigno generale e quello di disintossicazione da parte dell'organismo.

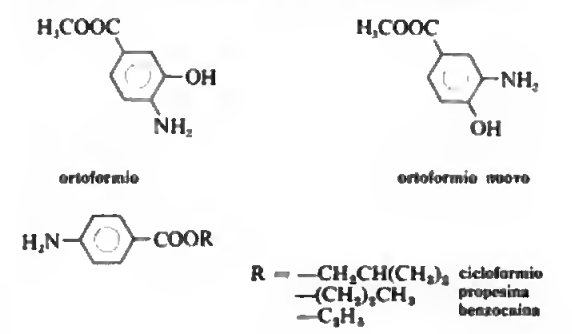
Degno di particolare rilievo è l'antagonismo reciproco esistente tra procaina e sulfamidici, dovuto alla presenza di ac. *p*-aminobenzoico nella molecola dell'anestetico (v. SULFAMIDICI; CHEMIOTERAPIA). Si possono osservare, in alcune condizioni, diminuzione del potere anestetico del farmaco in soggetti sotto trattamento sulfamidico e, viceversa, indebolimento dell'azione batteriostatica dei sulfamidici in seguito ad anestesia procainica.

È stato anche proposto l'impiego della procaina per via endovenosa nel trattamento di diverse affezioni (asma bronchiale, angina di petto, edema polmonare acuto, embolia polmonare, asma cardiaco, bronchiti croniche con enfisema o sclerosi polmonare, etc.). I risultati di queste esperienze, quantunque su di essi non possa ancora essere formulato un giudizio definitivo, sembrano accertare l'utilità, in determinate condizioni, di questo tipo di terapia. In ogni modo, la procaina somministrata per via interna esplica una lieve azione analgesica generale che è determinabile dall'aumento della soglia dolorifica cutanea in soggetti umani. Questo effetto si manifesta per dosi da 100 a 400 mg ed è proporzionale alla dose. Esso è attribuibile a un effetto centrale del medicamento o forse di uno dei suoi prodotti di idrolisi, il dietilaminoetanolo, che ha già di per sé azione analgesica e antiaritmica. In questo contesto va inserito l'impiego della procaina per aumentare il rendimento fisico e mentale, l'attività sessuale e le funzioni endocrine degli anziani preconizzati da Arslan. Mancano a tutt'oggi prove controllate di questo effetto.

TAB. II. ESTERI BASICI DELL'AC. BENZOICO

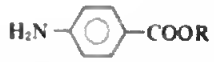


TAB. III. ESTERI ALCHILICI DELL'AC. BENZOICO



Digitized by Google

TAB. IV. ESTERI BASICI DELL'AC. *P*-AMINOBENZOICO



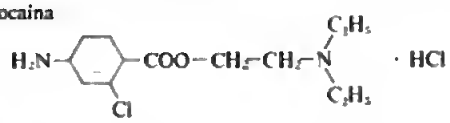
procaina	$-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$
butacaina	$-CH_2CH_2CH_2N(C_4H_9)_2 \cdot HCl$
dimetocaina	$-CH_2-C(CH_3)_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$
tutocaina	$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl$
pantesina	$-CH_2-CHCH_2-CH(CH_3)_2$; $-H_2C-N(C_2H_5)_2$] $+SO_3H^-$
butetamina	$-CH_2CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2 \cdot HCl$
nepaina	$-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \cdot HCl$

Il cloridrato di procaina è incompatibile con gli alcali, il tannino, il calomelano, gli ossidanti, i sali di Ag. Le sue soluzioni acquose si alterano col tempo, diventando inattive.

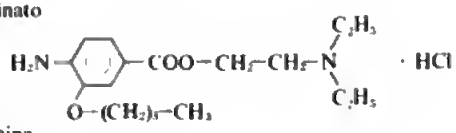
Altri sali di procaina meno usati sono: il borato di procaina (*borocaina*), il β-fenilpropionato di procaina (*dunacaina*), il nitrato di procaina (compatibile con i sali di Ag; s'impiega abbastanza frequentemente in urologia, aggiunto, nelle proporzioni del 3%, alle soluzioni di nitrato di Ag). Da rammentare infine il fatto che la procaina può formare sali o composti di addizione con altri farmaci: questa proprietà può presentare un interesse dal punto di vista clinico e non ha nulla a che fare con l'azione anestetica. In pratica si usa il sale di procaina con la benzilpenicillina (descritto nella F.U. VIII) che, iniettato intramuscolo, può far sì che si possa rivelare l'esistenza di penicillina nel sangue anche dopo 3 giorni.

TAB. V. ESTERI BASICI DI ACIDI *M*- E *P*-AMINOBENZOICI SOSTITUITI

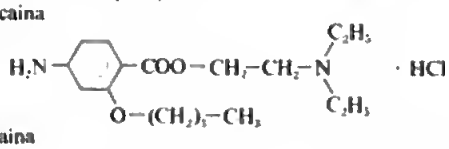
cloroprocaina



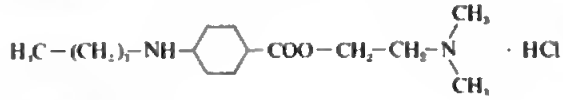
benossinato



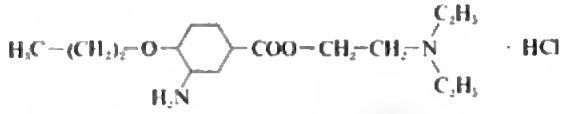
ambucaina



tetracaina



prossimetacaina



S'impiega anche un complesso con l'eparina per prolungare l'azione anticoagulante di quest'ultima.

Butacaina (4-aminobenzoato di 3-di-*n*-butilaminopropile; N.R.: Butellina). – Si adopera sotto forma di solfato o di cloridrato come anestetico di superficie in soluzione al 2-5%. Ne è sconsigliabile l'uso per iniezione a causa della sua tossicità piuttosto elevata.

Dimetocaina (4-aminobenzoato di 3-dietilamino-2,2-dimetilpropile, cloridrato; N.R.: Larocaina). – Si impiega tanto per anestesia di superficie che per infiltrazione. Usata soprattutto in oculistica in quanto priva di effetti secondari.

Tutocaina (4-aminobenzoato di 3-dimetilamino-1,2-dimetilpropile, cloridrato). – È usata per anestesia di superficie (soluzione al 1-5%) e d'infiltrazione (soluzione al 0,2%).

Pantesina (4-aminobenzoato di 2-dietilamino-4-metilpentile, metansulfonato). – È usata per anestesia di superficie e d'infiltrazione.

Butetamina (4-aminobenzoato di 2-isobutilaminoetile; N.R.: Monocaina). – Il formiato è usato per l'anestesia spinale mentre il cloridrato per tutti gli impieghi della procaina.

Nepaina (4-aminobenzoato di 2-pentilaminoetile, cloridrato; N.R.: Amilisina). – È usata al posto della c. in oculistica; ha il vantaggio di non dare midriasi né aumento della tensione oculare.

Cloroprocaina (2-cloro-4-aminobenzoato di 2-dietilaminoetile, cloridrato; N.R.: Nesacaina). – Ha indicazioni simili a quelle della procaina, e presenta il vantaggio di essere meno tossica. Le soluzioni acquose non sono molto stabili. Viene usata in soluzione dell'1-2% per anestesia da infiltrazione.

Benossinato (3-butossi-4-aminobenzoato di 2-dietilaminoetile, cloridrato; N.R.: Dorsocaina; Novesina). – Usato soprattutto localmente in oftalmologia.

Ambucaina (2-butossi-4-aminobenzoato di 2-dietilaminoetile-cloridrato; N.R.: Simpocaina). – Usata come anestetico di superficie.

Tetracaina (4-butilaminobenzoato di 2-dimetilaminoetile, cloridrato; N.R.: Pantocaina; Ametocaina). – Più attiva, ma più tossica della procaina. Usata in oculistica e sulla mucosa nasale e faringea nonché per anestesia spinale.

Prossimetacaina (3-amino-4-propossibenzoato di 2-dietilaminoetile, cloridrato; N.R.: Oftaina). – Usata esclusivamente in oftalmologia in soluzione allo 0,5%.

4-butilaminobenzoato di 2-dietilaminoetile, cloridrato (N.R.: Farmocaina) – Particolarmente efficace nell'anestesia di superficie.

Derivati contenenti l'aggruppamento carbossiamide

Fra questi si trovano anche alcuni dei composti più frequentemente usati nella terapia odierna. Il gruppo carbossiamidico congiunge in genere un anello aromatico o eterociclico con un radicale aminoalchilico. Questi derivati hanno tutti il vantaggio, rispetto alla procaina, di non dare per idrolisi ac. *p*-aminobenzoico e di non influenzare quindi l'uso concomitante di sulfamidici. (v. formule tab. VI).

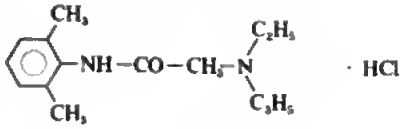
Lidocaina (ω-dietilamino-2,6-dimetilacetanilide; N.R.: Lignocaina; Luan; Xylocaina, Xylestesina, Vepharmacaina). – S'impiega come cloridrato, che fonde a 76-79 °C e contiene 1 molecola d'acqua di cristallizzazione. Sia la base che il cloridrato sono descritti nella F. U. VIII. È un potente anestetico locale, ad azione più pronta, intensa ed estesa di quella della procaina e, al contrario di quest'ultima, è molto efficace anche per applicazione sulle mucose. Rispetto alla procaina ha la stessa tossicità quando venga somministrata sottocute alla concentrazione dello 0,5%, ma è nettamente più tossica a concentrazioni maggiori (1-2%), probabilmente perché viene inattivata nell'organismo meno rapidamente della prima. Tuttavia, la maggiore potenza dell'azione anestetica (il doppio all'incirca di quella della procaina) conferisce alla lidocaina un ampio margine di sicurezza: ottimi risultati si possono ottenere con concentrazioni pari alla metà di quelle normalmente richieste per la procaina.

Può essere somministrata in associazione con l'adrenalina che, ritardandone l'assorbimento, ne prolunga l'azione, già di

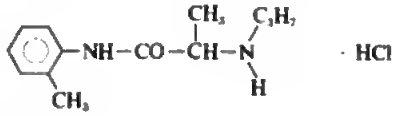
Digitized by Google

TAB. VI. AMIDI

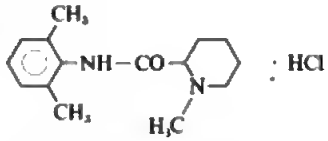
lidocaina



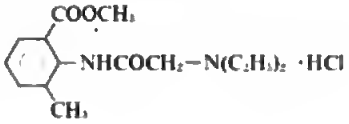
prilocaina



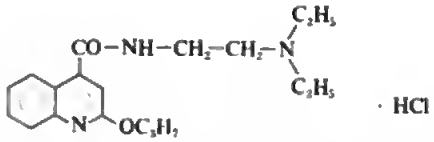
mepivacaina



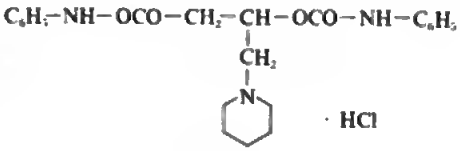
tolicaina



dibucaina

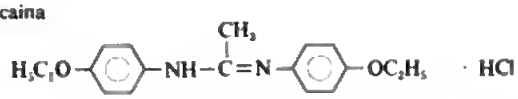


diperodon

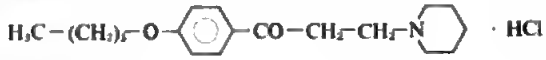


TAB. VII. COMPOSTI VARI

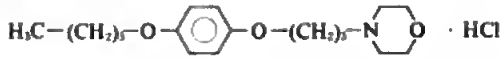
fenacaina



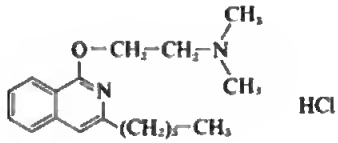
diclonina



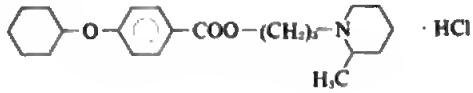
pramossina



dimetisochina



ciclometicaina



per sé durevole, e ne riduce la tossicità. La dose complessiva iniettabile nelle 24 h non dovrebbe superare i 500 mg quando il farmaco si somministri in associazione con l'adrenalina; deve essere sensibilmente al di sotto di questo valore quando venga somministrato da solo. Raramente compaiono fenomeni di irritazione locale; per dosi troppo elevate sono stati osservati ipotensione, pallore, sudorazione, nausea, vomito, scosse muscolari e convulsioni. La lidocaina s'impiega in anestesia per infiltrazione (0,5%), in anestesia per conduzione (1-2%), in anestesia peridurale (0,6-1,5%), per applicazioni topiche sulle mucose, in mucillagine (2%); pomate (5%); soluzione (1-2%).

In ragione della sua struttura chimica, piuttosto lontana da quella della procaina e degli anestetici dello stesso gruppo, la lidocaina può utilmente essere impiegata in loro sostituzione in casi d'ipersensibilità a questi farmaci.

Prilocaina (N-(α-propionilaminopropionil)-*o*-toluidina, cloridrato; N.R.: Citanest). – Ha i medesimi usi della lidocaina, con un periodo di latenza leggermente maggiore; è efficace anche in assenza di adrenalina e quindi può essere usata nei casi di ipersensibilità a quest'ultima.

Mepivacaina (DL-2,6-dimetilanilide dell'ac. N-metilpipecolinico, cloridrato; N.R.: Carbocaina; Scandicaina). – Ha proprietà similari a quelle della lidocaina, ma una maggiore durata d'azione e non richiede quindi l'uso concomitante di adrenalina. Esiste anche la *bupivacaina* che reca un butile al posto del metile all'azoto piperidinico, con caratteristiche analoghe, usata soprattutto in ostetricia.

Tolicaina (2-metil-6-carbometossi-N-dietilaminoacetanilide, cloridrato; N. R. Baycaina). – Usata soprattutto per uso odontoiatrico unita ad adrenalina.

Dibucaina o *cincocaina* (2-butossi-N-[2-dietilaminoetil]cinconinamide, cloridrato; N.R.: Nupercaina; Percaina). – È l'unico derivato chinolinico di un certo interesse; ha una durata d'azione particolarmente elevata, ma una tossicità notevolmente più alta di quella della c. S'impiega soprattutto come unguento (1%) e crema (0,5%) per uso esterno.

Diperodon (3-N-piperidino-1,2-propandiolodicarbanilato, cloridrato; N.R.: Distan). – Usato come soluzione o unguento per anestesia di superficie.

Composti vari

Sono derivati che non presentano né l'aggruppamento estere, né quello amide e vengono riuniti in una sezione a parte (v. formule tab. VII)

Fenacaina (N^1-N^2-bis(*p*-etossifenil)acetamidina, cloridrato; N.R.: Olocaina). Ha la peculiarità di possedere il gruppo amidinico. È usata soprattutto in oculistica.

Diclonina (4-butossi-ω-N-piperidinopropiofenone, cloridrato; N.R.: Diclone). – (Da non confondersi con l'omonimo derivato del naftochinone usato come fungicida in agricoltura). Contiene il gruppo chetonico. Il cloridrato è usato per applicazioni sulla cute e sulle mucose. Per uso oculistico, non dà midriasi.

Pramossina (4-[3-(*p*-butossifenossi)propil]morfolina, cloridrato; N. R.: Tronotene). Viene usata come anestetico di superficie ma non può essere messa a contatto delle mucose più delicate quali la congiuntivale e la nasale, né può essere iniettata nei tessuti.

Dimetisochina (3-butil-1-(2-dimetilaminoetossi)isochinolina; N.R.: Pruralgina, Quotan). Il cloridrato è attivo quale anestetico superficiale e leggermente più efficace della procaina. È apparentemente privo di tossicità e quindi il suo uso è con-

Digitized by Google

sigliato nei pruriti e in tutti i casi d'irritazione locale di lieve entità quale rimedio sintomatico. Per l'anestesia superficiale e delle vie urinarie e del retto viene anche adoperata la *ciclometicaina* (4-cicloesilossibenzoato di 3(2-metilpiperidino)-1-propanolo, cloridrato; N.R.: Surfacaina).

V. ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2062); ANESTETICI (I, 2200).

Bibliografia

Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., Macmillan, New York.
Medicamenta, 1964, 6 ed., Cooperativa Farmaceutica, Milano.
Runti C., *Fondamenti di chimica farmaceutica*, II, 1970, Lint, Trieste.
Truant A. P., Takman B., in *Drill's Pharmacology in Medicine*, 1965, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Wiedling S., Tegnér C., *Local Anaesthetics*, in *Progress in Medicinal Chemistry*, III, 1963, Butterworths, London.

FRANCO RAVENNA

COCAINISMO

F. *cocainisme*. - I. *cocainism*. - T. *Kokainismus*. - S. *cocainismo*.

La cocaina (V. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI) fu inserita per la prima volta nell'elenco delle sostanze stupefacenti alla conferenza dell'Aia del 1912 insieme alla morfina (v.). e ai derivati della canapa indiana (v.).

Diversamente dalla morfina e derivati, la cocaina provoca una dipendenza psichica ma non fisica, anche se l'uso continuato porta a far sì che l'individuo possa assumerne in quantità notevoli. Se si cerca di divezzare il cocainomane bruscamente, non si avranno particolari problemi dal punto di vista fisico, ma il paziente soffre di grave depressione e per molte settimane persistono idee malinconiche. È soprattutto questo intenso malessere che porta il cocainomane alla ricerca della sostanza.

La cocaina è uno degli stimolanti il cui uso è tra i più antichi. Le foglie secche o polverizzate vengono da secoli usate dagli Indios del Sudamerica (specialmente in Bolivia) per accrescere la resistenza alla fatica, mescolandole ad una piccola quantità di materia alcalina formata di calce o cenere di diverse piante od ossa. Questi boli sono tenuti continuamente in bocca e masticati lentamente in modo da spremere i principi attivi dissolvendoli nella saliva. Il senso illusorio di benessere che questa sostanza procura rende possibile agli Indios di sopportare le penose condizioni di vita sull'altipiano andino: fatica, fame, sete, aria rarefatta sono così affrontate da centinaia di anni da queste misere popolazioni.

Quando gli Spagnoli sottomisero gli Incas, nel XVI sec., trovarono che ca. l'80% degli Indios masticava abitualmente la coca; l'usanza non è cambiata. Questo vero e proprio *cocainismo endemico* è un danno per le popolazioni ma un vantaggio per chi le governa. Un Indio provvisto della sua razione di coca da masticare è capace infatti di lavorare nelle miniere di rame o di camminare per giorni trasportando un grosso peso senza quasi mai mangiare né riposarsi, poiché le piccole dosi di cocaina che ingerisce aumentano la pressione sanguigna e i battiti cardiaci e non gli fanno avvertire la sensazione di fame. La pericolosità della cocaina per gli individui di queste popolazioni è proprio legata a queste caratteristiche, anche se l'invecchiamento precoce e la malnutrizione hanno certo la loro origine nelle difficili condizioni di vita di questa gente, cui la coca apporta un illusorio sollievo. Ben consapevoli ne sono i governi di questi paesi: nel 1950 l'ONU raccomandò la graduale soppressione della masticazione della coca, ma i governanti della Bolivia subito rifiutarono la raccomandazione motivando che essi ne sapevano di più sul valore della coca per le loro popolazioni di quanto non ne sapessero gli scienziati nella lontana Ginevra (Whipple, 1971).

Nel mondo occidentale l'interesse verso questa pianta risale al 1860, quando si cominciò ad estrarre il principio attivo, la cocaina pura, dalle foglie di coca. Le proprietà stimolanti vennero rapidamente propagandate insieme a quelle più strettamente mediche.

Un'infusione di foglie di coca faceva parte, un tempo, della formula originale di una delle bevande analcoliche attualmente più diffuse; nel 1904 fu cambiato il procedimento di preparazione per cui dalla bevanda fu tolta preventivamente la cocaina: la compagnia produttrice, a ricompensa, si assicurò l'esclusività della produzione legale della cocaina negli U.S.A.

La piccola farmacodipendenza

La piccola farmacodipendenza da cocaina consiste nell'uso sporadico della droga, attraverso inalazione, a scopo essenzialmente voluttuario; gli effetti stimolanti che ne conseguono sono ricercati soprattutto tra gente di un certo ambiente economico e sociale, dato l'alto prezzo della sostanza al mercato clandestino.

Assunta molto saltuariamente, la cocaina causa eccitamento euforico cui si aggiungono piacevoli allucinazioni.

La sensazione e il convincimento di grande forza muscolare e mentale che essa genera fanno sì che il soggetto sopravvaluti le proprie capacità.

La grande farmacodipendenza

Occasionalmente individui che hanno fatto l'esperienza endemica o quella della piccola farmacodipendenza cominciano ad assumerne dosi ripetute non riuscendo più a farne a meno. Essi cominciano a soffrire allora di diversi disturbi fisici e mentali fino al prodursi di vere e proprie sindromi psicotiche.

Il cocainomane si crede spesso minacciato e teme che i propri pensieri vengano letti da altri; non sono rare allucinazioni uditive, visive e tattili. Questi disturbi hanno quasi sempre un contenuto minaccioso, persecutorio.

Su un fondo luminoso vengono viste macchie nere e scambiate per insetti; è frequente la sensazione di insetti microscopici che il soggetto sente camminare «sotto la pelle».

Lo sfondo ansioso viene esacerbato dai disturbi psicosensoriali che generano reazioni, per lo più di spavento, a volte di minaccia verso i presunti persecutori: possono derivarne suicidi o aggressioni nei confronti di terzi.

Oltre ad andare incontro a decadimento mentale il cocainomane soffre di disturbi digestivi, nausea, anoressia; diviene emaciato, accusa insonnia, tremori e presenta talvolta fenomeni convulsivi.

Se la sostanza viene iniettata sottocute, si possono avere ascessi multipli causati dall'infezione per mancanza delle precauzioni antisettiche e per la vasocostrizione cocainica.

La maggior parte dei tossicomani usa assumere la sostanza annusandone la polvere e utilizzando come via di assorbimento la mucosa nasale; a tale scopo viene consumata cocaina in polvere, che nel gergo viene detta «neve». Talvolta può verificarsi la perforazione del setto nasale in conseguenza della prolungata vasocostrizione e dell'azione lesiva localmente indotta dalla cocaina.

Diffusione

Nei dati forniti dal Ministero della sanità, gli 804 tossicomani recensiti in Italia nel 1970 erano tutti consumatori di oppio, morfina, etc.; in nessun caso la tossicomania era stata determinata dalla cocaina.

La revisione di una serie di casistiche basate su materiale clinico recente permette di considerare i dati ottenuti in Italia come un buon indice di una tendenza in atto nel resto del mondo occidentale.

Paesi tradizionalmente colpiti dal c., come il Brasile, vedono infatti diminuire notevolmente il numero dei tossicomani da cocaina. Paesi in cui il fenomeno non ha assunto mai proporzioni preoccupanti, come la Svezia, la Norvegia o la Francia, forniscono casistiche in cui le tossicomanie da cocaina non vengono neppure citate.

Digitized by Google

Farmaco che deve la sua fortuna alla capacità di esercitare un'azione stimolante sul S.N.C., la cocaina sembra essere stata sostituita dunque in pieno, nel mondo dei tossicomani, dalla anfetamina e dall'eroina. Il suo uso resta diffuso, invece, a livello di quel particolare tipo di consumatori destinati ad alimentare il mito giornalistico delle tossicomanie concepite come mezzo di evasione per gente annoiata e troppo ricca.

Bibliografia

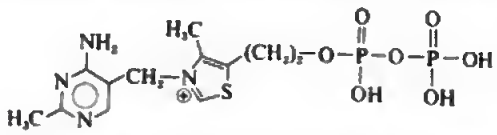
Goldberg L., *Bull. Stupéfiants*, 1968, **20**/1; 2.
Kåss E., Retterstol N., Sirues T., *Bull. Stupéfiants*, 1959, **11**/3.
Parreiras D., *Bull. Stupéfiants*, 1965, **17**/1.
Whipple D. V., *Is the Grass Greener*, 1971, Luce, Washington.

LUIGI CANCRINI

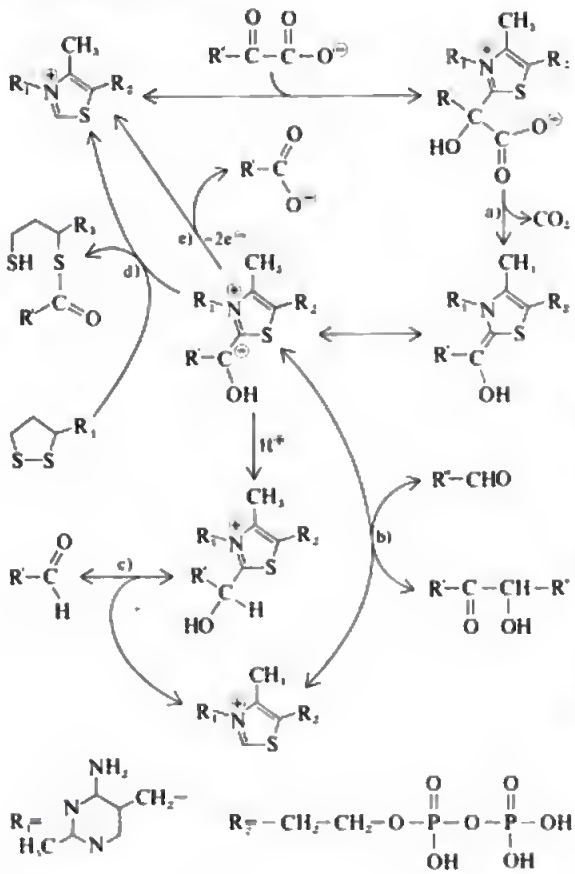
COCARBOSSILASI

F. *cocarboxylase*. - I. *cocarboxylase*. - T. *Kokarboxylase*. - S. *cocarboxilasa*.

La cocarbossilasi (tiaminpirofosfato o TPP; difosfotiamina o DPT) è l'estere pirofosforico della tiamina (vit. B_1).



La c. funziona da coenzima (v. COENZIMI) in numerose tappe metaboliche secondo lo schema seguente, che illustra le varie reazioni enzimatiche nelle quali si ritiene che essa sia coinvolta.



La reazione (a) consiste nella decarbossilazione degli α-chetoacidi (ad es.: ac. piruvico, ac. α-chetoglutarico); la reazione (b) porta alla formazione di α-idrossichetoni; la reazione (c) sarebbe responsabile della formazione di aldeidi; la reazione (d) mostra la partecipazione dell'ac. lipoico nell'ossidazione delle *aldeidi attive* a composti acilici; la reazione (e) rappresenta un altro processo ossidativo nel quale l'agente ossidante è diverso dall'ac. lipoico.

La sintesi enzimatica della c. avviene nell'organismo mediante trasferimento diretto del radicale pirofosforico dall'ATP alla tiamina.

Aspetti farmacologici e terapeutici

L'impiego terapeutico della c. è, in linea di massima, quello della tiamina ed è di elezione in quei casi in cui l'organismo non sia in grado di sintetizzare la c. dalla tiamina (stati di urgenza del metabolismo o sindromi dismetaboliche).

La c. si somministra pertanto con successo in caso di nevriti, di cardiopatie, di stati tossinfettivi nei bambini, nelle epatopatie, nel diabete, nelle tossicosi gravidiche e nei disturbi da raggi roentgen.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda la mancata insorgenza di shock tiaminico (dopo somministrazione di c. sia per via intramuscolare sia per via endovenosa) il quale costituisce invece una limitazione all'impiego di Vit. B_1 a forti dosi per via parenterale.

Resta infine da sottolineare che la c. è notevolmente meno tossica della tiamina, come risulta ampiamente documentato non solo da tossicità acute comparative indotte sperimentalmente su diverse specie animali, ma altresì da tossicità osservate comparativamente nel corso di trattamenti prolungati.

Bibliografia

Causa P., Perri G. C., *Farmaco (Prat.)*, 1969, **24**, 712.
Gilbert V. E., Susser M. C., Nolte A., *Metabolism*, 1969, **18**, 789.
Greenberg D. M. ed., *Metabolic Pathways*, 1970, 3 ed., Academic Press, New York.
Péquignot H., Lockhart A., *Rev. Prat.*, 1961, **24**, 712.
Segre A., *Arzneimittelforschung*, 1959, **2**, 1, 102.

PROCOLO CAUSA E GIAN LUIGI GATTI

COCCIDIOIDES GENERE

(gr. 'a forma di piccolo grano')

Il genere *Coccidioides* Rixford et Gilchrist, 1896, è rappresentato da una sola specie e precisamente da *C. im-*

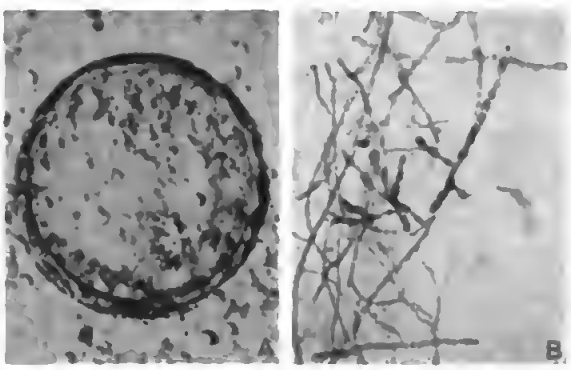


Fig. 1. *A*) *C. immitis* in essudato purulento: tipiche *sferule*. B) *C. immitis* in coltura. Le ife, settate, mostrano strozzature che preludono alla frammentazione in artrospore. (*Da Moss e McQuown*).

Digitized by Google

mitis Rixford et Gilchrist, 1896, che è l'agente patogeno di una delle più gravi micosi dell'uomo (v. MICOSI; COCCIDIOIDOMICOSI; BLASTOMICOSI).

C. immitis, la cui posizione tassonomica non è molto chiara, è un fungo bifasico: esso cioè ha una organizzazione morfologica differente a seconda che cresca nei tessuti dell'uomo o degli animali infettati, o in coltura pura. Nel primo caso si presenta sotto forma di grosse cellule sferoidali (*sferule*; fig. 1, *A*) nel cui interno si formano numerose spore (*endospore*); alla maturità la sferula si rompe e le endospore invadono il tessuto circostante; a sua volta ogni singola spora si trasforma in una sferula e il ciclo ricomincia. In coltura (ad es. nel terreno classico di Sabouraud) si osserva solo lo stadio miceliale (fig. 1, *B*): le colonie sono formate da micelio aereo, fioccoso, bianco, che porta una grande quantità di artrospore. Solo in particolari terreni nutritivi si può avere la formazione di sferule tipiche.

Si tratta di un fungo molto patogeno per cui, qualora si desideri coltivarlo in coltura pura, si consiglia di usare particolari misure di sicurezza.

Bibliografia

Wilson J. W., Plunkett O. A., *The Fungous Diseases of Man*, 1965, Univ. California Press, Berkeley.

ANTONIO TONOLO

COCCIDIOIDOMICOSI

F. *coccidioidomycose*. - I. *coccidioidomycosis*. - T. *Kokzidioidomykosis*. - S. *coccidioidomicosis*.

Generalità

La coccidioidomicosi è una micosi, localizzata o sistemica, sostenuta da *Coccidioides immitis* (v. COCCIDIOIDES GENERE). Questo fungo è un ospite permanente del suolo nelle zone sudoccidentali aride degli U.S.A., nel Messico, nell'America centrale e in Argentina, luoghi tutti nei quali la malattia è endemica. I negri e gli uomini di pelle scura ne sono colpiti molto più dei bianchi, senza distinzione di sesso; le forme più gravi si manifestano negli adulti e in quegli individui che, per ragioni di lavoro, sono particolarmente esposti all'inalazione di polveri sollevate dal vento.

Gli AA. americani riuniscono sotto il nome di *c. primaria* le forme a carattere prevalentemente essudativo, a risoluzione spontanea, e sotto quello di *c. secondorio* o *progressiva* le forme subacute o croniche, caratterizzate da una flogosi produttiva di tipo granulomatoso.

Segnalata per la prima volta da Posados in Argentina, nel 1892, fu poco dopo descritta da Rixford nella California, dove la regione più colpita è ancor oggi la valle di S. Gioacchino (onde il nome di febbre di S. Gioacchino, uno dei tanti con i quali la malattia è stata designata in passato). Oltre che dalle zone su indicate, qualche segnalazione, in verità dubbia, è giunta da altri paesi, tra i quali l'Italia.

Sono colpiti anche bovini ed ovini (lesioni croniche nelle ghiandole peribronchiali e mediastiniche, osservate in animali macellati) e alcuni animali selvatici.

La malattia si contrae per inalazione delle spore; a questo proposito, un caso che ha il valore di una sperimentazione clinica è quello verificatosi in un tecnico di laboratorio, una decina di giorni dopo che egli aveva aperto delle capsule di Petri contenenti colture di *C. immitis*.

Non si ha trasmissione da uomo a uomo nè da animale a uomo. Il suolo rappresenta il serbatoio naturale di questo fungo.

In rapporto con la via di penetrazione nell'organismo, le infezioni da *Coccidioides* si localizzano in primo luogo a livello dei bronchi e dei polmoni. Frequenti sono le

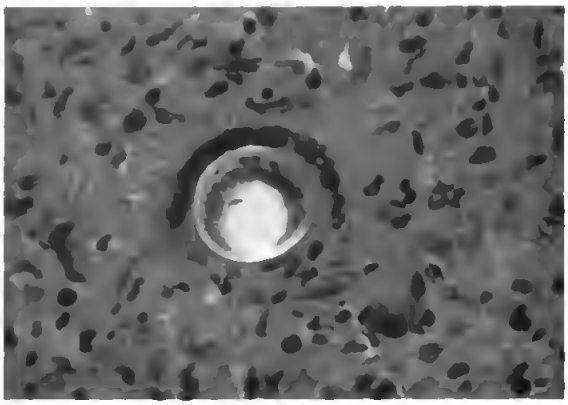


Fig. 1. Granuloma coccidioide. Sporangio immaturo del fungo inglobato in una cellula gigante. (*Osservazione Cavallero*).

forme inapparenti, praticamente asintomatiche, e quelle lievi, caratterizzate da un modico rialzo febbrile, con segni modesti di compromissione broncopolmonare acuta.

Meno dell'1% dei soggetti che si sono infettati va incontro ad una cronicizzazione e ad una generalizzazione della malattia. In questi casi la c. può manifestarsi con forme regionali (polmonare, cutanea, osteoarticolare, etc.) oppure sistemiche, che consistono in lesioni infiammatorie granulomatose, sotto forma di noduli confluenti tra loro, eventualmente colliquati al centro e fistolizzati all'esterno.

Sintomatologia

Il quadro clinico è polimorfo: si possono tuttavia distinguere forme primitivamente polmonari e forme primitivamente cutanee.

Forme polmonari. – La somiglianza con la malattia tubercolare è notevole, con tosse, dolori toracici, astenia, a volte emottisi. In molti casi solo l'esame microscopico risolve il problema etiologico. Si distinguono forme acute, subacute e croniche; l'evoluzione può essere la guarigione spontanea o la generalizzazione, il che fa intravedere l'influenza della risposta immunitaria dell'organismo sul decorso della malattia. In una certa percentuale di casi dopo qualche settimana dall'inizio dell'infezione compare eritema nodoso, con quadro ematico di spiccata eosinofilia.

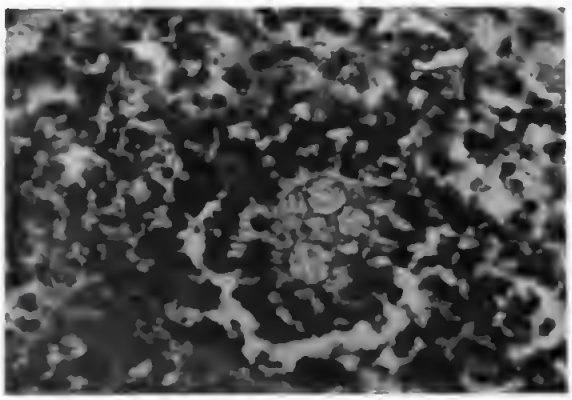


Fig. 2. C. sperimentale della cavia. Sporangio a capsula spinulosa in mezzo ai polimorfonucleati di un centro suppurato del granuloma. (*Osservazione Redaelli*).

Digitized by Google

Nell'espettorato si riscontra il parassita nella sua forma classica.

La forma cronica ha aspetto tipicamente granulomatoso (granulomatosi coccidioide), con rassomiglianze cliniche ed anatomiche ancora più suggestive con la tbc polmonare; sono tuttavia relativamente rare le lesioni a carattere ulcerativo.

Dalla sede polmonare gli elementi fungini possono diffondersi dando luogo a localizzazioni metastatiche; sembrano particolarmente interessate le ossa, quindi la pelle, l'apparato urinario, le linfoghiandole, la milza, il fegato, il cuore, le meningi e il cervello.

Localizzazioni cutanee primitive. – Le localizzazioni cutanee primarie sono rare e dovute al contatto di materiale infettante con soluzioni di continuo della pelle o a introduzione dello stesso con punture, spine vegetali, etc.; le lesioni si presentano come noduli isolati, unici, duri, indolori, situati generalmente nelle parti scoperte, di colorito roseo o rosso-scuro; in un secondo tempo si ulcerano e talora possono dar luogo a forme vegetanti papillomatose. Il decorso è cronico.

Anatomia patologica

Anatomicamente, le lesioni acute hanno l'aspetto di una infezione da piogeni aspecifica, che non è pertanto possibile differenziare dalle suppurazioni dovute ad altri agenti morbosi, a meno che non vi si dimostri la presenza del fungo sostenitore della malattia; le lesioni croniche hanno un aspetto granulomatoso caratteristico di tipo tubercolare. Quando si ha confluenza di più focolai, compaiono estese aree di caseosi o cavernizzazioni. Istologicamente si notano nel primo caso infiltrati di polimorfonucleati neutrofili attorno ad aree di necrosi suppurativa; nel secondo si hanno caratteristici granulomi costituiti da cellule epitelioidi e giganti attorno ad aree di necrosi caseosa, cioè lesioni che somigliano da vicino a quelle della tbc: per la diagnosi differenziale è necessario dimostrare la presenza del fungo, le cui caratteristiche sferule possono ritrovarsi nei macrofagi e nelle cellule epitelioidi, come pure libere nei tessuti colpiti. Nei casi di disseminazione ematogena, compaiono zone di necrosi nella milza, nel fegato, nei linfonodi, nelle ossa, nella cute e talora nelle meningi. Nel corso della loro guarigione i focolai calcificano, cosicchè in molti casi a decorso subclinico l'unico segno della malattia è costituito da calcificazioni polmonari o in altre sedi.

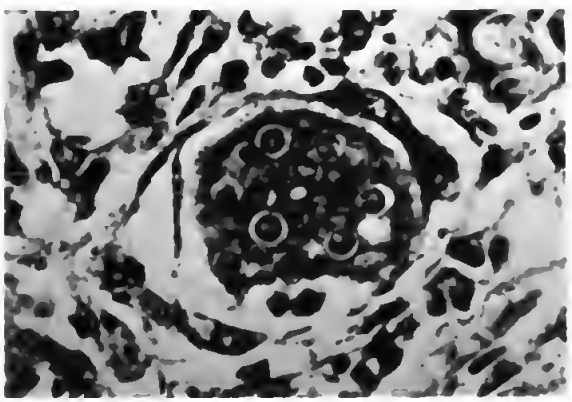


Fig. 3. C. sperimentale della cavia. Sporangio ripieno di endospore in diverso stadio di maturazione, in seno al tessuto di granulazione. (*Osservazione Redaelli*).

Diagnosi

Dato l'elevato numero di casi decorrenti in forma latente o del tutto asintomatica, assumono particolare importanza per la diagnosi gli esami radiologici del torace, atti ad evidenziare calcificazioni nei polmoni o nelle linfoghiandole dell'ilo.

Altro test diagnostico di grande importanza è la prova intradermica alla coccidioidina, antigene di probabile natura polisaccaridica, preparato dalla coltura liquida del fungo. Si tratta di una reazione di ipersensibilità ritardata, che è frequentemente positiva e nelle forme acute dà luogo a reazioni talora violente. Lo stesso antigene viene usato per reazioni di precipitazione e di fissazione del complemento con il siero dei pazienti.

Gli anticorpi umorali compaiono più tardivamente rispetto all'ipersensibilità ritardata; in linea di massima, gli anticorpi precipitanti sono caratteristici della forma primaria, mentre quelli fissanti il complemento caratterizzano la forma secondaria: un aumento di questi ultimi nel corso della malattia può avere un notevole significato prognostico, indicando l'evoluzione verso la forma progressiva, granulomatosa.

La diagnosi differenziale va fatta con forme polmonari croniche e soprattutto con la tbc; per le forme cutanee ed ossee viene presa in considerazione la sifilide (forme gommose). La diagnosi sicura si basa sul reperto di elementi fungini infettanti e soprattutto degli sporangi caratteristici nei prodotti patologici (espettorato, materiale purulento di focolai cutanei, biopsia di tessuto granulomatoso). Le prove colturali confermeranno i reperti parassitari; la prova biologica mediante inoculazione di animali da laboratorio (cavia, ratto, topolino, coniglio) completerà i procedimenti diagnostici, con la riproduzione del quadro granulomatoso e parassitario.

Prognosi e terapia

La prognosi è in genere buona; essa è grave nei rari casi in cui si ha disseminazione del fungo, con eventuali localizzazioni scheletriche e nervose. Le lesioni cutanee guariscono di solito spontaneamente ed è probabile che ciò avvenga anche per gran parte almeno delle lesioni polmonari.

Le sole possibilità terapeutiche attuali si basano sull'uso di alcuni antibiotici antifungini: l'anfotericina B (v. ANFOTERICINE) per via endovenosa ha dato risultati favorevoli persino in casi di osteomielite ricorrente e progressiva da *C. immitis*.

Bibliografia

Ciferri R., *Introduzione alla micologia medica*, 1960, Cortina, Pavia.

Montgomery D. W., Ormsby O. S., *Arch. Intern. Med.*, 1908, 2, 1.

Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

Redaelli P., *G. Ital. Derm. Sif.*, 1935, 2, 1.

Redaelli P., Ciferri R., *Le granulomatosi fungine dell'uomo nelle zone tropicali e subtropicali*, 1942, Sansoni, Firenze.

Wolstenholme G. E. W., Porter R., *Systemic Mycoses*, 1968, Ciba Found. Sympos., Churchill, London.

CESARE CAVALLERO

COCCIDIOSI

F. *coccidiose.* - I. *coccidiosis.* - T. *Kokzidiose.* - S. *coccidiosis.*

Si dà il nome di coccidiosi alle parassitosi determinate da una parte dei *Coccidiida*, ordine dei *Coccidiomorpha*, una delle sottoclassi in cui è ripartita la classe *Sporozoa* (protozoi caratterizzati da un complesso ciclo biologico in cui una riproduzione sessuata con sporogonia si alterna a riproduzioni asessuate per schizogonia). I *Coccidiida* comprendono infatti anche il sottordine *Haemosporidia* nel

Digitized by Google

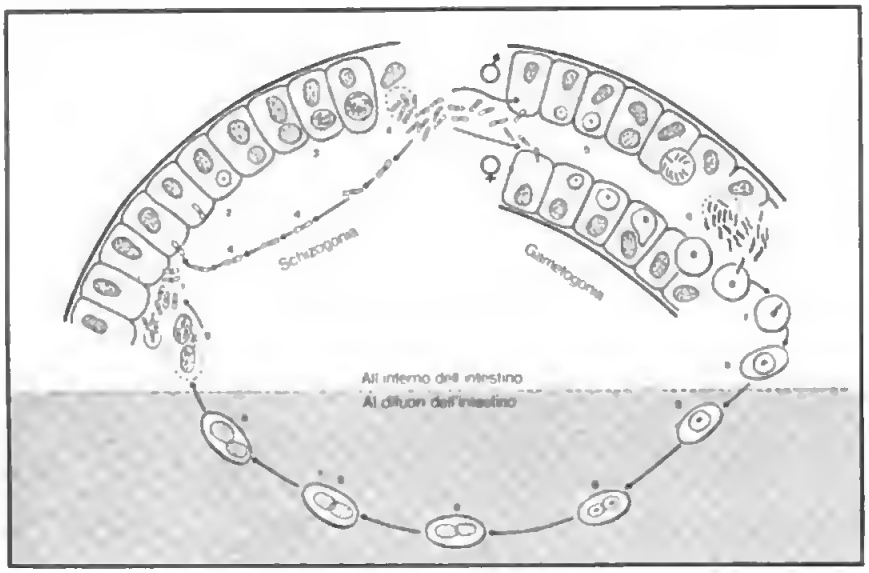


Fig. 1. Rappresentazione schematica del ciclo vitale di *I. belli*, quale si presume in analogia a quello di *I. felis*. 1) Sporozoiti che penetrano nelle cellule epiteliali della mucosa intestinale. 2) Trofozoite all'interno di una cellula epiteliale. 3) Trasformazione in schizonte. 4) Merozoiti liberi. 5) Gametociti maschio (*sopra*) e femmina (*sotto*), derivati dai merozoiti. 6) Gameti. 7) Fusione dei gameti con formazione dello zigote. 8) Oocisti e suoi stadi di maturazione nell'ambiente esterno. 9) Nell'intestino le sporocisti si liberano della parete dell'oocisti e liberano a loro volta gli sporozoiti (1). (*Da Faust, ridisegnata*).

quale sono raccolti gli sporozoi emoparassiti, che non vengono abitualmente chiamati coccidi. Si può anzi aggiungere che con il termine c. vengono praticamente indicate nella letteratura medica e veterinaria solo le parassitosi dovute a membri della famiglia *Eimeriidae* (donde la giusta proposta avanzata da Kheysin di chiamarle *eimeriasi*). Le c. umane si debbono ad uno dei generi di tale famiglia, il genere *Isospora*, caratterizzato dal possesso di oocisti mature disporocistiche tetrazoiche, contenenti cioè due sporocisti, ciascuna con quattro sporozoiti.

Le specie di *Isospora* considerate parassite dell'uomo sono: *I. hominis*, *I. belli*, *I. natalensis*. Tutti i reperti di altre specie di coccidi segnalati per l'uomo si riferiscono a casi di parassitismo spurio; si tratta di oocisti di animali, ingerite con gli alimenti e occasionalmente rinvenute nelle feci.

Il ciclo delle specie umane di *Isospora* è ancora sconosciuto. È tuttavia presumibile che esso non si discosti da quello di altre *Isospora*, per cui verrà qui ricordato il ciclo di *I. felis*, parassita del gatto e forse di altri felidi, secondo la descrizione datane da Hitchcock (1955) a seguito di lunga sperimentazione.

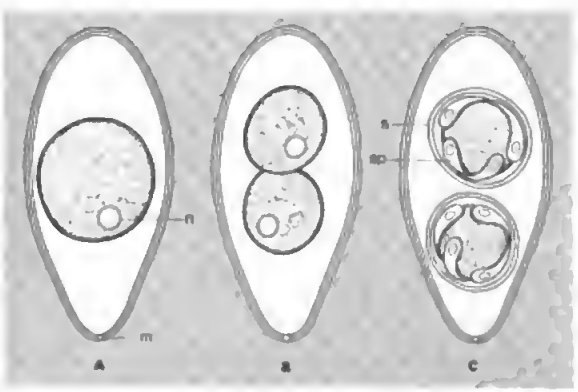


Fig. 2. *I. hominis*. *A*) Oocisti con sporonte. *B*) Oocisti con 2 sporoblasti. *C*) Oocisti con sporocisti (s), ognuna contenente 4 sporozoiti (sp). m: micropilo; n: nucleo. (*Da Brown*).

Il gatto si infesta per ingestione delle oocisti mature; gli sporozoiti fuoriescono nell'ileo e immediatamente penetrano nelle cellule dell'epitelio intestinale in cui, tra il 2° e il 4° giorno dall'infezione, compiono una prima generazione schizogonica: lo sporozoite si trasforma in un trofozoite e quindi nello schizonte, che si divide in 2, 4 o 6 merozoiti. A seguito della rottura della cellula ospite i merozoiti vengono liberati e invadono altre cellule ove, tra il 5° ed il 6° giorno dall'infezione, danno luogo ad una seconda generazione schizogonica con produzione, da ogni schizonte, di 20-24 merozoiti. È da questi che, penetrati in nuove cellule dell'epitelio intestinale, ha inizio la fase sessuata: i merozoiti evolvono infatti in macrogametociti e microgametociti da cui derivano, rispettivamente, un macrogamete, grossa cellula rotondeggiante, e numerosi microgameti, in forma di lunghi e sottili filamenti. La fusione tra macrogamete e microgamete porta alla formazione di uno zigote che si circonda di una consistente membrana divenendo oocisti: lo stadio che, espulso dalla cellula ospite, viene all'esterno con le feci, a partire dal 7°-8° giorno dall'infezione. La maturazione dell'oocisti avviene nell'ambiente esterno: lo sporonte contenuto nell'oocisti si divide entro poche ore in due sporoblasti che poi divengono sporocisti; in ciascuna di queste si formano quindi 4 sporozoiti a forma di virgola. Tutto il processo richiede ca. 48 h (figg. 1 e 2).

Le specie umane di *Isospora* sono note solo allo stadio oocistico, e quindi solo in base a minute differenze nella struttura dell'oocisti stessa possono essere distinte tra loro.

I. hominis ha oocisti ovaleggiante, con membrane della parete sottili e delicate, spesso poco visibili, lunga 25-33 μ; all'emissione lo sporonte è in uno stato di più o meno avanzata evoluzione. Sporocisti ovoidali-elissoidali di 16 μ × 10,5 μ.

I. belli ha oocisti con un polo più sottile, con membrane della parete sottili ma in genere ben visibili, che misura 20-33 μ × 10-19 μ; all'emissione lo sporonte, di aspetto granulare, è indiviso. Sporocisti da subsferiche a elissoidali di 12-14 μ × 7-9 μ.

I. natalensis ha oocisti di 25-30 μ × 21-24 μ, in genere immature all'emissione. Sporocisti elissoidali di 17 μ × 12 μ.

Non tutti gli AA. accettano l'identità specifica di tali specie. In effetti in un accurato studio su 12 casi (Henderson e coll., 1963) si sono rinvenuti nelle feci tutti gli stadi di maturazione dell'oocisti e valori dimensionali statisticamente non differenti da alcuna delle specie riconosciute.

I coccidi dell'uomo appaiono comunque specifici di esso; molti tentativi di infezione di vari animali con oocisti mature di provenienza umana hanno sortito esito negativo. Solo recentemente si è ottenuto il primo risultato positivo usando il gibbone (*Hylobates*).

Digitized by Google

Il genere *Isospora* ha visto aumentare molto la sua importanza per la patologia umana con la scoperta del ciclo biologico fondamentale di *Toxoplasma gondii*: con l'accertamento cioè che il gatto, risultato l'ospite definitivo del parassita, quando è infettato con cisti di *Toxoplasma* manifesta una tipica c., con produzione ed emissione di oocisti simili a quelle di *Isospora* (v. TOXOPLASMOSI).

C'è anche da aggiungere che, sulla scorta di quanto emerso per *T. gondii*, sono state recentemente tentate (Rommel e Heydorn, 1972), con felice risultato, esperienze volte a chiarire la natura dei *Sarcocystis*. Facendo ingerire a 3 volontari carne cruda tritata di bue infetto da *Sarcocystis fusiformis*, si è avuta in due di essi l'emissione di oocisti e sporocisti mature di un'*Isospora* di struttura corrispondente a *I. hominis*; e analoga esperienza su altri 3, con carne di maiale infetta da *Sarcocystis miescheriana*, ha fatto emettere a tutti oocisti simili ma più piccole (le dimensioni delle sporocisti rientravano però nell'ambito di quelle di *I. hominis*). Un complesso di dati che rende probabile anche per i Sarcosporidi l'esistenza di un doppio ciclo, e prospetta inoltre la possibile identità tra *I. hominis* e *S. fusiformis* e *S. miescheriana*.

I casi di c. umana riportati nella letteratura mondiale ammontano ad alcune centinaia, appartenenti ai più vari paesi delle zone tropicali e subtropicali, di preferenza, nonchè temperate. Essi appaiono per lo più collegati con l'esistenza di insoddisfacenti condizioni igieniche.

Il potere patogeno delle *Isospora* umane è scarso; anche casi di infezione assai grave non danno mai luogo a seria sintomatologia clinica. I sintomi più frequenti sono la diarrea, con 4-5 scariche al giorno, mal di capo, nausea, sensibilità addominale e, in genere, stato febbrile, ma di rado con punte sopra i 39 °C. In base soprattutto ad infezioni sperimentali effettuate su volontari si è osservato che: 1) basta la somministrazione di poche centinaia di oocisti perchè si abbia la manifestazione di sintomi clinici; 2) tali sintomi compaiono verso l'8° giorno dall'infezione, quando cioè, presumibilmente, è in pieno svolgimento la fase gametogonica; 3) l'eliminazione di oocisti cessa spontaneamente entro 4 settimane; 4) un'infezione provoca immunità alla reinfezione per almeno un mese.

Manca una terapia specifica della c. umana. Buoni successi si sono tuttavia avuti con l'uso della chinacrina.

Bibliografia

Marcial-Rojas R. A., *Coccidiosis (Isosporosis)*, in Marcial-Rojas R. E., *Pathology of Pratozoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

Pellerdy L., *Coccidia and Coccidiosis*, 1965, Akadémiai Kiadó, Budapest.

MARCELLO RICCI

COCCIGE OSSO: v. COLONNA VERTEBRALE.

COCCIGODINIA

F. *coccygodynie*. - I. *coccygodynia*. - T. *Kokzygodynie*. - S. *coccigodinia*.

È un'affezione caratterizzata da dolori, più o meno vivi, in corrispondenza della regione coccigea che si riscontra esclusivamente nell'età adulta, con netta prevalenza nel sesso femminile (5 volte più frequente nelle donne secondo Andrè e Marlière).

Etiopatogenesi

È molto varia. In alcuni casi è in gioco un'alterazione primitiva del coccige (malformazione, lussazione o frattura mal consolidata, artrite sacrococcigea); altre volte la coccigodinia è una manifestazione secondaria a lesioni sia del rachide lombare (spondiliti, ernie discali) sia della sfera anorettale (fistole, ascessi, neoplasie) o di quella uteroannessiale (fibromiomi, parametriti, deviazioni uterine, salpingiti). Frequentemente, però, non è possibile evidenziare alcuna causa apprezzabile (c. essenziali) ed in tali evenienze vengono prospettate le ipotesi più svariate: osteite del sacro; douglassite; fibrosi dei legamenti sacrococcigei conseguente ad un ematoma; radicolite delle ultime paia di nervi coccigei; alterazioni del simpatico pelvico e particolarmente del nervo presacrale; spasmo dei muscoli elevatori dell'ano e pericoccigei, provocato da microtraumi ripetuti o da infezione regionale. Molti casi, in realtà, sono l'espressione di uno stato psiconevrotico. L'affezione si riscontra frequentemente in giovani donne, spesso in seguito a parti laboriosi.

I reperti anatomopatologici sono scarsi e per nulla significativi (Key, Helwig).

Sintomatologia

L'unico sintomo è il dolore localizzato a livello del coccige e che si irradia talora ai glutei e agli arti inferiori. Il dolore può essere vago, ma più sovente è severo, lancinante; può insorgere bruscamente, ma spesso si instaura in maniera insidiosa ed è occasionato per lo più dalla marcia, dalla posizione seduta prolungata, dagli sforzi o dai movimenti esagerati. Il paziente cammina con precauzione, si siede lentamente, cambia frequentemente posizione sulla sedia.

Diagnosi

Data la pluralità delle cause responsabili della sindrome, è indispensabile per una corretta diagnosi un esame accurato, segnatamente in campo proctologico, ginecologico e neuropsichiatrico. Elementi molto utili potranno essere forniti dall'endoscopia rettale e dall'esame radiologico.

Decorso

L'affezione, salvo i casi in cui essa rappresenta un epifenomeno che recede con il trattamento della lesione causale, non ha tendenza alla guarigione spontanea. Spesso le crisi si ripetono con maggiore frequenza e s'intensificano progressivamente. In questi casi, anche quando non esisteva in origine una componente psiconevrotica, questa può insorgere e rendere ancora più penosa l'esistenza ai malati.

Terapia

Nei casi ad etiologia evidente si pratica il trattamento adeguato; negli altri casi occorre far ricorso a tutta una serie di mezzi palliativi: applicazioni calde, analgesici, antispastici. Si consiglierà una posizione assisa corretta impiegando preferibilmente sedie rigide. Talora risulta utile una fasciatura sacroiliaca che sollevi i tessuti adiposi sopra la regione coccigea non protetta. La diatermia, l'iniezione epidurale di procaina, l'infiltrazione di alcol o di procaina *loco dolenti* (Steinbrocker), il massaggio dei muscoli pelvici (Thiele) possono procurare un beneficio sintomatico. Nei soggetti in cui è dimostrabile una turba psiconevrotica si dovrà ricorrere alla psicoterapia. Nelle forme ribelli può riuscire efficace l'intervento chirurgico: resezione del nervo presacrale, artrodesi del coccige (Rugh), asportazione parziale o totale del coccige.

Bibliografia

André P. P., Marlière J., *Acta Gastroent. Belg.*, 1965, **28**, 605.

Begouin P., Papin F., *Patologia chirurgica*, V, 1950, Vallardi, Milano, p. 987.

Patel J., Petit P., *Nouveau précis de pathologie chirurgicale*, VI, 1947, Masson, Paris, p. 795.

Wakelej C., in *British Encyclopedia of Medical Practice*, III, 1950, Buttherworths, London, p. 527.

Wilson P. D., in Levine D. B., *Arthritis and Allied Conditions*, 1972, Lea & Febiger, London, p. 1557.

PASQUALE NATALE

COCLEA: v. ORECCHIO.

Digitized by Google

CODEINA

[fr., 1832, J.-P. Robiquet, der. del gr. *kòdeia* 'capsula di papavero']. - *Sin.*: metilmorfina. - F. *codéine*. - I. *codeine*. - T. *Kodein*. - S. *codeina*.

La codeina, etere monometilico della morfina, è un alcaloide a nucleo fenantrenico contenuto nell'oppio (0,2-0,8%). Si ottiene per metilazione della morfina oppure come prodotto secondario dell'estrazione di questa dall'oppio. Dalla c., per demetilazione, si può riottenere la morfina. Per questa ragione la c., pur non essendo uno stupefacente, è stata iscritta nella lista degli stupefacenti.

La c. (formula: $C_{18}H_{21}NO_{12} \cdot H_2O$; p. m. 317,37; p. f., anidra, + 155 °C) si presenta in cristalli o in polvere cristallina, inodora e incolora, di sapore amaro. A + 100 °C perde l'acqua di cristallizzazione; è solubile in 2 parti di alcol, 1 di cloroformio, 20 di etere etilico, 10 di benzolo, 118 di acqua a + 15 °C, 14 di acqua bollente, in solfuro di carbonio e in alcol metilico; pressoché insolubile in etere di petrolio. Le soluzioni sono alcaline e levogire (in soluzione alcolica $[\alpha]_D^{20°} = 137°$).

La c. può essere impiegata come base oppure come sale. Il bromidrato acido di c. contiene il 70% ca. di c., il bromometilato il 75,88%, il cloridrato l'80%, il fosfato il 70%, lo iodidrato il 51%. La c. è incompatibile con iodio, ioduri, bromuri, ac. tannico e sali di metalli pesanti.

La c. ha proprietà biologiche analoghe a quelle della morfina. Essa, tuttavia, è 5 volte meno tossica della morfina e presenta fortemente ridotte l'azione analgesica, quella ipnonarcotica, quella depressiva sul centro respiratorio e quella deprimente la motilità intestinale esplicate dalla morfina. Di contro la c. esercita sul centro bulbare della tosse un'elettiva azione depressiva, che nella morfina, per quanto presente, è sensibilmente minore. Per tali ragioni la c. è un sedativo della tosse tra i più efficaci e meglio tollerati, qualunque sia la natura di questa. Alle dosi terapeutiche essa deprime il centro della tosse senza agire sul centro respiratorio o sui centri corticali in maniera apprezzabile e senza provocare stitichezza; è perciò largamente impiegata anche in terapia pediatrica. Inoltre la c. non dà assuefazione, nè possiede azione stupefacente; quindi, in linea di massima, non porta a tossicomania. Viene assorbita con facilità attraverso tutte le vie di somministrazione; non viene ossidata nell'organismo e passa inalterata nelle urine (ca. l'80%). La c. si somministra, di solito, come base o sotto forma di sali, a dosi singole di 0,01-0,05 g e a dosi giornaliere di 0,20 g, in genere per via orale. Si somministra sotto forma di pastiglie, sciroppo, pillole, pozioni, cachet. Lo sciroppo è particolarmente adatto per bambini: esso contiene 0,002 g di c. per 1 ml e viene somministrato alla dose di 2 gtt per anno di età. Le pastiglie contengono ciascuna 5 mg di c. Specie nei paesi anglosassoni la c. è associata alla caffeina e all'ac. acetilsalicilico (*ACC tablets*), come antidolorifico e coadiuvante nella terapia dell'influenza.

Gli analoghi più importanti della c. sono: il diidrocodeinone (Dicodid®), il diidrossicodeinone (Eucodal®), l'acetildiidrocodeinone (Acedicone®), la diidrocodeina (Paracodina®), tutti usati come sedativi della tosse, e l'*apocodeina* (deidrocodeina) ad azione emetica centrale.

La N-allilnorcodeina, la N-propilnorcodeina e gli analoghi ciclopropilmetil- e ciclobutilmetil- della norcodeina sono derivati della c. forniti di attività antagonistica nei confronti degli effetti farmacologici della c.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.

EMILIO MARMO E LEONARDO DONATELLI

CODICE GENETICO: V. GENE; GENETICA.

COENZIMI

F. *coenzymes*. - I. *coenzymes*. - T. *Koenzyme*. - S. *coenzimas*.

SOMMARIO

Cenni storici, definizione e classificazione (col. 304). - **Coenzimi trasportatori di idrogeno e di elettroni** (col. 306): *Trasportatori di idrogeno*. - *Coenzimi ferroporfirinici e trasportatori di elettroni*. - *Coordinazione degli enzimi di ossidoriduzione nella catena respiratoria*. - **Coenzimi trasportatori di gruppi** (col. 311). - **Conclusioni** (col. 314).

Cenni storici, definizione e classificazione

La nozione di coenzima è stata elaborata gradualmente nel corso dell'evoluzione delle nostre conoscenze sulla struttura degli enzimi e sul meccanismo della loro azione. Il concetto della dualità di costituzione degli enzimi, enunciato la prima volta nel 1894 da G. Bertrand, è stato formulato nel 1913 da Willstätter nel seguente modo: « La molecola di un enzima si compone di un supporto colloidale (proteico o no) e di un gruppo attivo che agisce per via puramente chimica ». La dissociazione reversibile della zimasi del lievito di birra ottenuta da Harden e Young ha confermato questa concezione alla quale H. von Euler ha dato una nuova forma. Secondo questa, un enzima (*oloenzima*) è costituito da un *apoenzima* colloidale e da un *c.*; la combinazione di questi due costituenti è reversibile e la loro dissociazione fa sparire l'attività catalitica. Questo modo di vedere è stato necessariamente abbandonato quando è stato stabilito, da una parte, che tutti gli enzimi sono proteine e dall'altra che l'attività di un gran numero di essi è legata ad una regione della molecola proteica in modo indissociabile.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze può essere provvisoriamente accettata la seguente definizione: « Il c. è un costituente organico, di costituzione chimica relativamente semplice, dell'enzima, dove è combinato ad un apoenzima proteico dal quale può essere dissociato ». Questa dissociazione è a volte così facile che si può isolare direttamente l'apoenzima, inattivo in assenza del c. Ci si può, in seguito a ciò, domandare se la definizione attualmente accettata non sia troppo restrittiva, poiché è possibile che lo stesso c. si trovi in equilibrio con parecchi apoenzimi nello stesso compartimento cellulare. Il c. è il supporto dell'attività catalitica che si esercita attraverso tappe intermedie secondo un meccanismo chimico legato alla sua struttura. La sua combinazione con l'apoenzima conferisce al c. la sua specificità nell'ambito del campo delimitato della sua natura. Ad es., numerosissime deidrogenasi sono costituite dallo stesso c. e da differenti apoenzimi: ca. 20 c. sono presenti in parecchie centinaia di enzimi.

Si sono a lungo considerati tra i c. alcuni metalli che si dissociano allo stato ionico, o che possono essere separati dagli enzimi per mezzo della formazione di complessi: tale è il caso del rame nelle ossidasi vegetali e del manganese nell'arginasi epatica. Attualmente non si considerano più come c. poiché l'attività catalitica, alla quale alcuni partecipano, è legata ad una regione della proteina non dissociabile, nella quale essi sono integrati. Invece si classificano tra i c. i complessi metallici, dissociabili dagli apoenzimi e la cui partecipazione alla catalisi è certa, come è per le ferroporfirine delle idroperossidasi e dei citocromi. I c. di questo tipo sono talvolta chiamati *gruppi prostetici*.

La classificazione attuale dei c. è provvisoria. Essa si ispira ad un insieme di considerazioni derivate dalla loro

Digitized by Google

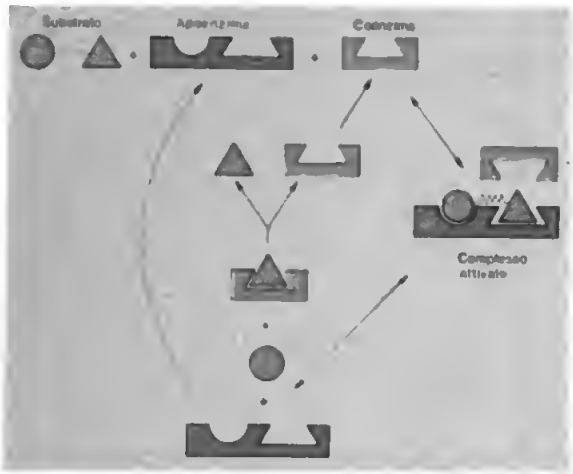


Fig. 1. La funzione del c. nella reazione enzimatica è quella di favorire la scissione del substrato agendo da accettore per uno dei due prodotti della scissione. Il substrato e l'apoenzima formano un complesso soltanto in presenza del c. Quando il legame attivato del substrato subisce l'azione enzimatica, uno dei due prodotti di scissione, generalmente un piccolo frammento della molecola del substrato, viene trasferito direttamente sul coenzima che ha un appropriato sito recettore nella sua struttura. La parte rimasta nel substrato si dissocia dall'apoenzima e così pure si libera il frammento attaccato al c.: apoenzima e c. sono quindi in grado di svolgere nuovamente la loro azione.

definizione e dalla relazione che esiste tra alcuni di questi costituenti degli enzimi e le vitamine, un certo numero delle quali, in particolare quelle del gruppo B, sono costituenti di enzimi che svolgono un ruolo metabolico importante.

Inoltre i trasferimenti di elettroni delle catene di ossidazione cellulare che orientano l'idrogeno dei metaboliti verso l'ossigeno sono realizzati da enzimi i cui coenzimi sono dei nucleotidi trasportatori di idrogeno, dei chinoni e delle ferroporfirine che trasportano elettroni.

A base della classificazione dei c. è stata presa la funzione che essi svolgono: ciò ha portato a riunire in uno stesso gruppo composti di struttura chimica talvolta assai diversa. Si distinguono:

a) i c. trasportatori di idrogeno (nucleotidi piridinici o nicotinici, nucleotidi flavinici, ac. lipoico, c. chinonici);

b) i c. ferroporfirinici trasportatori di elettroni (idroperossidasi, citocromi);

c) i c. trasportatori di gruppi (uridinfosfati, citidinfosfati, guanosinfosfati, tiaminpirofosfati, piridossalfosfati, coenzima A, ac. folico, biotina).

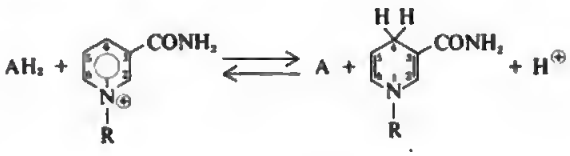
Un gruppo non ben definito di cofattori (cianocobalamina o Vit. B_{12}, ac. ascorbico, inositolo, colina, glutatione) talvolta viene aggiunto ai precedenti. Comprende soprattutto sostanze che si è portati a considerare biologicamente come vitamine per diversi organismi che non le possono sintetizzare in quantità sufficiente per i loro bisogni, di cui però non si è potuta stabilire la partecipazione diretta a un'attività enzimatica. Questo punto di vista si è sviluppato da considerazioni derivanti dall'evoluzione storica delle nostre conoscenze sui c., la maggior parte dei quali sono anche vitamine: esso è basato nondimeno su di un semplice empirismo, che eccezioni come i c. ferroporfirinici contraddicono. Così che qui verranno trattati solamente i c. appartenenti alle tre categorie rispondenti alla definizione adottata.

Coenzimi trasportatori di idrogeno e di elettroni

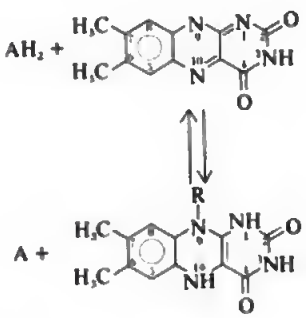
Tutti questi c. assicurano reversibilmente il trasporto di elettroni nelle reazioni di ossidoriduzione. Un insieme di queste reazioni è coordinato in una catena di un'importanza fondamentale per la vita cellulare: la catena respiratoria. Alcune di queste reazioni comportano trasporto di idrogeno, altre trasporto di elettroni. Presenteremo brevemente la struttura e le proprietà dei due gruppi di c. prima di ricordare il loro ruolo biologico.

Trasportatori di idrogeno

I principali c. di questo gruppo sono nucleotidi che racchiudono una base azotata particolare, capace di passare reversibilmente da una forma ridotta a una forma ossidata. Essi hanno quindi il ruolo di accettori (v.) di idrogeno, che prendono dal substrato, e di donatori di idrogeno, che cedono ad un altro accettore-ossigeno o molecola organica. Questo processo ha luogo in quella parte del c. la cui costituzione chimica determina la specificità: ad es., sugli atomi di azoto degli anelli eterociclici dell'amide dell'ac. nicotinico o dell'isoallossazina. L'idrogenazione reversibile di questi due composti ciclici avviene secondo i seguenti schemi di reazione:



(I)



(II)

Nella reazione I avviene un trasporto stechiometrico di idrogeno dal substrato AH_2 all'amide dell'ac. nicotinico del c. con liberazione di un idrogenione. Poichè un azoto quaternario fortemente basico (posizione 1) si trasforma in azoto ternario debolmente basico, la riduzione avviene in posizione *para* (4) nell'anello piridinico (Warburg e Christian).

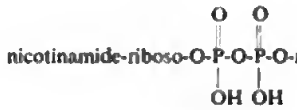
Nella reazione II, il trasporto dell'idrogeno del substrato AH_2 avviene sui 2 atomi di azoto 1 e 10 del nucleo isoallossazinico; questo presenta allora un riarrangiamento intramolecolare con la migrazione dei due doppi legami degli atomi di azoto 1 e 10 e la formazione in questa posizione di due gruppi NH.

I due composti eterociclici azotati che assicurano il trasporto di idrogeno nei c. costituiscono un elemento della struttura di molecole complesse che comprendono, in quasi tutti i casi, un nucleotide di adenina (adenina-ribosofosfato) associato a una combinazione nucleotidica, o di tipo assai simile, contenente il composto eterociclico azo-

Digitized by Google

tato che assicura il trasporto dell'idrogeno. Nell'insieme enzimatico i c. piridinici sono legati agli apoenzimi in maniera assai labile e sono, perciò, facilmente dissociabili; al contrario, i c. flavinici sono assai fortemente fissati alle proteine apoenzimatiche. Si distinguono i c. piridinici che contengono la nicotinamide e i c. flavinici o isoallossazinici che contengono la ribitilflavina.

1. *Coenzimi piridinici.* – Un mononucleotide isolato da lieviti che risponde alla struttura $O{=}P(OH)_2$-O-riboso-nicotinamide, associato a un mononucleotide di adenina con legame pirofosforico secondo lo schema:



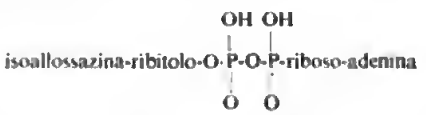
costituisce il *nicotinamide-adenina-dinucleotide* o NAD. È stato il primo c. isolato da Harden e Young nel 1904, partendo dalla zimasi del lievito; la sua costituzione è stata stabilita da H. von Euler ca. 30 anni dopo. L'esterificazione con una molecola di ac. fosforico della funzione alcolica del carbonio 2 del riboso nella parte adenosinfosforica del NAD porta a un derivato trifosforico, il *nicotinamide-adenina-dinucleotide-fosfato* o NADP, designato talvolta con la sigla TPN, abbreviazione di trifosfopiridinucleotide. Una serie di deidrogenasi che catalizzano essenzialmente l'ossidazione delle funzioni aldeidiche e alcoliche contengono il NAD; tale è il caso della fosfogliceraldeidedeidrogenasi, delle lattico- e malicodeidrogenasi e della glutammicodeidrogenasi.

Quanto al NADP, esso è presente in numerosi enzimi specifici, in particolare la glicoso-6-fosfatodeidrogenasi, la fosfogliconatodeidrogenasi, la isocitratodeidrogenasi. L'importanza di questi enzimi deriva dal fatto che il NADPH è un donatore di idrogeno insostituibile, per certe ossidoriduzioni, in numerosi processi di biosintesi fondamentali.

La conoscenza del ruolo metabolico che l'amide dell'ac. nicotinico occupa come costituente del NAD e del NADP è di grande interesse non soltanto nel campo biochimico, ma anche in quello della nutrizione. Infatti l'ac. nicotinico si identifica con la Vit. PP, antipellagra. La carenza alimentare di questa porta dunque a disturbi metabolici dovuti a un difetto di sintesi delle deidrogenasi associate a NAD o NADP.

2. *Coenzimi flavinici.* – Il primo di questi composti estratto da una deidrogenasi (fermento giallo) è stato studiato da Warburg e Christian. In seguito, i c. flavinici di numerosi enzimi sono stati scoperti partendo dalla colorazione gialla, giallo-verdastra o arancio e dalla fluorescenza verde delle flavine. La loro combinazione proteica dotata di attività enzimatica è spesso designata sotto il nome generale di flavoproteina.

La combinazione dell'isoallossazina e del ribitolo (alcol che deriva dal riboso), composto di colore giallo, ha ricevuto il nome di flavina. Il suo estere 5-fosforico, la flavina monofosfato (FMN), è il coenzima della L-aminoacidossidasi. Il flavinadenindinucleotide (FAD), che ne deriva per pirofosforilazione con il mononucleotide di adenina, ha schema di struttura:



Il FAD è il c. del fermento giallo di Warburg e Christian, la cui dissociazione reversibile nei suoi due costituenti, ottenuta da Theorell, ha segnato una tappa nell'evoluzione dell'enzimologia.

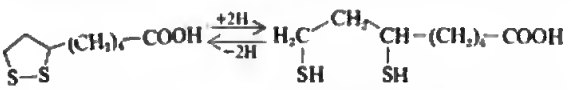
Gli enzimi flavinici, generalmente assai più stabili degli enzimi nicotinici, sono stati divisi in due gruppi, secondo la natura del loro substrato.

Certe *flavoproteine senza attività diaforasica* sono delle ossidasi (v. OSSIDORIDUTTASI) capaci di trasferire direttamente l'idrogeno da un substrato organico sull'ossigeno. Così, alcoli sono trasformati in acidi, come avviene per mezzo della glicosossidasi, e amine in chetoni come avviene per mezzo della glicocollossidasi. Altre funzionano da trasportatori di idrogeno, come l'α-glicerofosfatodeidrogenasi, il NADH-citocromo-*c*-reduttasi, la succinicodeidrogenasi, l'acil-CoA-deidrogenasi. Le *flavoproteine con attività diaforasiche* trasportano l'idrogeno che è loro ceduto da coenzimi piridinici, NADH o NADPH, e l'orientano sia verso l'ossigeno, sia verso substrati che esse riducono (trasformazione dell'ac. orotico in ac. diidrorotico nella sintesi delle pirimidine). La struttura e il meccanismo d'azione di certe flavoproteine di questo gruppo presentano una grande complessità: è il caso della diidroroticodeidrogenasi epatica che contiene insieme FMN e FAD.

Come l'ac. nicotinico, la riboflavina è una vitamina del gruppo B, assai diffusa in natura, la Vit. B_2; gli organismi animali non possono realizzarne la sintesi e devono prenderla dagli alimenti per elaborare FMN e FAD.

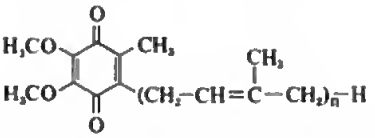
Nelle ossidazioni cellulari (v. OSSIDAZIONI BIOLOGICHE) il ruolo di certi flavoenzimi è particolarmente importante nel senso che la riboflavina ridotta può essere riossidata mediante trasferimento di elettroni dalla leucoflavina a un citocromo (v. CITOCROMI) o, direttamente, all'ossigeno.

3. *Acido lipoico.* – L'ac. tioctico (v. TIOCTICO ACIDO) o lipoico è l'ac. 6,8-ditio-*n*-ottanoico: questo realizza il trasporto dell'idrogeno mediante la trasformazione del suo gruppo disolfuro -S-S- in 2 gruppi tiolo, -SH, secondo la reazione:



La principale funzione coenzimatica dell'ac. lipoico è legata alla decarbossilazione ossidativa di α-chetoacidi, come la conversione dell'ac. piruvico in acetato e CO_2. In reazioni di questo tipo, catalizzate da complessi multienzimatici, l'ac. lipoico svolge un ruolo di trasportatore di idrogeno oltre che di gruppo acile.

4. *Coenzima Q.* – Un chinone assai diffuso nei tessuti, l'ubichinone, costituisce il c. Q, che corrisponde alla formula:



Il numero *n* di unità isopreniche (v. ISOPRENE) può essere più o meno elevato.

È ben stabilito il ruolo degli ubichinoni come trasportatori di idrogeno nelle catene di ossidoriduzione a livello mitocondriale. Tuttavia gli enzimi ai quali sono fissati gli ubichinoni come c. non sono stati ancora separati dai tessuti.

Il c. Q è stato estratto allo stato libero dalla frazione lipidica dei mitocondri cardiaci.

È molto probabile che altri chinoni, oltre all'ubichinone, possano assumere lo stesso ruolo di c.; sarebbe

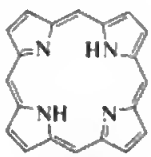
Digitized by Google

questo il caso del fillochinone o Vit. K_1 e quello del tocochinone derivato dal tocoferolo o Vit. E.

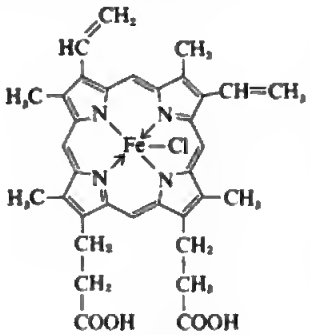
Coenzimi ferroporfirinici e trasportatori di elettroni

La dissociazione reversibile della perossidasi del rafano in protoemo e apoenzima ha rappresentato la prima dimostrazione della costituzione di un enzima di questo tipo. La struttura tetrapirrolica delle porfirine (v.) derivanti dalla porfina permette loro di formare col ferro dei complessi sui quali si effettuano trasporti reversibili di elettroni, allorché il metallo passa dallo stato ferroso allo stato ferrico.

Ferroporfirine sono presenti in due serie di enzimi: le idroperossidasi e i citocromi (v.). Le prime catalizzano, secondo modalità diverse, la degradazione dei perossidi, e le seconde trasportano gli elettroni ad una delle estremità della catena respiratoria. Tutti gli enzimi di questi gruppi presentano spettri tipici dei complessi porfirinici che essi contengono, e grazie a questi spettri si può seguire la loro ossidazione o la loro riduzione. La formula della porfina, nella quale 4 nuclei pirrolici sono associati in un ciclo per mezzo del gruppo metinico, e quella del cloridrato della protoporfirina IX (emina) sono le seguenti:



porfina



emina

La porfina dà origine a delle porfirine mediante la sostituzione di atomi di idrogeno del nucleo pirrolico con catene carboniose. La protoporfirina IX (protoeme) è il gruppo prostetico del citocromo *b* (v. CITOCROMI); essa costituisce anche il gruppo prostetico delle emoglobine. Il c. del citocromo *c* può essere considerato un protoeme legato a gruppi tiolici della proteina mediante i suoi due gruppi vinilici. La struttura del c. del citocromo *a* differisce dal protoeme perchè il gruppo metilico in posizione 8 è sostituito da un gruppo formilico e il gruppo vinilico in posizione 2 è sostituito da un gruppo alchilico polisoprenico.

L'azione delle idroperossidasi è di due tipi. Nel primo, quello delle perossidasi, il perossido di idrogeno è un accettore di elettroni secondo la reazione:

$$AH_2 + H_2O_2 \rightleftharpoons A + 2H_2O$$

dove A può essere rappresentato, ad es., dall'ac. ascorbico. Nel secondo, tipico delle catalasi, 2 molecole di perossido reagiscono: una come donatore di elettroni, l'altra come accettore:

$$H_2O_2 + H_2O_2 \rightleftharpoons 2H_2O + O_2$$

L'importanza del c. e dell'apoenzima nella catalisi perossidasica è stata illustrata soprattutto da Theorell. La saturazione dell'apoenzima è realizzata dallo stesso numero di molecole delle diverse emine, ma soltanto la forma che contiene la protoporfirina permette di rigenerare l'attività iniziale; i complessi ferrici dei gruppi prostetici dei citocromi *a* e *c* non portano che a delle perossidasi meno attive.

I citocromi, la cui esistenza e il cui ruolo Keilin per primo ha messo in evidenza, sono enzimi nei quali i c. presentano differenze strutturali, come è stato rilevato prima, e non sono legati in modo identico all'apoenzima. Il citocromo *c*, p. m. 12.000, non è dissociabile, poichè la ferroporfirina che contiene è combinata alla parte proteica con legami covalenti fra i suoi 2 residui vinilici e 2 residui di cisteina proteica; il ferro del complesso è inoltre coordinato a 2 residui d'istidina della proteina.

Le cellule contengono un miscuglio di citocromi associati per assicurare il trasporto di elettroni nella catena respiratoria.

Nel citocromo *c* il ferro passa dallo stato ferroso allo stato ferrico in presenza di ossigeno e di citocromossidasi (v.). La complessità di quest'associazione di citocromi è messa in evidenza dalle bande di assorbimento che si ottengono dall'esame spettrale di certi tessuti (v. CITOCROMI).

Il solo sistema enzimatico delle cellule animali che, praticamente, riduce l'ossigeno molecolare, è la citocromossidasi (fermento respiratorio di Warburg). Questo enzima, presente nelle creste delle membrane interne dei mitocondri, permette l'ossidazione, per mezzo dell'ossigeno, del citocromo *c* che non è autossidabile in sua assenza. La struttura di questo enzima non è ancora completamente nota, ma si sa che contiene un certo numero di unità di ferroporfirina, probabilmente 4 U. di quelle del citocromo *a*, 2 di quelle di un altro citocromo, chiamato a_3, e 6 atomi di rame (Chance). Questa succinta descrizione basta a mostrare l'estrema importanza biologica dei citocromi e dei c. grazie ai quali esercitano la loro attività.

La Vit. B_{12}, o cianocobalamina, presenta una struttura porfirica e il cobalto occupa una posizione identica a quella del ferro nelle ferroporfirine coenzimatiche. Nondimeno, anche se largamente diffusa nei tessuti animali e nei batteri, non è possibile considerarla un c.

Coordinazione degli enzimi di ossidoriduzione nella catena respiratoria

Non è possibile descrivere, in questa trattazione, il meccanismo di funzionamento della catena respiratoria, ma si può solamente accennare qui al coordinamento dei fenomeni di trasporto catalizzati al livello dei c. sopracitati. I mitocondri contengono un sistema plurienzimatico che accetta gli elettroni risultanti da deidrogenazioni che avvengono nel corso del ciclo di Krebs e del ciclo dell'ossidazione degli acidi grassi (v. LIPIDI): i c. sono il NAD, il NADP o una flavoproteina.

Gli elettroni si spostano da un potenziale negativo (substrato) a un potenziale positivo (O_2), attraverso legami intermedi con deidrogenasi dipendenti da nucleotidi di adenina, con flavoproteine e con citocromi. Come ha particolarmente messo in evidenza Chance, questo sistema comporta meccanismi che permettono di recuperare l'energia liberata nel corso dei trasferimenti di elettroni e di accumularla sotto forma di composti fosforilati a potenziale energetico elevato (fra gli altri ATP) nel corso di processi di fosforilazione (v.) associati alla catena respiratoria.

La sequenza funzionale realizzata nella catena respiratoria non può essere schematizzata che molto approssimativamente, poiché presenta una certa diversità nel trasporto dell'idrogeno a seconda dei diversi substrati di partenza; si può tuttavia ammettere che, nel complesso, sia la seguente:

substrato → NAD → FAD → ubichinone → citocromo *b* → citocromo *c* → citocromo *a* → citocromo a_3 → O_2.

Digitized by Google

Coenzimi trasportatori di gruppi

Le trasformazioni metaboliche, sia di sintesi che di degradazione, coinvolgono un grande numero di reazioni nel corso delle quali gruppi di atomi associati in radicali sono trasportati da una molecola all'altra. È il caso delle reazioni di transfosforilazione (v. FOSFORILAZIONE), in cui un radicale fosforico è ceduto dall'ATP a un esoso o a un pentoso, e delle reazioni di trasferimento di raggruppamenti organici, come il radicale metile (transmetilazione) o acetile (transacetilazione). Tutte queste reazioni sono catalizzate da enzimi specifici. I c. funzionano da mediatori di trasferimento. La loro struttura è molto varia essendo responsabile di differenti tipi di reazioni catalizzate. Alcuni erano noti come vitamine prima che fosse riconosciuta la loro partecipazione alla costituzione di enzimi.

La maggior parte dei c. di questo gruppo sono composti fosforilati di vario tipo.

1. *Citidin-, guanosin- e uridinfosfoto.* – Il *citidinfosfato* partecipa alla biosintesi delle lecitine assicurando il trasporto della fosforilcolina. La sua funzione può essere schematizzata dalle reazioni (a) e (b):

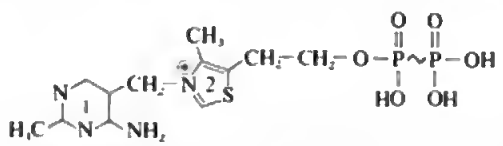
a) citidintrifosfato + fosforilcolina ⇌ pirofosfato + citidindifosfocolina;
b) citidindifosforilcolina + digliceride ⇌ lecitina + citidinmonofosfato.

Il citidinfosfato può trovarsi allo stato libero nei tessuti e partecipare a reazioni di fosforilazione alcune delle quali sono importanti dal punto di vista del metabolismo. Il citidintrifosfato (CTP) è un inibitore della carbamiltransferasi, e la sua formazione nel corso della biosintesi delle pirimidine porta all'inibizione dell'attività di questo enzima (v. EFFETTORI).

Il guanosinfosfato partecipa, come c., alla fosforilazione dell'adenosindifosfato (ADP) associato alla degradazione del succinil-S-CoA nei tessuti animali. Il guanosindifosfato e il guanosintrifosfato funzionano, quindi, da intermediari.

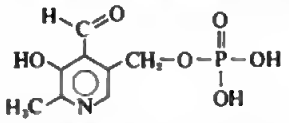
L'*uridindifosfato* (UDP) è il c. della reazione di trasporto del radicale fosforico dal galattoso-1-fosfato al glicoso-1-fosfato. Lo stesso derivato difosforico è il c. della glicosilferasi e di diversi enzimi che partecipano al metabolismo glicidico (v. GLICIDI), in particolare al trasferimento delle molecole di esosi nelle sintesi dei poliosi, studiate da Leloir.

2. *Timinapirofosfato.* – Il derivato pirofosforico della tiamina, o Vit. B_1, catalizza la decarbossilazione ossidativa di acidi α-chetonici quale co-carbossilasi di diversi enzimi specifici: tra gli altri la decarbossilasi piruvica e chetoglutarica e la transchetoenolasi. È unito all'apoenzima proteico mediante l atomo di magnesio, che è quindi un elemento di struttura delle carbossilasi, ma non partecipa affatto alla loro attività catalitica. La sua formula è la seguente:



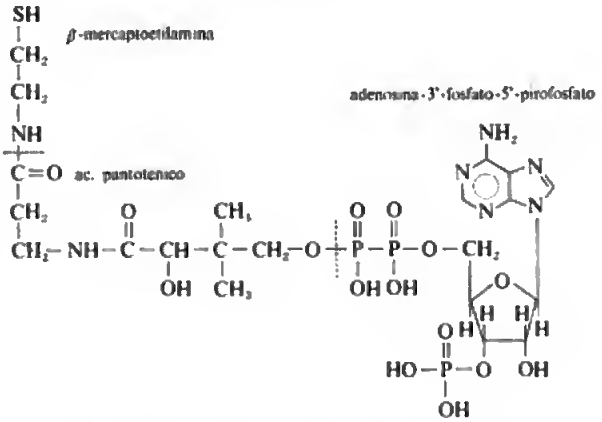
Vi si distinguono un anello pirimidinico (1), associato a un anello tiazolico (2) e un legame fosforico ricco di energia (~). L'attività catalitica è legata all'anello tiazolico, che reagisce allo stato di *tiozolio*, il cui carbonio 2, fra S e N, si ionizza e possiede proprietà analoghe a quelle del carbonio del gruppo cianidrico. Il ruolo della tiamina come Vit. B_1 è legato alla sua funzione di c.; la sua carenza comporta i disturbi del metabolismo glicidico dei centri nervosi che compaiono nel caso del *beri-beri*, e che vengono guariti con somministrazione della vitamina.

3. *Piridossalfosfato.* – Il piridossalfosfato è il c. delle *decarbossilosi* batteriche degli aminoacidi. È anche il coenzima della transaminazione degli aminoacidi con trasferimento del gruppo $—NH_2$ su un gruppo $=CO$ di un α-chetoacido. Deriva dalla Vit. B_6, la piridossina, per ossidazione di un gruppo alcolico ad aldeide ed esterificazione dell'altro con ac. fosforico. La sua struttura è quella di un derivato piridinico e risponde alla formula:



La formazione di una base di Schiff (imina) per reazione fra il gruppo aldeidico del c. e il gruppo α-aminico dell'aminoacido è il primo stadio del processo enzimatico. Segue la formazione di una base di Schiff di transizione costituente un sistema coniugato più grande di quello della base di Schiff iniziale e ciò porta ad un «guadagno» di energia di risonanza. Questo guadagno di energia è la causa principale dell'attivazione degli α-aminoacidi nelle reazioni catalizzate dal piridossalfosfato. Il ruolo vitaminico del piridossalfosfato è assai importante, sia nei batteri che nei mammiferi.

4. *Coenzimo A.* – Questo composto, indicato generalmente con la sigla CoA (v. ACETILAZIONE), è universalmente diffuso; contiene una vitamina del gruppo B, l'ac. pantotenico, associato alla β-mercaptoetilamina e all'adenosina-3'-fosfato-5'-pirofosfato. La sua formula è la seguente:



Se si sostituisce all'idrogeno del gruppo —SH un residuo acetilico, CH_3—CO—, si ottiene l'acetil-CoA, che assicura il trasporto del gruppo acetile che esso attiva. Il tioestere dell'ac. acetico e del CoA occupa infatti un ruolo generale, universale, di datore di acetile. Il legame acetilmercaptanico è ricco di energia e la sua idrolisi, realizzata da enzimi specifici, libera ca. 6 kcal/mole. Questo c., scoperto da F. Lipmann, è in grado di venire reversibilmente acetilato e deacetilato, così come il NAD può essere ossidato e ridotto:

L'esistenza di una carica positiva *netto* nel carbonio del carbonile e di una carica negativa nel carbonio del gruppo

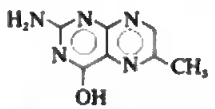
Digitized by Google

metilico determina i due principali tipi di reazione a cui partecipa l'acetil-CoA: l'acetilazione e la condensazione. Gli esempi senza dubbio più importanti sono forniti dalla sintesi dell'acetilcolina (v.) e dal trasferimento del residuo acetico sull'ac. ossalacetico per dare origine all'ac. citrico (v. CITRICO ACIDO), tappa di partenza del ciclo di Krebs, come è stato dimostrato dai lavori di Lipmann e di Lynen. I trasferimenti di acetile rivestono ruoli tanto diversi quanto importanti, poiché questo gruppo partecipa non solamente a cicli metabolici dominanti la vita cellulare, ma anche a molteplici sintesi; infatti un gran numero di enzimi ha il CoA come c., fra gli altri alcuni che prendono parte al metabolismo degli acidi grassi (Lynen). Si fa notare che l'attività catalitica del CoA nei mammiferi non è direttamente legata al carattere vitaminico dell'ac. pantotenico (carattere che gli deriva dall'essere un elemento regolatore del sistema pilifero). In compenso l'ac. pantotenico è senza dubbio un fattore vitaminico importante in numerosi batteri, dove è necessario per la sintesi del CoA.

5. *Acido folico.* – L'ac. pteroilglutammico o ac. folico, molto abbondante nelle foglie delle piante verdi, sembra sia il c. universale di trasferimento del gruppo formile. Gli enzimi che lo contengono rivestono importanti ruoli nella biosintesi dei composti eterociclici azotati, in particolare delle purine (v. PURINE) e pirimidine (v. PIRIMIDINE). La costituzione dell'ac. folico corrisponde allo schema seguente:

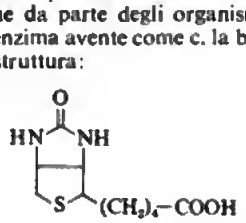
2-amino-4-idrossi-6-metilpteridina
Ac. *p*-aminobenzoico
} Ac. pteroico
Ac. glutammico
} Ac. pteroilglutammico o folico

Il trasferimento del gruppo formile avviene attraverso la formazione di un complesso enzima-substrato a livello di 1 atomo di azoto della frazione pteridinica dalla formula:



L'azione vitaminica dell'ac. folico nei mammiferi sembra soprattutto dovuta al suo costituente pteridinico. All'opposto, un bisogno specifico di ac. *p*-aminobenzoico si manifesta in numerosi microrganismi.

6. *Biotina.* – Il trasporto dell'ac. carbonico in vista della sua assimilazione da parte degli organismi animali è catalizzato da un enzima avente come c. la biotina, composto della seguente struttura:



La reazione di carbossilazione catalizzata è, nel caso della sintesi dell'ac. ossalacetico, a partire dall'ac. piruvico (v. PIRUVICO ACIDO) e CO_2:

$$CO_2 + CH_3-CO-COOH \rightarrow HOOC-CH_2-CO-COOH$$

L'alta funzione dell'ac. ossalacetico nel ciclo di Krebs conferisce a questa piruvatocarbossilasi una grande importanza. Esiste una serie di carbossilasi specifiche contenenti biotina, in cui il trasporto di CO_2 avviene al livello di uno degli atomi di azoto vicini al gruppo CO dell'anello della biotina. La biotina è una vitamina della crescita per numerosi batteri e per certe specie animali.

Conclusioni

Lo sviluppo dell'enzimologia ha dato un rilievo particolare allo studio dei c. perché questi hanno potuto spiegare il meccanismo di numerose catalisi. La specificità di queste reazioni si è rivelata legata a strutture assai diverse, alle quali partecipano in numerosi casi composti eterociclici azotati la cui attività nelle cellule è spesso rafforzata da effettori (v.) metallici. Allo stato attuale, lo studio dei c. è ancora in piena evoluzione ed è certamente lontano dall'essere compiuto. Il suo rapporto con lo studio delle vitamine è stato assai fruttuoso, poiché ha orientato le ricerche verso composti la cui partecipazione a strutture indispensabili alla vita cellulare è legata al loro apporto alimentare. Tuttavia, essendo la nozione di vitamina una nozione fisiologica, funzionale, non si può pensare di trasferire una relazione di causa ed effetto allo studio di strutture e di attività enzimatiche. Gli sviluppi futuri dello studio dei c. saranno senza dubbio più direttamente legati a quelli dell'enzimologia stessa e della biochimica del metabolismo che non allo studio di nuove azioni vitaminiche.

La stessa definizione di c. usata per comodità in questa esposizione può indubbiamente essere già considerata troppo restrittiva, poiché il processo enzimatico non richiede soltanto il legame del substrato all'enzima ma anche il legame (ligando), alla proteina enzimatica, di altri composti che hanno un ruolo importante nella reazione catalizzata: così, quando l'ATP si associa ad enzimi, permette loro di partecipare a fosforilazioni, pur non essendo l'ATP un vero c.

Ci sono anche metalli il cui ruolo di effettori deriva dal loro legame in vicinanza di un c. organico.

Infine, l'equilibrio cellulare di un solo c. con diversi apoenzimi, tra i quali si ripartisce passando dall'uno all'altro, getta una nuova luce sulla funzione biologica dei c.

Questa esposizione ha avuto come obiettivo principale la presentazione di un quadro generale dei problemi inerenti ai c. di struttura già conosciuta.

V. anche: ENZIMI; VITAMINE.

Bibliografia

Barman T. E., *Enzyme Handbook*, II, 1969, Springer, Berlin.
Bernhard S., *Enzymes, Structure and Function*, I, 1968, Benjamin, New York.
Florkin M., Stotz E. H. eds., *Comprehensive Biochemistry*, XI, XII, XIII, 1963/1964, Elsevier, Amsterdam.
Florkin M., Schoffeniels E., *Biochimie et biologie moléculaire*, I, 1968, Desoer, Liege.
Javillier M., Polonovski M. *et al.*, *Traité de biochimie générale*, II, fasc. 1, 1962; fasc. 2, 1964, Masson, Paris.

JEAN ROCHE

COESIONE

F. *cohésion.* - I. *cohesion.* - T. *Kohäsion.* - S. *cohesión.*

La coesione è la forza attrattiva che si esercita tra le varie particelle di uno stesso corpo, quando queste siano ad una certa distanza tra loro.

Sono manifestazioni dirette della c. la forza che si incontra nel separare, mediante rottura, due parti di uno stesso solido, e la tendenza mostrata dalle masse liquide, in condizioni favorevoli, a mantenersi unite, e ad unirsi quando vengono a contatto. Anche per i liquidi, se ben disaerati, si può provare che esiste una resistenza alla rottura per trazione che, come nel caso dei solidi, misura

Digitized by Google

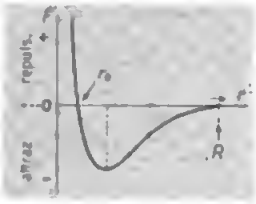


Fig. 1. Diagramma illustrante il comportamento delle forze intermolecolari (F) in funzione della distanza (r).

l'insieme delle forze di c. che si manifestano tra le particelle della sezione di rottura all'atto del distacco.

Caratteristica delle forze di c. è quella di essere sensibili solo entro un certo intervallo di distanza: ciò spiega, ad es., perché, una volta rotto il solido, i pezzi non esercitano più tra loro alcuna forza sensibile.

La c. viene considerata manifestazione diretta delle forze molecolari: queste, a loro volta, sono la manifestazione delle azioni elettriche tra elettroni e nuclei di atomi e molecole contigui, e variano con la distanza come indica il diagramma della fig. 1. Quando due molecole sono a distanza molto piccola (ca. 10^{-8} cm) esse si respingono: per distanze alquanto più grandi invece (ca. 10^{-7} cm), esse si attraggono, e questa forza attrattiva, dopo essere passata per un massimo, si riduce al normale valore (piccolissimo) che corrisponde all'attrazione newtoniana: questo avviene per una distanza dell'ordine di 10^{-6} cm.

Si dà il nome di *sfera di azione molecolare* all'insieme dei punti la cui distanza è minore o eguale alla distanza R a cui la forze molecolari di attrazione cessano di essere sensibili.

La dipendenza delle forze molecolari dalla distanza mostra che per la distanza r_0 (fig. 1) si deve avere equilibrio tra le molecole, cioè né attrazione né repulsione: essa dà ragione, inoltre, delle diverse reazioni elastiche che i solidi oppongono tanto alle forze che tendono ad aumentare la distanza tra molecole, quanto a quelle che tendono a diminuirla.

La c. si può mettere in evidenza anche nei gas, ma solo a pressioni elevate, dato che alle normali pressioni la distanza media tra le molecole è maggiore del raggio della sfera di azione molecolare.

Altre manifestazioni della c. si hanno nei casi seguenti:

a) due lastre di vetro, se bagnate, aderiscono tra loro con grande forza;

b) frammenti di un medesimo corpo si riuniscono più o meno stabilmente se sottoposti a grandi pressioni. Tipico il caso delle *compresse medicinali*, spesso ottenute a partire dallo stato di polvere, senza alcun legante o solvente, mediante pressioni di 5000-10.000 atm. Procedimento analogo è applicato per la produzione di certi metalli per *sinterizzazione*: un moderato aumento della temperatura, durante la compressione, accelera la sinterizzazione (metallurgia delle polveri);

c) la capillarità (v.) e la tensione superficiale (v.) sono pure conseguenza, tra l'altro, della c. Il fatto stesso che le molecole prossime alla superficie libera di un liquido sono in uno stato diverso da quelle più interne spiega i fenomeni di superficie. Infatti, mentre le molecole interne risentono di forze (di c.) simmetriche in tutte le direzioni, ciò non succede per le molecole che distano dalla superficie meno del raggio della sfera di azione molecolare, le quali hanno perciò fuori del liquido una porzione di detta sfera: tali molecole, appartenenti ad uno spessore R, sono attratte verso l'interno e quindi sottopongono il liquido sottostante ad una pressione: nello stesso tempo la superficie libera tende a contrarsi. Da considerazioni sul fenomeno della vaporizzazione si calcola a 10.000 atm il valore di questa pressione interna.

Come si vede la c. tra molecole è responsabile del fatto che la materia non si disperde indefinitamente, ma dà luogo a superfici di discontinuità.

La forma e le dimensioni delle molecole influiscono sulla c.: questa aumenta al crescere delle dimensioni delle molecole, e se queste hanno forme allungate. Ciò va tenuto presente anche per valutare le proprietà elastiche della materia vivente, dove dominano le forme macromolecolari.

ANGELO DRIGO

COITO

F. *coit.* - I. *coitus.* - T. *Beischlaf*; *Kaitus.* - S. *coito.*

Definizione

Per coito intendiamo qui, tipicamente, l'accoppiamento di due individui di sesso diverso, mediato da organi genitali specializzati.

Nella specie umana, la copulazione, evento condizionato dall'impulso normale (v. LIBIDO), è caratterizzata da un insieme di fenomeni nervosi, muscolari, vasomotori, secretori e psichici che si svolgono in ciascuno dei partecipanti con modalità peculiari, e la cui successione e il cui concorso tendono ad assicurare l'incontro degli elementi germinali necessario per la fecondazione (v.).

Saranno qui presi in esame separatamente, rispetto ai due sessi, gli eventi funzionali e le diverse fasi che caratterizzano il c.

Per quanto concerne il c. inquadrato nel comportamento sessuale della specie umana, si rinvia alla voce SESSUALE COMPORTAMENTO.

Nell'uomo

Nel sesso maschile le varie fasi dell'atto sessuale, susseguentisi con maggiore o minore rapidità, sono, schematicamente, le seguenti: *a*) eccitazione che precede la copula; *b*) aumento della secrezione delle ghiandole uretrali; *c*) erezione del pene; *d*) introduzione del pene in vagina e movimenti di sfregamento; *e*) voluttà; *f*) orgasmo; *g*) eiaculazione; *h*) deplezione.

1. *Eccitazione che precede la copula.* – Condizione necessaria per la comparsa di tale eccitazione è la presenza del soggetto di sesso diverso, che provoca una serie di sensazioni derivanti sia da impressioni visive, uditive, olfattive o tattili, sia dal senso muscolare (posture e atteggiamenti specifici).

Si può ritenere come facente parte di questa fase anche la decisione di compiere il c. normale, sebbene essa non sia indispensabile (assente, ad es., in alcuni psicopatici).

2. *Aumento della secrezione delle ghiandole uretrali.* – L'umettazione dell'uretra è la conseguenza di un'attività più intensa delle ghiandole uretrali del Littré e del Cowper. L'importanza, per il c., di tale umettazione non è ritenuta notevole. Si ammette che abbia, anzitutto, lo scopo di neutralizzare i residui urinari acidi; inoltre di partecipare alla composizione del liquido seminale; e, infine, di favorire l'introduzione del pene in vagina e lo svolgimento dei moti di sfregamento, lubrificando il glande. Si può inoltre supporre che un'umidità notevole dell'uretra, in corrispondenza del *veru montanum*, favorisca il rilasciamento della muscolatura liscia di questa regione.

3. *Erezione del pene.* – L'*erezione*, parte essenziale dell'atto sessuale fisiologico, consiste in una serie di modificazioni del pene il cui svolgimento è intimamente connesso con le particolarità strutturali di questo organo e che sono dovute essenzialmente a fenomeni vasomotori che, in condizioni normali, si attuano per via riflessa. Per la sua descrizione si rimanda alla voce EREZIONE.

4. *Introduzione del pene in vagina e movimenti di sfregamento.* – L'introduzione del pene eretto in vagina è seguita da movimenti volontari di sfregamento, che sono parte indispensabile dell'atto sessuale normale dell'uomo.

Digitized by Google

Ciò che caratterizza tali movimenti è un certo ritmo: lenti, all'inizio del c., si accelerano verso la fine di questo. Ciò induce a pensare che, benchè a carattere volontario all'inizio, ad essi partecipi una componente di natura riflessa (Higier).

5. *Voluttà.* – Una componente fondamentale delle sensazioni sessuali specifiche che accompagnano il c., e che si iniziano nella fase di eccitazione che precede la copula, insorge nel momento in cui il pene è introdotto in vagina (*immissio penis*) e allorquando iniziano i moti di sfregamento (*voluttà*).

L'accumulo delle sensazioni di piacere, derivanti dall'eccitazione dei molteplici recettori, determina uno stato più o meno pronunciato d'estasi, che raggiunge il suo acme immediatamente prima dell'eiaculazione.

6. *Orgasmo.* – Nel periodo dell'orgasmo si ha a che fare con tutta una serie di fenomeni sincroni psicofisici, che è bene esaminare separatamente (Higier) perché l'orgasmo fisico è forse la base di quello psichico, ma non ne è comunque la conseguenza.

a) *Orgasmo fisico.* – Si notano anzitutto modificazioni relative alla muscolatura striata: il suo tono aumenta bruscamente passando talora allo stato di *contrattura tonica*, soprattutto per i gruppi muscolari partecipanti ai movimenti di sfregamento, che vengono perciò a cessare.

Si rilevano inoltre tachicardia, iperemia della faccia, respirazione rumorosa, sudorazione accentuata: i movimenti dello stomaco e dell'intestino sarebbero inibiti (Raymond).

b) *Orgasmo psichico.* – È costituito dall'insieme dei fenomeni psichici di carattere sessuale che intervengono nel periodo successivo a quello della voluttà; tale periodo è caratterizzato dall'*estasi* e si divide in due fasi (Higier): la prima (durante la quale i fenomeni impulsivi prevalgono sulle sensazioni) precede l'orgasmo fisico e coincide con una mobilità accentuata; la seconda (in cui le sensazioni di piacere raggiungono il massimo, mentre le tendenze impulsive soddisfatte cominciano ad indebolirsi) coincide con l'orgasmo fisico e l'immobilità che l'accompagna.

Non esiste una teoria che spieghi in modo soddisfacente i fenomeni dell'orgasmo psichico e i suoi sviluppi. Tra gli AA. che fanno dipendere l'orgasmo da sensazioni prodotte dalle eccitazioni periferiche, ricorderemo: Krafft-Ebing che dà la massima importanza alle eccitazioni provenienti dalle vie escretrici profonde; Porosz che limita la fonte di provenienza al dotto spermatico; Blanc e Efferly che richiamano l'attenzione sulle eccitazioni provenienti dalle parti più superficiali, come l'uretra; Rohleder e Orlowski che danno soprattutto importanza agli stimoli rappresentati dalla distensione delle pareti delle vie escretrici; Adler e Luciani, infine, che fanno dipendere l'orgasmo dalle contrazioni dei muscoli striati della prostata e del perineo.

Loewenfeld ammette l'esistenza di un *centro dell'orgasmo*, specifico, situato nel midollo, in vicinanza di quello dell'eiaculazione: l'eccitazione di questo centro provocherebbe l'orgasmo come una risposta riflessa e stabile. Altri AA. ammettono, invece, che il centro dell'orgasmo risieda nell'encefalo, o nella regione ipofisaria (Loeschke), o in quella talamica (Lucien).

Hirschfeld sostiene una teoria a sé, distinguendo un orgasmo centrale ed uno periferico: l'orgasmo centrale deriverebbe, secondo questo A., dalla diffusione nella corteccia cerebrale di sostanze diverse erotizzanti.

7. *Eiaculazione.* – L'emissione dello sperma (v.) si verifica per opera di una serie di fattori complessi, coordinati fra loro e che interessano tutta quanta la sfera sessuale. Con lo svolgersi dell'ideazione erotica e a seguito dell'erezione del pene, i testicoli entrano, probabilmente, in uno stato di maggiore attività funzionale. Il primo segno evidente della partecipazione di queste ghiandole alla copulazione è l'energica contrazione dei cremasteri che sollevano i testicoli spingendoli verso il canale inguinale. Frattanto lo sperma fuoriesce dai coni vascolari dell'epididimo e raggiunge i condotti deferenti, ove giunto, per effetto delle contrazioni ritmiche delle fibre circolari, viene spinto nelle dilatazioni ampolliformi di questi tubi, che si distendono notevolmente. In tal momento entrano in azione le vescicole seminali, contraendosi ed espellendo parte del loro contenuto, sinergicamente alla contrazione analoga delle ampolle dei condotti deferenti. In questo modo la scarsa quantità di liquido seminale si unisce alla secrezione abbondante fornita dalle vescicole seminali e la miscela che ne risulta viene spinta attraverso i condotti eiaculatori. La mucosa di questi entra pure essa in funzione ed aggiunge una nuova quantità di liquido mucoso alla miscela, che giunge infine, per una forte azione muscolare, nell'uretra prostatica.

Contemporaneamente allo svolgersi degli eventi suddetti, nei follicoli della prostata e nell'otricolo prostatico le relative secrezioni sono state elaborate e versate nell'uretra prostatica. In tale momento il follicolo seminale diventa tumido ed eretto e si dispone in modo che il liquido seminale possa fuoruscire attraverso gli orifici, ora beanti, dei canali eiaculatori e sia impedito di retrocedere, così come il muscolo compressore dell'uretra è rilasciato in modo da non opporre alcun ostacolo alla fuoruscita dello sperma che viene espulso dall'uretra prostatica per l'intervento della muscolatura della prostata (v.) stessa.

La secrezione combinata delle ampolle, delle vescicole seminali, dei canali deferenti, della prostata, dell'otricolo prostatico e dei canali eiaculatori giunge, poi, nell'uretra bulbare e la distende, mescolandosi quivi col secreto delle ghiandole del Cowper. Indi le fibre muscolari di questo tratto dell'uretra si contraggono e nello stesso tempo i muscoli bulbocavernosi si contraggono sull'uretra bulbare: in questo modo il liquido seminale viene spinto lungo l'uretra e fuoriesce dal meato (v. anche: EIACULAZIONE).

8. *Deplezione.* – All'eiaculazione segue di regola la *deplezione*. Questa comprende, anzitutto, la fine dell'erezione, che può avvenire per crisi o per lisi. In conseguenza della dilatazione delle vene efferenti, del rilasciamento dei muscoli del perineo, del restringimento delle areole dei corpi cavernosi, della contrazione della muscolatura liscia delle tuniche, il pene perde la sua rigidità e riprende le dimensioni precedenti.

Contemporaneamente si constatano rilasciamento ed allungamento dei muscoli cremasterici; modificazioni delle tuniche del testicolo, per cui questo si abbassa e diviene meno sensibile; nonché rilasciamento dello sfintere liscio dell'uretra (sfintere interno di Henle) e di quello striato esterno, con conseguente prevalenza del muscolo detrusore dell'urina (donde desiderio frequente di urinare, anche se la vescica non è piena).

Infine, oltre a queste modificazioni locali, si produce un rilassamento assai netto di tutta la muscolatura striata, che determina una vera ipotonia generalizzata; la respirazione diviene più profonda e più lenta; i tegumenti, che presentano in certe regioni (soprattutto faccia) un'iperemia durante il c., si decongestionano lentamente.

La deplezione somatica è accompagnata dalla detensione psichica che si attua in conseguenza della scomparsa degli elementi d'estasi caratteristici delle due fasi d'orgasmo psichico e comprende la sensazione della soddisfazione sessuale completa.

LUIGI CIARROCCHI

Digitized by Google

Nella donna

Nel sesso femminile, il comportamento durante l'accoppiamento ed i fenomeni che, nel corso di tale evento, si verificano, vanno considerati a parte, non solo per le sensibili differenze rispetto al sesso maschile, ma anche per le ampie variazioni individuali che poterono indurre Magendie ad affermare che « non vi sono due donne le quali si comportino ugualmente ».

Anzitutto è possibile che la donna subisca del tutto passivamente il c. vaginale, senza che ciò possa costituire un ostacolo alla funzione riproduttiva, essendo ugualmente realizzabile il concepimento. È inoltre da tener conto della preminente importanza del fattore psichico nella partecipazione femminile all'accoppiamento, nonchè della molto maggiore estensione e del frazionamento dell'area erogena nei confronti dell'altro sesso.

L'*area eragena* femminile é stata paragonata ad un disco, in confronto a quella maschile paragonata ad una freccia: infatti, le sedi abituali della sensibilità sessuale specifica muliebre sono, in ordine di importanza: la clitoride, il vestibolo, le piccole labbra, l'ostio vaginale ed il terzo superiore della parete anteriore della vagina in prossimità delle radici della clitoride, la *portia* uterina, il perineo, l'orificio anale, il capezzolo della mammella, le labbra, la nuca, il lobulo dell'orecchio, nonchè altre aree cutanee che non hanno alcun rapporto con l'apparato genitale, e che non di rado rimangono ignote allo stesso soggetto, o si rivelano casualmente o tardivamente.

Nelle sedi vulvari della sensibilità sessuale specifica (clitoride, vestibolo, piccole labbra) si riscontra un eccezionale addensamento di terminazioni nervose sensitive che costituiscono un delicato reticolo e a cui è dovuta l'elevata eccitabilità: viceversa nella mucosa vaginale l'innervazione è minore.

L'*impulso sessuale* femminile presenta ampie fluttuazioni, non solo da un soggetto all'altro, ma anche nello stesso soggetto in rapporto alle cicliche modificazioni funzionali dell'apparato genitale. Oltre che ai fattori comuni all'altro sesso, l'impulso sessuale nella donna adulta è intimamente legato a determinate condizioni psicologiche inerenti all'attrazione elettiva verso il soggetto del sesso opposto. L'impulso appare più spiccato in periodo postmestruale, spesso in coincidenza con l'ovulazione, nella prima metà della gestazione, all'approssimarsi della menopausa; un'azione erotizzante possiedono, più che l'ormone estrogeno, il testosterone ed in minor grado i corticoidi. In rapporto all'età, Kinsey, nella sua inchiesta sul comportamento sessuale della donna, ha riscontrato 29 soggetti in cui il c. completo era stato praticato prima della pubertà, e un caso limite di una novantenne con attività sessuale regolare.

Non sono stati messi in evidenza segni obiettivi sicuri che permettano di apprezzare il *grado dell'eccitabilità sessuale*. Kästenbaum ha dato importanza al *riflesso vulvovaginale*, consistente nella contrazione del muscolo bulbocavernoso e dello sfintere esterno dell'ano in seguito a stimolazione, mediante batuffolo di ovatta inumidito, della clitoride, del meato urinario o della mucosa dell'ostio; il riflesso sarebbe tanto più pronto quanto più spiccata è l'eccitabilità genitale. Analogo significato avrebbero il *riflesso clitarideo di Haščàlek* (contrazione della muscolatura vulvare e dello sfintere anale in seguito a stimolazione della clitoride), l'« erezione » del capezzolo della mammella e il *rash* sessuale maculopapuloso, appresso descritti.

Nell'atto dell'accoppiamento possono distinguersi 3 fasi: la prima, di *tumescenza*, caratterizzata dalla congestione dell'apparato genitale coi relativi fenomeni di erezione, di secrezione mucosa delle ghiandole vulvari, e dalle particolari sensazioni sessuali specifiche che progressivamente (e congiuntamente coi fenomeni vasali e secretivi) si accrescono fino all'acme. A tal punto sopravviene la 2ª fase caratterizzata dall'*orgasmo*, cui fa seguito la terza fase, di *detumescenza*. Durante tale fase si ha poi la graduale regressione dei fenomeni congestizi e si produce la *distensione* neuromuscolare. Masters e Johnson invece distinguono 4 fasi: quella dell'*eccitamenta*, quella del *plateau*, quella dell'*orgasmo* e quella della *risoluziane*.

Nella fase della *tumescenza* hanno preminente importanza i fenomeni congestizi che interessano essenzialmente l'apparato genitale. In corrispondenza della clitoride e dei bulbi del vestibolo si verifica una vera *erezione* (v.) con meccanismo analogo a quello dell'erezione maschile. Il tessuto dei corpi cavernosi è fortemente ingorgato, il che induce aumento del diametro della clitoride; nel 10% ca. dei casi si ha anche un allungamento dell'organo con protrusione del glande. Si ha inoltre una particolare iperemia della mucosa vaginale, specialmente della colonna anteriore, che possiede un tessuto pseudoerettile a larghe maglie, il quale va incontro ad un notevole grado di turgore; anche l'utero diviene più turgido per effetto della congestione dei vasi uterini, parametriali e del plesso ovarico, talchè l'organo può accrescersi fino al doppio del suo volume; esso presenta inoltre fibrillazione caratterizzata da rapide e irregolari contrazioni.

I fenomeni vascolari stanno a base della sensibilità sessuale specifica muliebre; in loro assenza vi è incapacità di raggiungere l'orgasmo, come è dimostrato dalla colorazione delle ninfe le quali, nelle donne che non riescono e pervenire all'orgasmo, rimangono di colorito roseo e non assumono il colore rosso cupo caratteristico della congestione. Il terzo inferiore della vagina e il muscolo bulbocavernoso vanno incontro parimenti a congestione venosa, sicché il lume di tale tratto del canale vaginale si riduce di ca. 1/3: tale condizione funzionale, cui si associa la sopra descritta congestione delle piccole labbra, costituisce la *piattaforma dell'orgasma* secondo Masters e Johnson. Viceversa i 2/3 superiori del canale vaginale aumentano di diametro e anche di lunghezza per effetto dello spostamento in alto dell'utero, sicchè la cupola del canale copulatorio è innalzata: tale effetto non si produce quando l'utero è retroflesso. Gli stessi fenomeni vascolari promuovono ipersecrezione delle ghiandole vulvari (del Bartolino, di Skene, parauretrali) il cui prodotto, più o meno abbondante a seconda dei soggetti, umetta l'ostio e fuoriesce più agevolmente dai dotti escretori allorchè si verificano contrazioni del muscolo bulbocavernoso.

L'insieme dei fatti funzionali genitali esterni sopra descritti viene anche compreso nella denominazione di *fase vestibolare* o di *tumescenza passiva*.

Durante la fase di tumescenza si verifica anche la cosiddetta « erezione » del capezzolo della mammella per effetto della contrazione del muscolo areolopapillare, per cui il capezzolo si raddrizza allungandosi da cm 0,5 (allo stato di riposo) a cm 1,5 in media allo stato di « erezione ». Nel 70-75% delle donne del campione sperimentale Masters e Johnson hanno osservato anche una reazione vascolare cutanea (*rash sessuale maculapapulaso*) localizzato al collo, alle mammelle e alla regione epigastrica, con intensità proporzionale al grado di eccitamento e perdurante fino all'inizio della fase di detumescenza.

La *immissio penis* o *copulaziane* propriamente detta determina crescente eccitamento delle terminazioni nervose sensitive della vulva e della mucosa vaginale. La clitoride, aumentata costantemente di volume e diametro, si retrae per cui il glande non fa più sporgenza dall'estremità del prepuzio ma si sposta all'indietro profondamente: la lun-

Digitized by Google

ghezza totale della clitoride si riduce pertanto, in tali condizioni, di ca. il 50%. Le pareti vaginali, specie l'anteriore a causa delle condizioni anatomofunzionali dianzi ricordate, e per la presenza delle pliche trasversali della mucosa, subiscono ugualmente la stimolazione da parte del pene, che viene accentuata dalle contrazioni volontarie, o più spesso riflesse, della muscolatura pelviperineale, ma soprattutto vulvare, vaginale e perivaginale, la quale costituisce nel suo complesso un dispositivo di tipo sfinterico destinato a favorire lo stretto accollamento delle pareti della vagina al pene. In particolare, la contrazione della « piattaforma dell'orgasmo », soprattutto dell'elevatore dell'ano, solleva la parete posteriore della vagina portandola a contatto con la superficie ventrale del pene, e riduce nel contempo la profondità dei fornici, agevolando la proiezione dello sperma, all'atto dell'eiaculazione (v.), direttamente contro l'orificio esterno del collo dell'utero. Per effetto di tali contrazioni muscolari, la diminuzione dei diametri vaginali è assai più sensibile in senso anteroposteriore che nel diametro trasverso; ciò è stato praticamente dimostrato dall'impronta della contrazione su modelli cilindrici in cera. Tale riduzione del lume vaginale è dovuta alla contrazione del fascio puborettale dell'elevatore dell'ano che incrocia la vagina in corrispondenza dell'unione fra terzo inferiore e terzo medio; la contrazione ha anche l'effetto di dislocare la vagina verso l'alto e anteriormente. Al muscolo puborettale spetterebbe perciò, più propriamente, la denominazione di *costrittore della vagina*. Nella mucosa vaginale si verifica il fenomeno della *trasudazione* dovuto alla congestione vasale: piccole goccioline di liquido chiaro appaiono sulla superficie della mucosa e poi confluiscono in modo da formare un induito umidiccio sull'intera parete vaginale lubrificandone il canale. La mucosa assume un colore rosso purpureo cupo e variegato.

Durante questo periodo, che costituisce la *fase vaginocervicale* o di *tumescenza attiva*, la donna compie istintivamente, e in via riflessa, parallelamente ai ritmici movimenti maschili del c., dei movimenti del bacino che sono stati riportati a *scosse cloniche* della muscolatura scheletrica, e la cui frequenza, intensità, durata e ritmo presentano ampie variazioni individuali (cadenza da 10-15 a 100-150 movimenti al min, secondo Brétéché). Le contrazioni dei muscoli del bacino, cui si associano talora anche movimenti più o meno incoordinati del resto del corpo, hanno come risultante la penetrazione più profonda del pene; tale azione è dovuta prevalentemente alla contrazione dei muscoli perivaginali, e si rivela subiettivamente a parecchie donne come una sensazione di aspirazione interna, se pur non localizzata con precisione a livello della vagina o dell'utero.

A questi fenomeni locali si associano evidenti modificazioni funzionali generali: ipersecrezione salivare e sudorale, specialmente al cavo ascellare e al poplite; alternative di iperemia e ischemia della cute del volto; aumento della validità e della frequenza cardiaca fino a 110-130/min con elevazione della pressione arteriosa sistolica di 40-70 mmHg e della diastolica di 20-30 mmHg; respiro superficiale, breve, ansimante fino a 40 atti respiratori al min, con l'emissione anche di suoni inarticolati a causa della contrazione dei muscoli della laringe; ipersensibilità dell'occhio alla luce con midriasi e fotofobia, ipersensibilità uditiva ed olfattiva; per contro (entro certi limiti) scarsa recettività per ogni altro evento, atto normalmente a destare impressioni, che si verifichi nell'ambiente.

I fenomeni di tumescenza attiva presentano progressiva accentuazione fino all'acme: a tal punto si verifica *l'orgasmo*, con la consecutiva fase di *detumescenza*.

L'*orgasmo* è un periodo di breve durata (da 3 a 10 sec) che corona il rapporto sessuale ed è caratterizzato da vari fenomeni locali e generali. Tra i fenomeni locali è da menzionare innanzitutto la *contrazione* dei muscoli addominali, naticali e crurali (che immobilizzano il bacino in una posizione di proiezione all'innanzi), come pure dei muscoli della « piattaforma dell'orgasmo »; le strutture della piattaforma dell'orgasmo si contraggono ad intervalli della durata media di 0,8 sec, compiendo nel corso dell'orgasmo da 4 a 15 contrazioni, con ampie variazioni individuali. Contemporaneamente l'utero presenta rapide ma irregolari contrazioni del corpo che iniziano dal fondo e si diffondono in basso verso la cervice, in modo analogo a quelle del periodo iniziale del travaglio di parto: tale reazione contrattile ha inizio 2-4 sec prima dell'insorgenza dell'orgasmo. È da notare che le contrazioni uterine sono più intense nell'orgasmo da masturbazione che nell'orgasmo da c. Subito dopo l'orgasmo, l'orificio uterino esterno si apre e presenta fenomeni di boccheggiamento che perdurano per 5-10 min (quindi anche nella fase di risoluzione). Tale boccheggiamento dell'ostio uterino non ha effetto di suzione sullo sperma localmente deposto all'atto dell'eiaculazione. Nella fase dell'orgasmo si verifica *idrorrea uterovaginale* prodotta dai fenomeni congestizi, ed ulteriore accentuazione dell'attività delle ghiandole vulvari.

I suddetti fenomeni locali non sono, però, costanti in tutti i soggetti, specie per quanto riguarda l'attività della muscolatura vulvovaginale e perivaginale; in alcune donne, ad es., si verificano, al momento dell'orgasmo, contrazioni ritmiche di tipo sfinterico, in altre invece si ha immobilità quasi completa.

I fenomeni generali dell'orgasmo sono contrassegnati da apnea, da revulsione dei globi oculari e da uno stato di *estasi* che può giungere fino ad un fugace obnubilamento della coscienza. Talora contrazioni della muscolatura liscia intestinale o vescicale (quest'ultima per azione del nervo erettore) possono dar luogo ad emissione involontaria, rispettivamente, di gas o di gocce di urina.

L'orgasmo viene, in taluni casi, accelerato o provocato dalla eiaculazione maschile, sia per lo stimolo in tal modo indotto sulla *portio* uterina, sia per il concomitante effetto psichico. Fattori psichici possono d'altronde, e indipendentemente, sia accelerare, sia ritardare o sopprimere l'orgasmo.

Con l'orgasmo coincide la massima intensità delle sensazioni sessuali specifiche (*voluttà*) che presenta anch'essa ampie variazioni individuali, essendo in rapporto con il grado di stimolazione, e di conseguente eccitamento, dell'area erogena elettiva (rispettivamente clitoride, vagina, *portio*). Generalmente le sensazioni risultano più intense allorchè l'eccitamento delle aree suddette è associato. Si nota quindi in tale condizione funzionale una evidente differenza rispetto al sesso maschile, ove i fattori anatomofunzionali dell'orgasmo sono più omogenei, così come è più esatta la localizzazione delle relative sensazioni.

All'orgasmo fa seguito la *distensione*, che integra la fase di *detumescenza*. Fenomeni caratteristici della distensione sono il rilassamento muscolare e la tendenza ad assumere con le membra la posizione di riposo; la diminuzione progressiva dei fenomeni congestizi; il ritorno alla norma delle frequenze cardiaca e respiratoria, e della pressione arteriosa; l'abbondante traspirazione. Lo stato psichico è contraddistinto da appagamento euforico, da lieve senso di stanchezza (ma molto meno marcato che nell'uomo) e da tendenza al sonno. La fase della detumescenza è nella donna più lenta e graduale che nell'uomo.

La caduta della sensibilità sessuale specifica dopo l'orgasmo presenta notevoli differenze individuali in rapporto

Digitized by Google

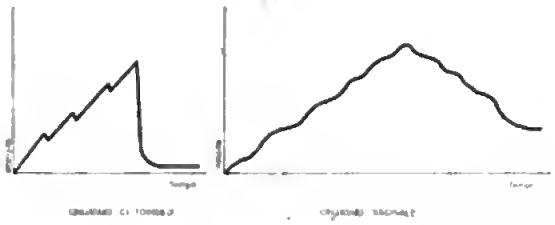


Fig. 1. Curva della voluttà nell'orgasmo femminile. (*Da Michel-Wolfromm*).

all'area erogena più fortemente stimolata o a più forte eccitabilità: da qui la distinzione, fatta da alcuni AA., di donne *vaginali* e donne *clitoridee*. Infatti, mentre nell'orgasmo clitorideo, dopo una cuspide di voluttà, si ha un repentino abbassamento, analogamente a quanto avviene nell'orgasmo maschile, nell'orgasmo vaginale l'acme è raggiunto dopo un'ascesa più lenta, le onde di voluttà sono più dolci e più vaste, la detumescenza più lunga. I due differenti aspetti dell'orgasmo femminile sono riportati nella fig. 1. La fase di decremento, mentre segna costantemente nell'uomo il termine dell'atto sessuale, nella donna, invece, può rappresentare una condizione agevolante l'insorgenza di un nuovo orgasmo, e ciò può ripetersi più volte, a seconda delle condizioni funzionali individuali e della durata dell'accoppiamento. Accade così che, in un rapporto sessuale, ad una sola eiaculazione maschile può corrispondere l'orgasmo femminile più volte ripetuto. Del pari, anche dopo la fase di detumescenza, la donna è in grado di ripetere il c. più prontamente dell'uomo.

Perché l'accoppiamento si effettui normalmente, senza ostacoli nè dolore, e possa conseguire il fine naturale della riproduzione, è necessaria tanto l'adeguata proporzione tra gli organi sessuali maschili e femminili, quanto il loro adatto rapporto nell'atto del c. Nella posizione abituale, a donna distesa sul dorso, con cosce moderatamente flesse sull'addome, il diametro pubococcigeo è disposto verticalmente e l'asse della vagina fa con l'orizzontale un angolo di 65°; tale angolo è, invece, di 72° a cosce fortemente flesse. In entrambi i casi l'ostio è comunque ben accessibile e diviene agevole la penetrazione profonda del pene fino a contatto con la *portio*. Il c. in gestazione (non oltre il VII mese) esige invece rapporti che non consentano la penetrazione completa del pene in vagina, quali si realizzano nel decubito laterale della coppia con *immissio a tergo*.

Bibliografia

Binet A., *La vie sexuelle de la femme*, 1946, Vigot, Paris.
Binet A., *L'amour et l'émotion chez la femme*, 1948, Vigot, Paris.
Brétéché (Nantes), *Variations typologiques du comportement sexuel*, XIII Congr. Franç. Gynéc., 1950, Expansion Scientifique Français, Paris.
Ellis A., Abarbanel A., *The Encyclopedia of Sexual Behavior*, 1961, Hawthorn Books, New York.
Kinsey A. C., Pomeroy W. B. *et al.*, *Sexual Behavior in the Human Female*, 1953, Saunders, Philadelphia.
Masters W. H., Johnson Virginia E., *Human Sexual Response*, 1966, Little, Brown, Boston.
McCary J. L., *Human Sexuality*, 1967, Van Nostrand, Princetown.
Michel-Wolfromm H. *et al.*, *L'inadaptation sexuelle de la femme*, in *Gynécologie psychosomatique*, 1963, Masson, Paris.
Palmer R., *Les conditions anatomiques, physiologiques et psychiques de l'eupareunie chez la femme*, XIII Congr. Franç. Gynec., 1950, Expansion Scientifique Français, Paris.

ESPEDITO MORACCI

COITO, LESIONI DA

F. *lèsions par coït*. - I. *copulation lesions*. - T. *Beischlaflästonen*. - S. *lesiones por coito*.

Nella donna

Sono le lesioni traumatiche interessanti la vulva e la vagina che si producono durante il coito. Se ne deve escludere la deflorazione (v.), lacerazione dell'imene che si produce di solito al primo amplesso e che si può considerare fisiologica; solo eccezionalmente essa richiede la cura del sanitario: quando, ad es., per un imene troppo spesso e carnoso, dà luogo ad emorragia notevole.

Le lesioni da coito vere e proprie si producono solo in condizioni speciali, e anche in donne già deflorate o che hanno già partorito. Possono verificarsi ematomi delle grandi labbra, lacerazioni tra le piccole e le grandi labbra, disinserzione completa dell'imene, lesioni dell'uretra e della clitoride, scollamento delle pareti vaginali per una falsa strada che si inizia a livello dell'imene, lacerazione dei fornici, specie il posteriore, e perfino fistole vescicovaginali o rettovaginali.

Se ne attribuisce comunemente la causa a sproporzione degli organi genitali dei coabitanti: eccessivo sviluppo del pene o ristrettezza anomala della vulva e della vagina. Ma tali condizioni sono rarissime, e altri sono i fattori determinanti più frequenti: la violenza da parte dell'uomo, la resistenza opposta dalla donna, i *movimenti bruschi anche in un coito consensuale* (importante questo per i riflessi medicolegali), le posizioni anormali in cui il coito può venire effettuato, le malformazioni dei genitali esterni, l'esistenza di cicatrici da precedenti parti o interventi operatori. I *sintomi* sono il *dolore*, in genere acuto, e l'*emorragia*, a volte tanto cospicua da essere seguita da segni di anemizzazione. La *diagnosi* è facile, purché si abbia presente la possibilità che si tratti di lesioni da aborto criminoso o da violenza carnale.

La *prognosi*, in genere buona, può essere riservata se la ferita si è estesa allo sfondato del Douglas, o ai parametri e se si è stabilito un processo infettivo (che può facilmente diffondersi, con pericolo di peritonite).

La *terapia* deve tendere ad arrestare l'emorragia e a riparare la ferita: perciò legare i vasi e riunire accuratamente i margini della lesione. Se il medico non ha la possibilità di procedere alla sua esatta riparazione sarà utile, come provvedimento d'urgenza, il tamponamento, seguito dal ricovero in ambiente idoneo.

V. anche: VAGINA; VULVA.

Nell'uomo

Le l. da c. ripetono un'etiopatogenesi identica o simile a quella che abbiamo ricordato sopra per la donna. Possono aversi ferite da taglio del glande, da peli; escoriazioni accompagnate talora da soffusioni emorragiche; lacerazioni del frenulo, specie in caso di frenulo corto, con conseguente emorragia che, aggravata dall'iperemia del momento, può rivelarsi notevole; edema del prepuzio; insorgenza di una parafimosi (v. FIMOSI E PARAFIMOSI); rottura dei corpi cavernosi con ematoma (e successiva cicatrizzazione con alterazione della curvatura del pene).

Sono lesioni che si osservano raramente, e le più comuni sono le lesioni traumatiche lievi, per le quali sono sufficienti una disinfezione con blandi antisettici ed emostatici per contatto. Solo nelle lesioni più gravi, di osservazione eccezionale (parafimosi, emorragia notevole da lacerazione del frenulo, etc.), si richiede d'urgenza l'intervento chirurgico.

V. anche: GENITALE MASCHILE APPARATO; PENE; SESSUALI REATI.

EMANUELE LAURICELLA

Digitized by Google

COLA

F. *noix de kola*. - I. *kola nuts*. - T. *Kolanüsse*. - S. *nueces de cola*.

Pianta appartenente alla famiglia delle Sterculiacee, spontanea in alcune zone tropicali dell'Africa (Sierra Leone, Guinea) e coltivata, oltre che in queste, anche in altre regioni del continente africano e nelle Indie. Se ne conoscono diverse specie: *Cola vera* Schum o *C. nitida* Chew; *C. acuminata* Schott e Endl., *C. verticillata* Stapf. Hanno interesse farmacologico i semi contenuti nel frutto di queste piante; essi costituiscono la droga che va sotto il nome di cola (*noci di c.*). I semi, lunghi 2,5-3,5 cm, larghi 2-2,5 cm, hanno forma ovoidale o irregolarmente triangolare. Freschi, hanno sapore astringente aromatico, che diventa amarognolo col disseccamento. Contengono amido (35-40%), sostanze proteiche, gomme, zuccheri, lipidi, sostanze tanniche, *caffeina* (1,5-2,5%), *teobromina* (0,02%).

La noce di c. fresca, ingerita, esplica azione stimolante sul S.N.C.: tale azione è transitoria ed è legata essenzialmente al contenuto di caffeina della droga. Tra gli indigeni dell'Africa è largamente diffuso l'uso di masticare la droga come voluttuario; essa ritarda la fatica, attenua per un certo tempo il senso di fame e di sete.

In terapia la c. non è più usata; essa entra tuttavia a far parte, sotto forma di estratto alcolico, tintura, o estratto fluido, di preparazioni ad azione tonica nervina, eupeptica e dissetante.

NICOLETTA TRAINA SABATUCCI

COLAGOGHI: V. COLERETICI E COLAGOGHI.

COLALEMIA

F. *cholalémie*. - I. *cholalemie*. - T. *Cholalämie*. - S. *colalemia*.

È la concentrazione dei sali biliari nel sangue. In condizioni normali si trovano valori assai bassi, compresi tra 1 e 6 mg/100 ml di siero, esprimenti la piccola quota di sali biliari che sfugge al circolo entero-epatico e passa nella circolazione generale (V. BILIARI ACIDI). Aumento della colalemia si osserva negli itteri epatici, soprattutto in quelli da ostruzione, accompagnato da aumento della eliminazione urinaria (V. COLALURIA). Nelle condizioni di grave compromissione della funzionalità epatica la c. risulta diminuita, fino ad annullarsi, in conseguenza della forte riduzione della biosintesi dei sali biliari da parte del fegato.

Il comportamento della c. dopo somministrazione endovenosa di una determinata quantità di sali biliari (0,5 g) permette di valutare la capacità di depurazione plasmatica (clearance) di questi composti ad opera del fegato: in condizioni normali i valori della c., dopo l'incremento iniziale, tornano a livelli di partenza entro 30 min dalla somministrazione e i sali biliari iniettati si eliminano per la massima parte con la bile entro 2-4 h, e in quantità pressoché trascurabile con le urine; in condizioni di funzionalità epatica compromessa, e soprattutto in caso di stasi biliare, il ritorno della c. ai valori di partenza è molto più lento e la dose di sali biliari somministrata viene eliminata quasi totalmente con le urine (*prova di tolleranza ai sali biliari*). V. BILE (II, 2223); BILIARI ACIDI (II, 2226); FEGATO E VIE BILIARI; ITTERO.

RED.

COLALURIA

F. *cholalurie*. - I. *cholaluria*. - T. *Cholalurie*. - S. *colaluria*.

S'indica con tale termine la comparsa di sali biliari nelle urine (V. BILE; BILIARI ACIDI).

L'eliminazione fisiologica di questi nelle urine è nulla, secondo Neuberg e Jacobson; variabile da 1,37 mg a 5,32 mg nelle 24 h, secondo Giordano e Levi. Una c. patologica si riscontra nell'ittero epatocellulare e soprattutto nell'ittero meccanico, dove può raggiungere la quantità di 1 g nelle 24 h (Chabrol). Essa segue, più o meno, il decorso della colalemia (v.) e, tranne rari casi (itteri dissociati), si accompagna costantemente all'eliminazione urinaria dei pigmenti biliari (*coluria* [v.]). In casi di alterazioni diffuse epatocellulari i suoi valori diminuiscono, fino ad annullarsi, nella grande epatargia. Tale reperto parla per una stretta dipendenza tra l'integrità del parenchima epatico e il comportamento dei sali biliari. Il solo dato della c. non è però sufficiente a rivelare una sindrome funzionale ben definita.

I metodi di ricerca della c. sono poco sicuri e passibili di errore. Quelli chimici urtano contro notevoli difficoltà, costituite principalmente dalla presenza nell'urina di derivati dell'indolo, che mascherano molte reazioni ritenute specifiche dei sali biliari. Tra i metodi chimici il più noto è quello proposto da Pettenkofer, modificato da Denigès: trattando l'urina con saccaroso e ac. solforico concentrato si produce, se la reazione è positiva, una colorazione rosso-violacea.

Più usata nella pratica corrente, per la rapidità e semplicità di esecuzione, è la reazione di Hay, fondata sulla proprietà che hanno i sali biliari di abbassare la tensione superficiale dei liquidi in cui si trovano disciolti: in un calice ad apertura larga contenente l'urina si lasciano cadere alcuni granelli di fiori di zolfo; la prova è positiva se nei primi 5 min lo zolfo va a fondo. È da rilevare, però, che tale reazione non è specifica.

La determinazione quantitativa nelle urine ha scarso valore clinico.

V. anche: FEGATO E VIE BILIARI; ITTERO; URINA.

PASQUALE NATALE

COLANGIOEPATITI: V. EPATITI E EPATOSI; ANGIOCOLITI (I, 2274).

COLANGIOGRAFIA

F. *cholangiographie*. - I. *cholangiography*. - T. *Cholangiographie*. - S. *colangiografia*.

Definizione

Con questo termine vengono indicate alcune metodiche di rappresentazione radiologica delle vie biliari duttali; qualora la colecisti non sia stata asportata si parla di colangiocolecistografia. Circa la terminologia si veda anche quanto si dice all'inizio della voce COLECISTOGRAFIA.

Generalità di tecnica

Si distinguono: 1) la *colangiografia discendente* o *endovenosa*, qualora il contrasto, introdotto nel circolo generale, pervenga nelle vie biliari attraverso l'emuntorio epatico; 2) la *c. retrograda*, qualora il contrasto venga fatto risalire nelle vie biliari mediante cateterismo della papilla di Vater durante fibroduodenoscopia; 3) la *c. percutanea* o *transparietoepatica*, qualora il contrasto pervenga nelle vie biliari per introduzione diretta attraverso i vari piani cutanei, muscolari e viscerali; 4) la *c. intraoperatoria*, qualora il contrasto venga introdotto nelle vie biliari a cielo aperto durante atto operatorio; 5) la *c. postoperatoria*, qualora il contrasto venga introdotto nelle vie biliari attraverso drenaggio postoperatorio.

Si deve ancora ricordare che contrasti gassosi od opachi possono penetrare o essere introdotti nelle vie biliari, realizzando quindi c. spontanee o artificiali, attraverso fistole biliocutanee, biliopolmonari, biliodigestive ed infine nelle incontinenze chirurgiche dello sfintere di Oddi o nelle anastomosi biliodigestive.

Digitized by Google

Fig. 1. Colangiocolecistografia discendente con Bilivistan® in soggetto normale. Visualizzazione contemporanea della colecisti e dei dotti biliari principali. *A*) Radiogramma standard; *B*) tomogramma.

Colangiografia discendente o endovenosa

Questa metodica si avvale dell'iniezione endovenosa di contrasti opachi esaiodati, cioè ad elevato contenuto iodico come la ioglicamide (N.R.: Bilivistan) o la iodipamide (N.R.: Biligrafin, Endocistobil, Intrabilix). Queste sostanze, pervenute nel sangue, si legano ad alcune frazioni proteiche del plasma e vengono in tal modo veicolate al fegato; nel soggetto normale il 90% ca. del contrasto viene trasportato al fegato mentre il 10% residuo viene eliminato attraverso l'emuntorio renale, sempre che l'iniezione endovenosa sia effettuata lentamente (non meno di 8-10 min), altrimenti aumenta l'aliquota di eliminazione renale. Nei bambini, o comunque quando l'iniezione endovenosa sia difficoltosa, può essere utilizzata la via intramuscolare, associando la ialuronidasi (Lurà). Una volta pervenuto nel fegato, il contrasto, attraverso la cellula epatica, viene riversato nei canalicoli biliari e passa successivamente nei dotti più grossi e infine nelle vie biliari extraepatiche che vengono in tal modo direttamente visualizzate grazie all'elevata opacità del contrasto; questo, nella colecisti, aumenta ulteriormente di tonalità a seguito del processo di concentrazione caratteristico della mucosa. La visualizzazione dei grossi dotti intra- e extraepatici si realizza nel giro di 2 h dall'iniezione; la colecisti si opacizza più lentamente raggiungendo il massimo dalla 4ª all'8ª h. L'indagine delle vie biliari extracolecistiche viene quindi espletata nelle prime ore dell'esame, e cioè in mattinata, mentre quella della colecisti viene espletata più tardivamente, cioè nel pomeriggio, e segue la procedura della colecistografia tradizionale.

I radiogrammi vengono eseguiti durante i vari tempi dell'eliminazione del contrasto, ad iniziare dal 20° min dall'iniezione; per lo studio della via biliare principale è indicata la tomografia, a strato spesso e possibilmente con movimento trasversale del tubo radiogeno.

L'esame deve essere sempre preceduto da un radiogramma diretto dell'ipocondrio destro, al fine di documentare immagini anomale, che la successiva iniezione del contrasto potrebbe mascherare; inoltre debbono essere state espletate le prove di sensibilità allo iodio poiché non sono eccezionali le manifestazioni, anche gravi, di intolleranza.

I tempi di esame possono essere ridotti mediante l'impiego di contrasti ad elevata concentrazione di eliminazione (ioglicamide) che permettono anche la contemporanea evidenziazione dei dotti e della colecisti (fig. 1).

La c. endovenosa può essere utilmente eseguita anche nel corso della colecistografia *per os*, poiché integra quest'ultima e allarga il territorio biliare radiologicamente esplorabile con tale metodica (metodo misto orale ed endovenoso).

Nei soggetti colecistectomizzati e con prove iodiche positive, può essere applicato il metodo della c. *per os* consistente nella somministrazione di alcune dosi di contrasto per colecistografia associate a polveri di oppio o a sciroppo di codeina. Lo spasmo dello sfintere di Oddi, indotto da questi farmaci, fa ristagnare nel coledoco la bile ricca di contrasto.

Nei casi di incontinenza spontanea o chirurgica dello

Fig. 2. C. discendente morfinica in soggetto colecistectomizzato. *A* e *B*) Tomogrammi su piani diversi. Buona evidenziazione dei grossi dotti intraepatici e della via biliare principale; risulta ben iniettato anche il moncone residuo del cistico.

Digitized by Google

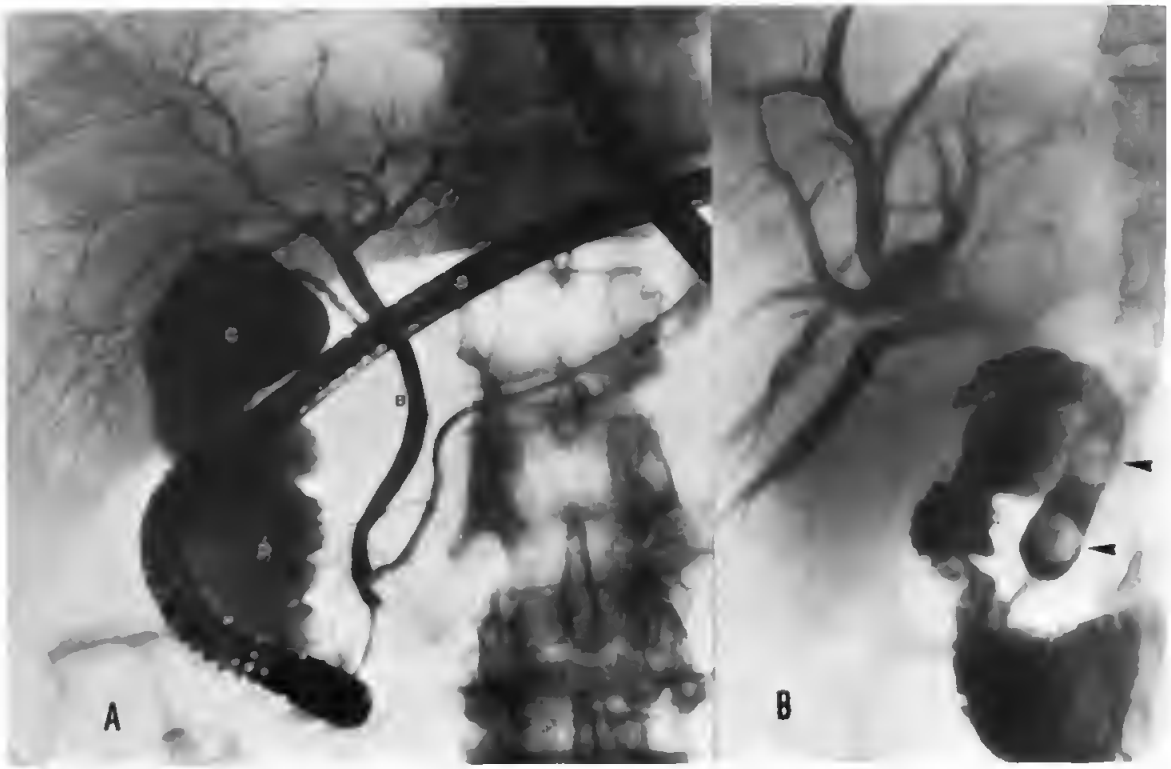


Fig. 3. *A*) Opacizzazione delle vie biliari e pancreatiche mediante iniezione trans-duodenoscopica del mezzo di contrasto. B: albero biliare; P: dotto pancreatico principale; C: colecisti; D: mezzo di contrasto refluito in duodeno; S: sonda fibroendoscopica (si noti il sottile catetere che fuoriesce dall'estremo distale della sonda ed incannula la papilla di Vater). *B*) C. retrograda (dopo estrazione del fibroendoscopio) con evidenziazione di due grossi calcoli coledocici (frecce) in soggetto con ittero da stasi. Si noti anche la discreta eclasia dell'albero biliare intraepatico.

sfintere di Oddi, nei casi di eliminazione lenta del contrasto, nei casi in cui sia necessaria una magnificazione della rappresentazione delle vie biliari, in particolare intraepatiche, o comunque in tutti i casi nei quali si ritenga utile indurre la contrazione spastica del tratto sfinterico del coledoco, è indicata la somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di 1 cg di cloridrato di morfina; questo determina uno spasmo dello sfintere di Oddi, più intenso di quello prodotto dall'oppio e dalla codeina sopra citati, con conseguente ristagno del contrasto nelle vie biliari a monte (fig. 2). L'impiego dello spasmo morfinico ha permesso la dimostrazione della patologia delle vie biliari intraepatiche, sconosciuta fino a qualche tempo fa alla radiologia (Caroli e Corcos). Lo spasmo morfinico è durevole (anche 7 o 8 h), e può essere parzialmente e temporaneamente interrotto solo dalla somministrazione di nitrito d'amile o di atropina; l'impiego di questi farmaci è assai utile nello studio della funzione dinamica del coledoco (fig. 8).

L'eliminazione dei contrasti attraverso l'emuntorio epatico, trova ostacolo insuperabile negli itteri, soprattutto meccanici, qualora questi superino il valore di 4 mg% di bilirubinemia pari ad una ritenzione di bromosulfonftaleina superiore al 25%, al 45° min. Per itteri ancora contenuti entro questi valori sono invece state proposte varie metodiche di *c. potenziata*. Varela Fuentes e coll. impiegano una fleboclisi di soluzione glicosata ipertonica al 30%, di 250 ml da iniettarsi in 20 min, nella quale vengono introdotti 20 U. I. di insulina, 1-2 dosi di contrasto, 5 mg di cloridrato di morfina. Sotgiu e coll. propongono l'impiego della morfina e della secretina, Bertolani e coll. impiegano l'ac. 1,4-dicaffeilchininico. I risultati di queste metodiche sono buoni anche se non costanti.

Ma nessuna metodica colangiografica endovenosa è realizzabile per valori di ittero superiori, per cui è necessario, ai fini dell'esplorazione preoperatoria delle vie biliari, ricorrere alla c. retrograda.

Colangiografia retrograda

Questa consiste nell'iniezione controcorrente di un contrasto idrosolubile attraverso sottile catetere introdotto nella papilla di Vater mediante un fibroendoscopio. Questa metodica si è affermata da qualche anno, cioè dopo l'avvento di endoscopi caratterizzati da grande flessibilità; tale peculiarità è connessa al fatto che, per la trasmissione delle immagini e dell'illuminazione del campo da esplorare, questi strumenti utilizzano fasci di fibre ottiche flessibili. Accanto all'iniezione delle vie biliari è frequente si ottenga anche quella delle vie pancreatiche (fig. 3, *A*).

Questa metodica trova precisa indicazione nello studio degli itteri di tipo meccanico (fig. 3, *B*). Qualora essa non possa venire espletata, ad es. per stenosi serrata della papilla, è indicata la c. percutanea.

Colangiografia percutaneo o transparietoepatica

Questa consiste nella puntura diretta, attraverso la parete addominale, del fegato fino a raggiungere un grosso dotto biliare intraepatico (Carter e Saypol, 1952). L'inie-

Digitized by Google

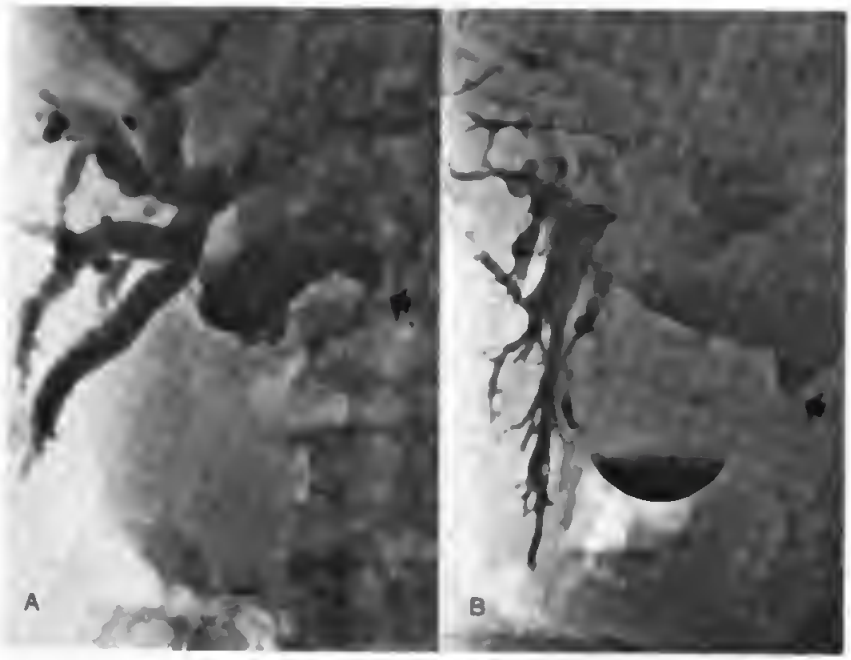


Fig. 4. C. transparietoepatica. *A* e *B*) Stesso soggetto in diverse proiezioni. Marcata dilatazione delle vie biliari da stenosi coledocica (frecce) per carcinoma della testa del pancreas.

zione del mezzo di contrasto viene eseguita sulla guida dei valori pressori endoluminali ottenuti mediante un comune manometro. Il contrasto iniettato, previa aspirazione di una equivalente quantità di bile, defluisce nella via biliare principale evidenziando la sede e le caratteristiche della stenosi (fig. 4).

Il procedimento è indicato negli itteri ostruttivi di natura non accertabile o quando risulti difficile la differenziazione con forme epatocellulari (Hess).

La metodica non è scevra di rischi, soprattutto negli itteri da stasi, rappresentati essenzialmente dal cole- e dall'emoperitoneo, per cui va eseguita qualora sia possibile intervenire chirurgicamente d'urgenza.

Se questa metodica non viene impiegata, per i rischi che comporta, e non può essere espletata la c. retrograda, non esistono altri procedimenti radiologici utili all'accertamento della pervietà delle vie biliari, per cui questi pazienti debbono essere sottoposti ad intervento chirurgico senza la dimostrazione della sede e della natura dell'ostruzione dell'epatocoledoco.

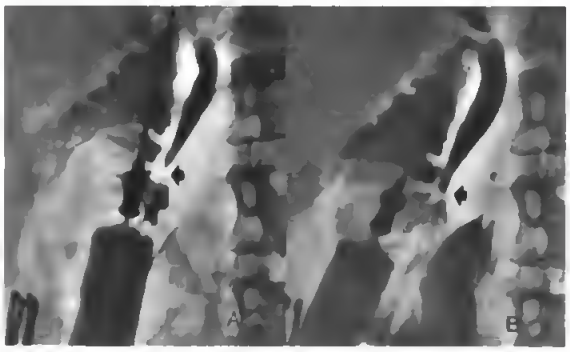


Fig. 5. C. intraoperatoria. *A*) Fase di chiusura dello sfintere di Oddi; *B*) fase di apertura (frecce).

Colangiografia intraoperatoria

La non facile esplorabilità obiettiva delle vie biliari durante l'atto chirurgico ha indotto i chirurghi a ricercare una metodica idonea all'accertamento della pervietà delle vie biliari, mediante l'impiego dell'indagine radiologica. Mirizzi (1931) realizzò per primo la c. intraoperatoria eseguendo radiogrammi durante l'iniezione di olio iodato nel coledoco. La mancata diffusibilità di questo contrasto nel liquido biliare imponeva però la necessità di eseguire numerosi radiogrammi, con conseguente dilungamento dell'indagine ed eccessiva irradiazione del paziente e degli operatori. L'impiego della scopia tradizionale non trovò realizzazione pratica. Caroli e Mallet-Guy successivamente associarono la manometria che guidava, a seconda dei valori pressori endocoledocici (più elevati in caso di stenosi), la ripresa dei vari radiogrammi. La non facile esecuzione della colangiomanometria, pur valida nei presupposti dottrinali, portò da un lato alla semplificazione del metodo, che presso molti AA. è attualmente ricondotto alla semplice c. eseguita con 3-4 radiogrammi in serie, dall'altro all'impiego di complesse attrezzature, rese nel contempo possibili dal progresso della tecnica radiologica, quale la registrazione contemporanea su nastro magnetico degli eventi colangiografici e dei corrispondenti valori pressori. Queste attrezzature, limitate solo a grandi centri di chirurgia biliare, per l'elevato costo, hanno orientato la maggior parte dei chirurghi verso la prima soluzione, cioè all'impiego di alcuni radiogrammi da eseguire durante l'iniezione del contrasto.

In questi casi il chirurgo introduce nel coledoco, o direttamente o attraverso il moncone del cistico, alcuni millilitri di contrasto opaco idrosolubile, mentre il radiologo esegue i relativi radiogrammi, cercando di cogliere le fasi di riempimento e di vuotamento del coledoco, corrispondenti alle fasi di chiusura e di apertura dell'Oddi (fig. 5); in tal modo, oltre che evidenziare dati morfologici (presenza di calcoli, di stenosi, etc.; fig. 6), si ottengono elementi funzionali sulla dinamica dello sfintere di Oddi. L'esame può essere completato dalle prove farmacodina-

Digitized by Google

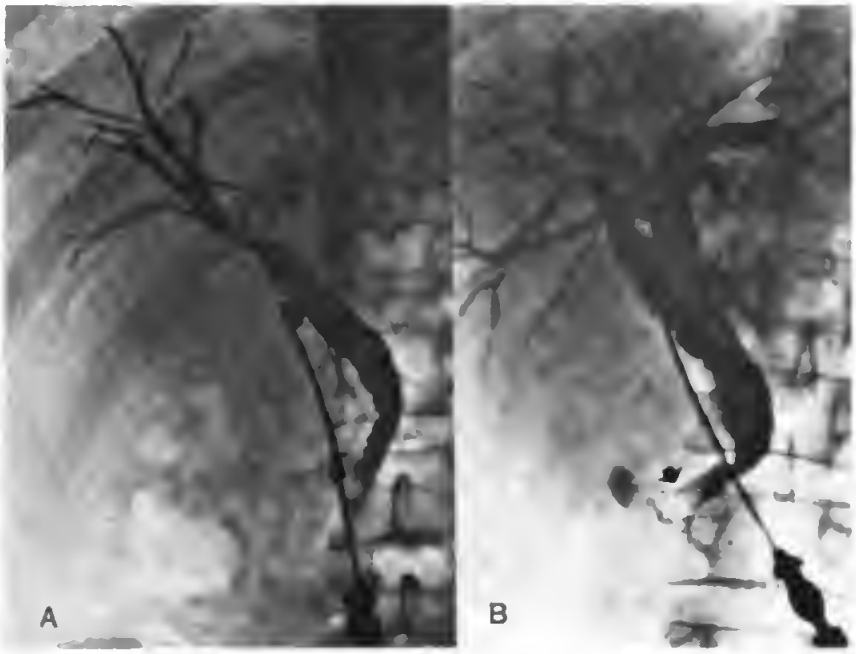


Fig. 6. C. intraoperatoria in calcolosi coledocica (frecce). *A*) Iniezione del mezzo di contrasto nel moncone del cistico. *B*) Iniezione del contrasto direttamente nella via biliare principale.

miche (v. sopra: *colangiografia discendente* e v. sotto: *colangiografia postoperatoria*).

Per facilitare il riconoscimento di calcoli è stato proposto anche l'uso di gas o di contrasti misti opachi e trasparenti.

Colangiografia postoperatoria

I progressi della chirurgia e dell'esplorazione radiologica delle vie biliari in sede pre- ed intraoperatoria hanno assai ridotto le indicazioni a porre, alla fine dell'intervento, un drenaggio che assicuri la fuoruscita all'esterno della bile in caso di persistente stenosi della via biliare principale. Questi drenaggi, di varia foggia, sono per lo più a forma di T con una derivazione all'esterno, una nell'epatico e un'altra nel coledoco o addirittura in duodeno attraverso la papilla di Vater (drenaggi di Kehr e di Cattell). Più raramente il drenaggio viene posto nella colecisti quasi sempre come atto chirurgico d'urgenza di tipo palliativo (fig. 7).

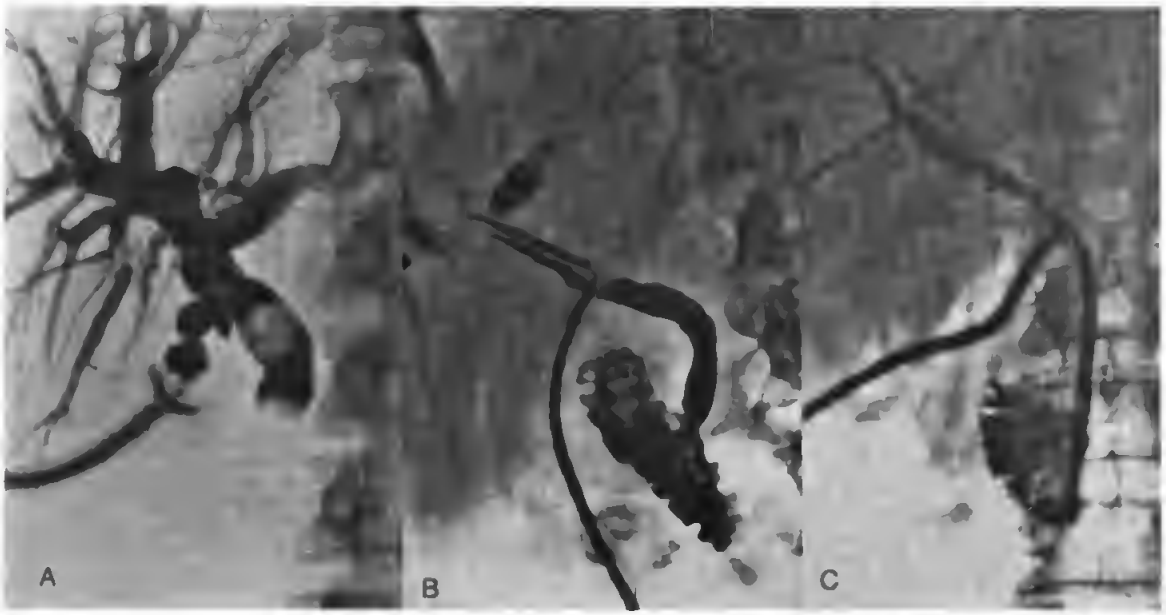


Fig. 7. C. postoperatoria. *A*) Drenaggio della colecisti in calcolosi della via biliare principale; *B*) drenaggio a T della via biliare principale; *C*) drenaggio a T della via biliare principale con estremo discendente in duodeno attraverso la papilla di Vater.

Digitized by Google

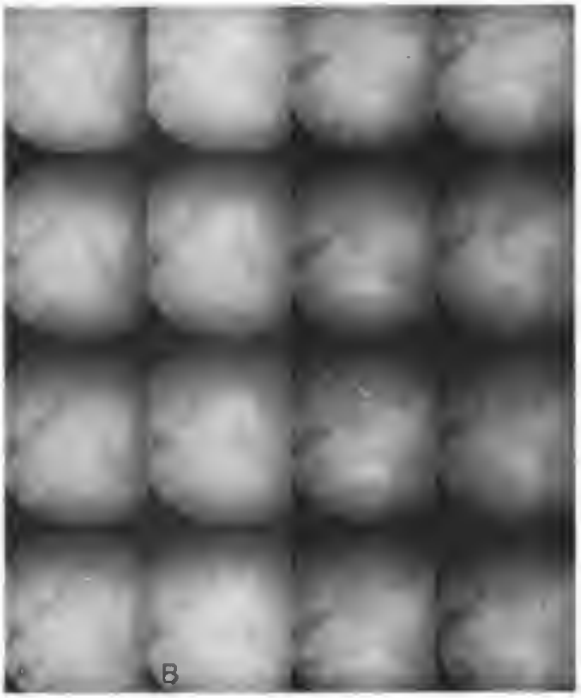


Fig. 8. Roentgencinematografia durante c. postoperatoria attraverso drenaggio della colecisti. *A*) Fasi di apertura dell'Oddi. *B*) Fasi di chiusura. *C*) Dopo iniezione endovenosa di morfina. *D*) Dopo somministrazione di nitrito d'amile. (Lettura dei fotogrammi per ogni singola colonna, dall'alto in basso).

Questi drenaggi permettono, a distanza di qualche giorno dall'intervento, di controllare la situazione della grande via biliare mediante l'introduzione di un contrasto e la ripresa di più radiogrammi. In questa ideale condizione per lo studio radiologico della pervietà dell'epatocoledoco e della funzione dello sfintere di Oddi vengono assai utilmente impiegate la roentgencinematografia e le prove farmacodinamiche ([fig. 8] v. sopra: *colangiografia discendente*).

Bibliografia

Bellucci M., *La colangiografia intraoperatoria*, 1958, Ermes.
Caroli J., Corcos V., *Maladies des voies biliaires intrahépatiques segmentaires*, 1964, Masson, Paris.
Carter R. F., Saypol G. M., *J.A.M.A.*, 1952, **148**, 253.
De Giuli G., Giannardi G., *Nunt. Radiol.*, 1954, **4**, 292.
Hess W., *Malattie delle vie biliari e del pancreas*, 1965, Piccin, Padova.
Kapandiy M., *Arch. Mal. App. Dig.*, 1954, **40**, 601.
Kazuei Ogoshi, Yoshio Nara, *Jap. J. Clin. Radiol.*, 1972, **77**, 455.
Lura A., *Lo studio radiologico delle vie biliari, XX Congr. Naz. SIRMN, Cagliari*, 1958, Il Resto del Carlino, Bologna.
Mirizzi P., *Colangiografia operatoria*, 1939, El Ateneo, Buenos Aires.
Royer M., *La colangiografia laparoscopica*, 1952, El Ateneo, Buenos Aires.
Romani S., *Chir. Triveneta*, 1966, **6**, 317.
Turano L., *Nunt. Radiol.*, 1953, **19**, 781.
Varela Fuentes B., Polero J., Rubino M. P., *Arch. Mal. App. Dig.*, 1957, **46**, 801.
Zaccone G., Mori A., *Biligrafia*, 1966, Minerva Medica, Torino.

SERGIO ROMANI E COSIMO DI MAGGIO

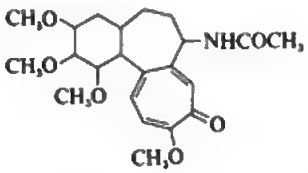
COLANGIOLITI: v. EPATITI E EPATOSI.

COLANGITI: v. ANGIOCOLITI (I, 2274); COLECISTITE.

COLCHICO E COLCHICINA

Sin.: zafferano dei prati; zafferano selvatico; zafferano bastardo; zafferanone; freddolino. - F. *colchique*. - I. *colchicum*. - T. *Herbstzeitlose*. - S. *colquico*; F. *colchicine*. - I. *colchicine*. - T. *Kolchizin*. - S. *colquicino*.

Il colchico (*Colchicum autumnale* L.) è una pianta perenne, appartenente alla famiglia delle Liliacee, molto comune nell'Europa temperata. Sebbene proprietà terapeutiche della pianta fossero conosciute fin dall'antichità, fu solo verso la metà del 1700 che iniziò il suo impiego nel trattamento della gotta. Il principio attivo, l'alcaloide colchicina, fu isolato nel 1820 da Pelletier e Caventou. In passato venivano impiegati in terapia i bulbi ed i semi della pianta; attualmente si utilizza unicamente la colchicina. L'alcaloide si presenta come una polvere giallo pallido, solubile in acqua nelle proporzioni di 1 : 25. La sua formula di struttura è stata stabilita da Wallace nel 1961.



Proprietà farmacologiche

Il meccanismo dell'azione antigottosa della colchicina è solamente in parte chiarito (Seegmiller e coll., 1963; Malawista, 1968). Il farmaco non è un analgesico; il suo potere antinfiammatorio è selettivo nei riguardi dell'attacco acuto di gotta, mentre non è di utilità in altre forme di artrite. La colchicina non influenza nè il livello ematico di ac. urico, nè la sua escrezione urinaria. L'attacco di gotta è dovuto al depositarsi di cristalli di urato monosodico nei tessuti articolari ed alla conseguente reazione infiammatoria, che consiste inizialmente in un'infiltrazione di granulociti con fagocitosi dei cristalli di urati. I tessuti sinoviali infiammati e i granulociti producono, inoltre, un'elevata quantità di ac. lattico; questo comporta un abbassamento locale del pH e favorisce un ulteriore depositarsi di ac. urico. La colchicina non interferisce nella precipitazione di ac. urico nei tessuti articolari, ma svolge la sua azione prevenendo le reazioni infiammatorie, ed in particolare l'infiltrazione di granulociti ed i processi di fagocitosi. Questo comporta anche una diminuita produzione di ac. lattico e, quindi, l'interruzione del circolo vizioso che sostiene l'attacco acuto di gotta.

La colchicina possiede anche un'azione antimitotica (Dustin, 1963). Sia *in vitro* che *in vivo* il farmaco inibisce la divisione cellulare; il processo di mitosi è arrestato in metafase per la mancata formazione dei fusi. Le proprietà antinfiammatorie ed antimitotiche della colchicina possono avere una base comune. Il farmaco, infatti, interferisce sia nella formazione dei fusi mitotici, sia nei sistemi fibrillari necessari per la mobilità di cellule come i granulociti. Questi sistemi fibrillari sono costituiti da microtubuli, di cui la colchicina causa la dissoluzione. La sostanza si lega ad una proteina, presente nei tessuti ricchi di sistemi fibrillari e che probabilmente costituisce l'unità fondamentale dei microtubuli. In tal modo la colchicina previene il riunirsi di più unità proteiche e la formazione dei microtubuli. Questo effetto può spiegare sia l'azione antigottosa sia quella antimitotica (Malawista, 1968).

Il farmaco possiede una serie di altre proprietà farmacologiche, quali un'azione depressiva sul centro respira-

Digitized by Google

torio, una stimolazione dei centri vasomotori, il potenziamento degli effetti dei depressivi centrali e dei simpaticomimetici, che hanno scarsa importanza nei riguardi del suo impiego terapeutico (Ferguson, 1952).

Il farmaco è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Il rene, il fegato e la milza contengono la maggior parte della colchicina assorbita, che è praticamente assente nel cuore, nei muscoli scheletrici e nel cervello. Il farmaco è in parte deacetilato dal fegato; non si conoscono gli altri metaboliti. La terza parte di una dose di colchicina è eliminata in 48 h attraverso il rene nell'uomo normale; nei soggetti che soffrono di gotta solo il 15% della dose si ritrova nelle urine. La maggior parte del farmaco è eliminata per via fecale (Wallace, 1961).

Impiego teropeutico ed effetti tossici

La colchicina rappresenta il rimedio elettivo per l'attacco acuto di gotta (v.). Il farmaco viene somministrato in compresse da 0,5 mg. La dose iniziale è di 1-2 compresse, seguite da 1 compressa ogni ora. La somministrazione è sospesa al cessare del dolore o alla comparsa di segni tossici. La quantità totale di farmaco richiesta per far cessare un attacco varia da 4 a 10 mg. La somministrazione di colchicina non va ripetuta prima che siano passati almeno 3 giorni, in modo da evitare fenomeni di accumulo. Il farmaco è impiegato anche nella prevenzione dell'attacco di gotta, durante i periodi intercritici asintomatici. In questo caso è somministrato a dosi giornaliere variabili da 0,5 a 2 mg. Nei soggetti gottosi la somministrazione di colchicina nei giorni precedenti un intervento chirurgico riduce notevolmente l'incidenza di attacchi acuti precipitati dall'operazione (Seegmiller e Grayzel, 1960; Yü e Gutman, 1961).

Gli effetti tossici della colchicina sono in genere conseguenza di un superdosaggio terapeutico. Nell'intossicazione acuta, i primi sintomi insorgono dopo alcune ore e sono riferibili ad una irritazione del tratto gastrointestinale. Compaiono dolori addominali, nausea, vomito ed intensa diarrea. Seguono un interessamento renale, con ematuria e oliguria, e, successivamente, una paralisi ascendente del S.N.C. La morte, dovuta ad arresto respiratorio, avviene entro 1-2 giorni. Il trattamento consiste principalmente nella prevenzione dello shock circolatorio per la perdita di liquidi. La somministrazione cronica di colchicina può portare a leucopenia, anemia aplastica, miopatia e depilazione.

Bibliografia

Dustin P., *Pharmacol. Rev.*, 1963, **15**, 449.
Ferguson F. C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1952, **106**, 261.
Malawista S. E., *Arthritis Rheum.*, 1968, **11**, 191.
Seegmiller J. E., Grayzel A. I., *J. A. M. A.*, 1960, **173**, 1076.
Seegmiller J. E., Lester L., Howell R. R., *New Eng. J. Med.*, 1963, **268**, 712.
Wallace S. L., *Amer. J. Med.*, 1961, **30**, 439.
Yü T'sai-Fan, Gutman A. B., *Ann. Intern. Med.*, 1961, **55**, 179.

VINCENZO FLORIO

COLECISTITE

F. *cholècystite*. - I. *cholecystitis*. - T. *Cholezystitis*. - S. *colecistitis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 338). - **Colecistite acuta** (col. 338): *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Evoluzione e complicanze*. - *Diagnosi diretta e differenziale*. - *Terapia*. - *Prognosi*. - **Colecistite cronica** (col. 345): *Premesse*. - *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Evoluzione e complicanze*. - *Diagnosi diretta e differenziale*. - *Terapia*. - *Prognosi*.

Definizione

Per colecistite si intende un processo flogistico acuto o cronico a carico della vescichetta biliare.

Colecistite acuta

Etiopatogenesi

È opinione oggi generalmente accetta che la c. acuta sia conseguenza abituale di un ostacolo al vuotamento della cistifellea e che tale ostacolo sia rappresentato nel 90-95% ca. dei casi da un calcolo incuneato a livello dell'infundibulo (v. COLELITIASI). Il restante 5-10% dei casi è costituito dalle cosiddette *c. olitiasiche*, gruppo eterogeneo di evenienze anatomocliniche che comprende tanto le forme in cui la flogosi è conseguenza di un ostacolo meccanico non calcolotico, quanto quelle in cui non è dimostrabile un ostacolo al deflusso biliare.

Per maggiore chiarezza sarebbe pertanto più opportuno distinguere le c. in 3 forme: 1) *c. litiosiche*; 2) *c. da ostacolo meccanico non calcolotico*; 3) *c. apparentemente primitive* (*senza dimostrabile ostacolo meccanico*).

Tra le cause di ostruzione non calcolotica sono state descritte: un'angolatura, una torsione o una malformazione del cistico; una compressione esogena da vaso anomalo o da linfonodo ingrossato; una stenosi infiammatoria del cistico (cisticite cronica); una neoplasia benigna o maligna, intra- o extraluminale; una retrazione da flogosi periulcerosa; un addensamento della bile o un agglomerato di fango biliare a livello del cistico; un coagulo ematico (emobilia).

Sebbene la genesi ostruttiva (litiasica o non) intervenga dunque nella stragrande maggioranza dei casi di c. acuta, esiste la possibilità di una flogosi colecistica senza calcoli e senza dimostrabile ostacolo. In questo gruppo di evenienze, erroneamente sopravvalutate in passato, figurano le c. acute da germi patogeni, la c. da giardia, la c. allergica, la c. postoperatoria, le c. da agenti chimici, le c. da reflusso pancreatico. Una *c. acuta batterica* è stata descritta in corso di febbre tifoide, di salmonellosi, di tbc, di polmonite e in numerose altre malattie infettive a carattere setticemico. È nota a tutti l'importanza preminente attribuita in passato alla c. tifosa, evenienza oggi concordemente ritenuta rara o addirittura eccezionale dopo l'avvento della terapia antibiotica. Il fatto che le colture della bile o del contenuto duodenale siano non di rado positive durante o dopo un'infezione tifosa non autorizza ad affermare l'esistenza di una c. tifosa specifica. Non meno controverso, seppur meno significativo sul piano pratico, è il problema della *c. da giardia*, in quanto la presenza, a volte dimostrabile, di questo parassita nel succo duodenale o addirittura nella mucosa delle vie biliari è anch'essa criterio inadeguato a comprovare un'infiammazione colecistica protozoaria a carattere specifico. La possibilità di una *c. allergica*, suffragata da interessanti osservazioni sperimentali, deve essere ritenuta valida anche in patologia umana, pur essendone ardua la documentazione anatomica in quanto si tratta per lo più di manifestazione transitoria, completamente reversibile, di eccezionale riscontro e non dimostrabile in modo tassativo. Molto maggior interesse meritano invece, anche sul piano pratico, i casi della cosiddetta *c. postoperataria*, caratterizzati dalla brusca insorgenza della flogosi colecistica nei giorni successivi ad un intervento chirurgico praticato per le più diverse condizioni morbose. La stessa molteplicità dei fattori invocati per interpretare questa singolare evenienza (infezioni batteriche, stress emotivi, discinesie da anestetici, decubito protratto a letto, ripresa dell'alimentazione dopo digiuno, etc.) sta a dimostrare quanto sia oscura la genesi del processo. L'esistenza di una forma

Digitized by Google

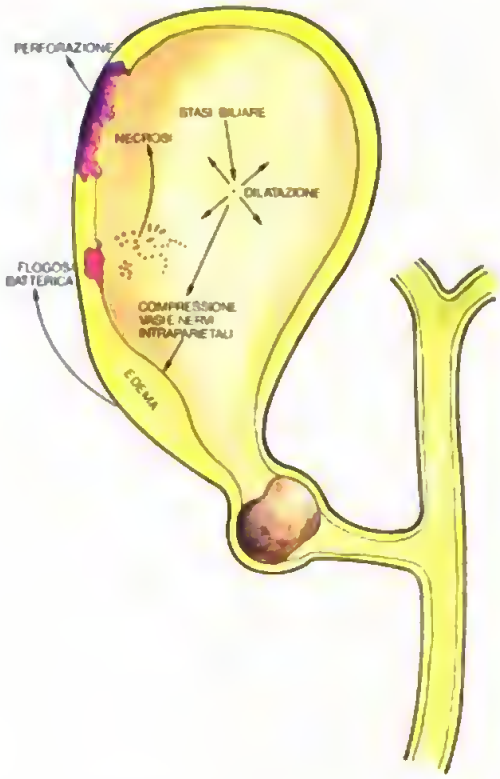


Fig. 1. Patogenesi della c. acuta calcolosa e delle sue complicanze.

pura di *c. da agenti chimici* non è stata mai documentata con sicurezza in patologia umana, sebbene la bile ristagnante nella colecisti, e in particolare l'aumento della concentrazione dei sali biliari in essa contenuti, sembri esplicare un'azione tossico-irritativa sulle pareti della cistifellea. È pertanto probabile che un fattore «chimico» concorra a volte nella patogenesi della c. acuta. La *c. da reflusso pancreatico* è attribuita all'azione flogogena degli enzimi pancreatici, occasionalmente refluiti lungo le vie biliari e attivati ad opera della bile. In favore di questa ipotesi (anch'essa difficile ad essere documentata nell'uomo) viene invocata l'insorgenza di lesioni necrotico-gangrenose della parete colecistica in seguito a introduzione di succo pancreatico nel lume del viscere in animali da esperimento.

Per quanto molteplici siano le condizioni in cui può istituirsi una c. acuta senza calcoli e senza ristagno, non dobbiamo però dimenticare la rarità percentuale di tale evenienza, tenendo presente invece l'assoluta priorità del momento calcolotico ostruttivo. L'ostruzione infatti determina stasi biliare nel lume colecistico e conseguente dilatazione e aumento del peso della cistifellea, compressione dei nervi, dei vasi sanguigni e dei linfatici parietali. La stasi venosa favorisce a sua volta l'edema della parete, mentre l'aumento del peso della cistifellea può provocarne l'angolazione così da ostacolare ulteriormente il deflusso del sangue e della bile. Questo susseguirsi e concatenarsi di azioni lesive favorisce l'instaurarsi di una flogosi batterica, che può evolvere fino a necrosi e perforazione parietale (fig. 1). A questa interpretazione etiopatogenetica si oppone tuttavia il fatto che in 1/4 ca. dei casi di c. acuta le colture batteriche, allestite con ogni possibile accorgimento, rimangono sterili per germi aerobi ed anaerobi. Sembra pertanto probabile l'esistenza di c. acute a genesi non infettiva.

La c. acuta prevale nettamente nel sesso femminile e nell'età adulta. A spiegazione di tale maggior frequenza vengono invocate soprattutto le pregresse gravidanze, concordemente considerate fattore predisponente della litiasi biliare. L'intimo meccanismo dei rapporti tra gravidanza e calcolosi non è tuttavia bene noto e viene per lo più ipotizzato in un concorso di momenti meccanici (ostacolato deflusso biliare) e metabolici (discolia).

Anatomia patologica

Vengono classicamente descritte forme catarrali, congestizie, emorragiche, ulcerose, purulente, flemmonose, necrotiche, gangrenose della c. acuta.

Fig. 2. C. acuta purulenta. Si noti sul lato destro del preparato la disepitelizzazione della mucosa e l'abbondante infiltrazione flogistica che arriva a nascondere la struttura della parete. (*Osservazione Ascenzi*).

Digitized by Google

In realtà esiste una estesa gamma di lesioni che si possono variamente associare, dando origine a quadri anatomoclinici variabilissimi per aspetto morfologico, per sintomatologia, gravità e complicanze.

Le lesioni elementari sono rappresentate dall'edema, dalla congestione, dall'infiltrazione cellulare, dall'ulcerazione, dalla suppurazione, dalla necrosi, dalla gangrena.

Nelle forme iniziali la colecisti è per lo più aumentata di volume; la parete appare a volte assottigliata, altre volte ispessita; la mucosa è sede di edema e di congestione; l'infiltrazione polimorfonucleare interessa gli strati parietali in varia misura (fig. 2); i vasi della sierosa sono iniettati. In uno stadio ulteriore tutte queste lesioni si accentuano, l'una o l'altra assumendo carattere prevalente; possono comparire microulcerazioni della mucosa; essudati fibrinosi o fibrinopurulenti si depongono sulla faccia esterna della sierosa; più rara è la comparsa di una emorragia franca nel lume colecistico (c. emorragica). Ispessimenti parietali e aderenze si rinvengono indipendentemente dal tipo e dal grado della lesione, nei casi di flogosi acuta ricorrente. Nelle forme più gravi sono presenti chiazze di necrosi o di gangrena, circoscritte o estese, uniche, multiple o confluenti. L'incidenza di questo tipo di lesioni sembra nettamente diminuita grazie ai progressi della terapia e alla maggiore precocità degli interventi chirurgici.

La necrosi conferisce alla colecisti, variamente distesa o ispessita, un colore nero-rossastro o verdastro o rosso-bluastro. La distensione con assottigliamento della parete favorisce la perforazione, mentre tale pericolo è meno incombente quando la parete è fibrotica o ispessita, sia per precedenti insulti, sia per il carattere della flogosi in atto. Il contenuto del lume è, da caso a caso, torbido, icoroso, francamente purulento, cruoroso-purulento, a volte fetido, raramente gassoso. Una flogosi suppurativa può colpire diffusamente la superficie interna della colecisti oppure presentarsi sotto forma ascessuale o microascessuale, localizzata inizialmente ai seni di Rokitansky-Aschoff; la necrosi e la suppurazione si diffondono a volte per contiguità ad una zona circoscritta di parenchima epatico. Una reazione flogistica peritoneale, circoscritta o diffusa, può verificarsi anche in assenza di perforazione; dal momento in cui si è instaurata la deiscenza, unica evenienza possibile è la peritonite diffusa o saccata, sierofibrinosa, purulenta o biliare. Quasi costante, specie nelle forme gravi, la tumefazione linfoghiandolare regionale (linfonodo cistico, linfonodi ilari e pericoledocici). Frequente il diffondersi, in vario grado, della flogosi ai grandi dotti biliari (cistico, epatico, coledoco); non rara l'eventualità di un ostacolo per lo più parziale al deflusso della bile, dovuto sia a compressione da parte di una colecisti voluminosa sulla via biliare principale, sia ad ostruzione per edema, spasmo, congestione, presenza di materiali flogistici endoluminali.

Calcoli o sabbia o fango biliare sono presenti, come si è detto, nella grandissima maggioranza (90-95%) dei casi di c. acuta, non raro essendo il reperto di un calcolo ostruente a livello dell'infundibolo cistico o nel lume stesso del cistico. Il riscontro di una calcolosi coledocica è stato descritto con frequenza varia (in media nel 10% ca. dei casi). Più rara la coesistenza di una pancreatite, diffusa o cefalica.

Una lesione di raro riscontro è la *c. enfisematosa* o *gassosa* acuta o *pneumocolecistite*, dovuta allo sviluppo di germi producenti gas in una colecisti ostruita a livello infundibolare per calcolo incuneato o, più raramente, per ostacolo di altra natura (tumori, angolazioni, aderenze, compressioni esogene). In questi casi è frequente la presenza di lesioni ischemiche o gangrenose della parete vescicolare. La pneumocolecistite sembra più frequente nel sesso maschile e nell'età avanzata ed è favorita da un coesistente diabete. La presenza di gas nel lume o nello spessore della parete della colecisti dà origine a reperti radiologici a volte di non facile interpretazione, altre volte tali da consentire l'esatta diagnosi di questa rara evenienza.

Sintomatologia

Sintomi caratteristici della c. acuta sono il dolore, la febbre e il vomito.

Il *dolore* ha inizio per lo più all'epigastrio e si diffonde verso destra, all'ipocondrio, al fianco, alla base toracica, alla radice della spalla. Non eccezionale, specie nei casi di concomitante flogosi pancreatica, è l'irradiazione del dolore verso sinistra, rispettivamente all'ipocondrio, alla regione lombare, alla base toracica di tale lato. L'intensità del dolore è molto varia; modico o violento, a volte accessionale e parossistico con i caratteri della colica biliare. Frequente è il reperto palpatorio di una aumentata resistenza profonda in sede colecistica; più rara la comparsa di una vera difesa muscolare, pressoché patognomonica di reazione flogistica della sierosa.

La *febbre*, notevolmente mutevole per intensità, durata e decorso, è per lo più elevata, con brivido e brusca ascesa, non di rado remittente.

La *nausea e/o il vomito* sono quasi costanti; il vomito è costituito da residui alimentari di sapore acido o amaro o da materiale liquido, spesso biliare.

Numerosi altri sintomi, non costanti né patognomonici, concorrono a caratterizzare il quadro della c. acuta. Un moderato aumento di volume del fegato, con margine dolente, è di riscontro piuttosto frequente. La palpabilità di una massa in sede colecistica, dovuta alla distensione del viscere (e in minor misura alla flogosi omentale e pericolecistica) si riscontra nel 30-50% ca. dei casi. L'ittero (o subittero) con carattere ostruttivo sottoepatico, osservabile nel 20% ca. dei casi, depone per l'esistenza di una compressione esogena da parte della colecisti distesa sulla via biliare principale, o di un edema flogistico del coledoco, o di un ostacolo meccanico per calcolo incuneato nel coledoco. La leucocitosi neutrofila, quasi costante, può raggiungere valori piuttosto elevati (15-20.000) nelle forme suppurative. La VES è costantemente aumentata e fornisce, col suo normalizzarsi, un attendibile criterio di regressione della flogosi. L'alvo è di norma stitico; non rara, nei casi intensamente dolorosi, la transitoria comparsa di un ileo paralitico. Le urine

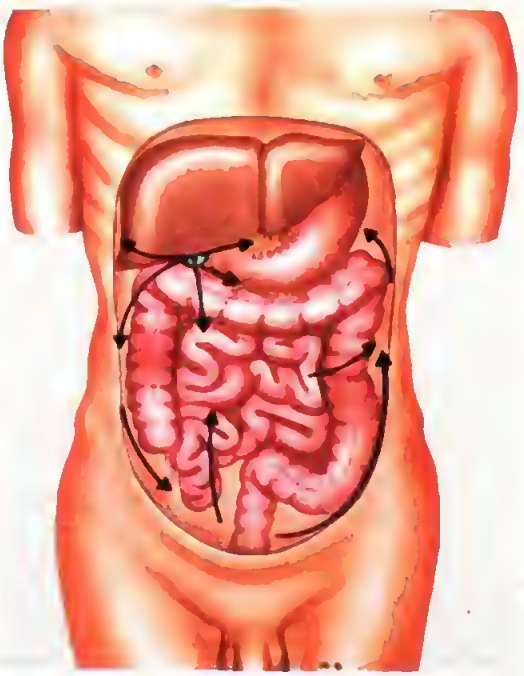


Fig. 3. Perforazione della colecisti. Le frecce indicano le vie di diffusione del processo peritonitico.

Digitized by Google

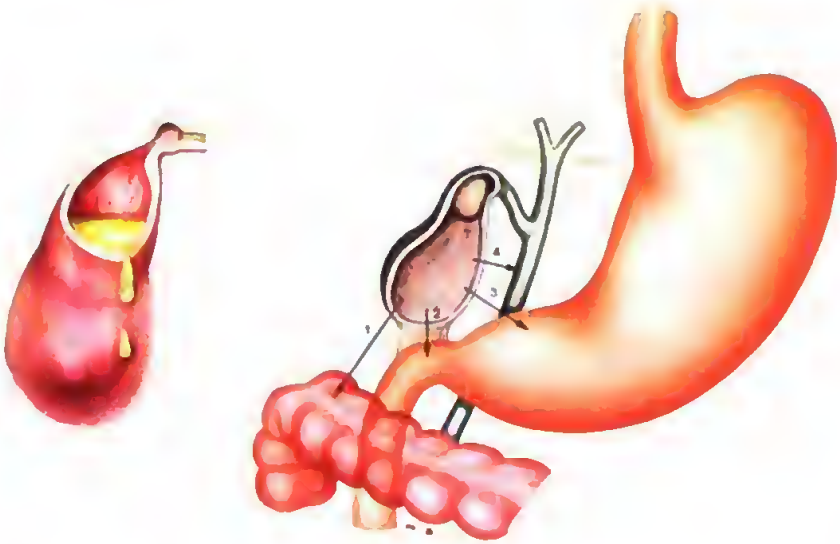


Fig. 4 (a sinistra). Empiema della colecisti.

Fig. 5. I vari tipi di fistole biliari interne. 1) Fistola colecistocolica. 2) Fistola colecistoduodenale. 3) Fistola colecistogastrica. 4) Fistola colecistocoledocica.

sono per lo più scarse, ipercromiche, con frequente presenza di urobilina e/o pigmenti biliari.

Evoluzione e complicanze

L'evoluzione è molto variabile a seconda dei caratteri anatomici della flogosi. Le forme catarrali e congestizie sono per lo più rapidamente reversibili. Lesioni più gravi possono presentare un decorso protratto, con febbre tenace e notevole compromissione dello stato generale. Le lesioni necrotico-suppurativo-gangrenose si accompagnano per lo più ad un quadro clinico di spiccata gravità fin dall'inizio: in questi malati l'indicazione chirurgica è tassativa ed urgente.

Tra le complicanze dobbiamo ricordare l'empiema della colecisti (fig. 4) (osservabile nel 20% ca. dei casi), le fistole interne (fig. 5) (stomaco, duodeno, colon) ed eccezionalmente esterne, le colangiti ascendenti, l'ascesso epatico, la torsione della colecisti, la perforazione (5-10%; fig. 3) in peritoneo libero oppure saccata, la coledocooddite, gli ascessi subfrenici o sottoepatici, l'emo- o il coleperitoneo (quest'ultimo eccezionalmente descritto anche in assenza di perforazione), la pancreatite acuta.

Diagnosi diretta e differenziale

La *diagnosi diretta* è facile nei casi a sintomatologia tipica e nei soggetti in cui era nota la preesistenza di una litiasi biliare, tanto più ove si tratti di donne di peso corporeo superiore alla media, con pregresse gravidanze plurime.

La *diagnosi differenziale* va posta abitualmente nei confronti dell'appendicite acuta, dell'ulcera duodenale complicata, della nefrolitiasi, della pancreatite acuta, dell'occlusione coronarica, della sindrome di Bornholm, della pleurite diaframmatica, dell'ascesso epatico, dell'ostruzione mesenterica, della virusepatite acuta, della cisti da echinococco suppurata, della pileflebite. Particolari difficoltà si incontrano per la differenziazione dalla appendicite acuta sottoepatica, dalla pancreatite acuta, dalla perforazione ulcerosa e dalla occlusione coronarica.

Nella pancreatite il paziente assume per lo più un atteggiamento in flessione del tronco; il dolore è più violento e si irradia verso sinistra; più rara la febbre; più spiccato il collasso.

Nella perforazione ulcerosa la febbre è assente; il dolore ha inizio brusco ed è di estrema violenza; la difesa addominale è precoce.

Nell'occlusione coronarica possono essere presenti la febbre, la leucocitosi, il vomito, il dolore all'epigastrio e all'ipocondrio sinistro, l'urobilinuria; ma il dolore ha in genere un carattere più angoscioso e tende ad irradiarsi verso le braccia o verso il collo. Malgrado le perplessità iniziali il decorso porta per lo più ad una chiarificazione diagnostica e l'ECG assume significato determinante.

Dati di laboratorio utilizzabili per la diagnosi di c. acuta sono la conta dei globuli bianchi, la formula leucocitaria, la VES, l'esame di urina, la bilirubinemia frazionata, l'amilasemia e la lipasemia. I globuli bianchi sono modicamente aumentati, non superando in genere i 10.000 per cm^3; ogniqualvolta si riscontri leucocitosi oltre i 15-20.000 deve essere sospettata l'esistenza di complicanze e deve esser presa in considerazione l'eventualità di un'urgenza chirurgica. Analogo significato spetta al comportamento della VES. L'aumento del tasso degli enzimi pancreatici nel sangue e nelle urine, pur non essendo patognomonico di una compromissione pancreatica, ne giustifica il sospetto, a condizione che si tratti di alterazioni significative. Le turbe dei test di funzionalità epatica non hanno utilità pratica nella diagnosi di c. acuta. Il riscontro di cristalli di colesterina nelle feci o nel contenuto duodenale depone in senso generico per l'esistenza di una calcolosi biliare.

L'esame radiografico diretto della regione epatica può far sospettare la presenza di calcoli opachi in sede presumibilmente colecistica o cistica o coledocica; può mettere in evidenza una calcificazione a mantello della colecisti; può rivelare la presenza di gas (intraparietale o endoluminale) nella c. enfisematosa; può infine visualizzare una cistifellea uniformemente opacizzata nei casi in cui la bile diviene radiopaca per precipitazione di sali di calcio (ciò si verifica occasionalmente in casi di stasi biliare per ostruzione totale a livello infundibolo-cistico ad opera di un calcolo incuneato).

La colecistografia orale è sconsigliata in corso di c. acuta, sia per la frequente presenza di vomito in questi malati, sia per la facilità con cui può determinare un aggravamento della sintomatologia gastroenterica già in atto.

Digitized by Google

La colecistocolangiografia intravenosa può invece essere praticata nei casi non gravi, quando esistano perplessità diagnostiche. In tali evenienze il riscontro di una colecisti normalmente opacizzata porterà ad escludere una c. acuta, così come una normale morfologia del coledoco distale deporrà contro l'ipotesi di una sofferenza cefalopancreatica e oddiana.

Terapia

Alla luce delle moderne conoscenze la terapia della c. acuta è da considerare di pertinenza chirurgica, in quanto se la calcolosi della colecisti già di per sé rappresenta un'indicazione all'intervento operatorio, a maggior ragione questo è da ritenersi necessario quando la calcolosi è complicata da un processo flogistico.

Il problema pratico è la scelta del momento in cui operare: a questo proposito i pareri sono divisi tra i fautori dell'intervento immediato, i fautori dell'intervento dilazionato ed i fautori di un'indicazione individualizzata. Quest'ultima linea di condotta è la più razionale. A parte i rari casi di c. acuta alitiasica suscettibili di *restitutio ad integrum*, e a parte quelli in cui esistono condizioni generali tali da interdire ogni atto operatorio, conviene ricoverare d'urgenza ogni caso di c. acuta, onde sorvegliarne strettamente il decorso. Nei casi di sospetta perforazione in atto, in quelli in cui sia evidente una reazione peritoneale o quando lo stato settico appaia allarmante fin dall'inizio si deve intervenire senza indugio. Nelle forme gangrenose solo un intervento precoce può salvare la vita. Negli altri casi il paziente sarà tenuto a letto, a digiuno, sotto aspirazione gastrica continua, con infusioni idrosaline e glicosate e con trattamento antibiotico a dosi piene, preferendosi antibiotici a largo spettro. Quando la febbre e la leucocitosi regrediscono entro 24-36 h è consigliabile insistere nella cura medica fino a completa risoluzione. Quando invece questi stessi parametri tendano a peggiorare occorre intervenire sollecitamente. In caso di miglioramento con successiva ricaduta è opportuno affidare il paziente al chirurgo senza ulteriori dilazioni. Quando infine l'episodio di flogosi acuta è completamente regredito occorre insistere col malato affinché la decisione operatoria non venga dilazionata, essendo imprevedibili il momento ed i caratteri di una ricorrenza flogistica.

I provvedimenti di cura medica atti a superare l'episodio infiammatorio acuto saranno ovviamente integrati dalla somministrazione di antidolorifici e antispastici, evitando quei farmaci, quali la morfina, che provocano spasmo a livello oddiano. Il ritorno ad una dieta mista sarà effettuato per gradi, appena superata la fase di acuzie iniziale.

Prognosi

La mortalità per c. acuta oscilla tra l'1 e il 10% secondo i vari AA. Essa è condizionata dalla correttezza e dalla tempestività dell'intervento chirurgico e dalle condizioni generali dell'infermo.

Elementi favorevoli della prognosi sono l'età non avanzata (al di sotto dei 60 anni), l'assenza di obesità, di diabete, di affezioni cardiovascolari. Presupposti di un successo chirurgico sono la precocità dell'intervento e la corretta preparazione del malato all'atto operatorio.

Colecistite cronica

Premesse

Poche malattie hanno prospettato una problematica clinica altrettanto controversa e mutevole come la c. cronica. Fino a pochi anni or sono, venivano infatti comprese sotto questo nome molteplici condizioni morbose alle quali mancava ogni denominatore comune patogenetico, anatomico o terapeutico. La c. cronica alitiasica, la c. cronica calcolosa, la colecisti a fragola, l'adenomiomatosi della cistifellea, le parassitosi delle vie biliari, nonché numerosissime sindromi dispeptico-dolorose prive di dimostrabile organicità erano etichettate come c. croniche e curate secondo gli stessi canoni. Tale errore d'impostazione diagnostica è stato causa frequente di interventi chirurgici inutili o addirittura dannosi ed ha contribuito ad ingrossare le file della « sindrome postcolecistectomica ».

Premessa indispensabile alla chiarificazione dell'argomento è pertanto una sistematizzazione di questa patologia in nosografismi ben definiti, nonchè una rigorosa delimitazione del concetto di c. cronica.

Per c. cronica si deve intendere un processo d'infiammazione cronica della cistifellea, caratterizzata da lesioni flogisticonecrotiche della mucosa e da fibrosi della parete. L'affezione ha per lo più inizio e andamento insidiosi e solo a volte rappresenta l'esito di una c. acuta, potendo in tal caso evolvere con episodi di ricorrente acuzie.

Etiopatogenesi

Nella enorme maggioranza dei casi la c. cronica è conseguenza di una calcolosi colecistica o almeno è ad essa associata. La frequenza con cui coesistono calcoli e flogosi cronica è tale che alcuni AA. hanno addirittura posto il quesito se esista una c. cronica senza litiasi ed hanno interpretato i casi di c. cronica senza calcoli come « colecisti disabitate » per migrazione calcolotica.

È criterio oggi dominante che si debbano stralciare dal capitolo delle c. croniche i casi di colesterosi (colecisti a fragola) e di adenomiomatosi della cistifellea inquadrandoli in quello delle *colecistopatie alitiasiche*, di cui faranno parte anche le discinesie biliari, le parassitosi della cistifellea, la sindrome del dotto cistico e le colecistosi in genere.

Rimangono quindi, come costituenti del capitolo delle c. croniche, solo le *c. croniche litiasiche* (forma frequente) e le *c. croniche olitiasiche* (forma rara), cioè quei casi in cui l'anatomia patologica dimostra l'esistenza di una tipica flogosi cronica della parete colecistica.

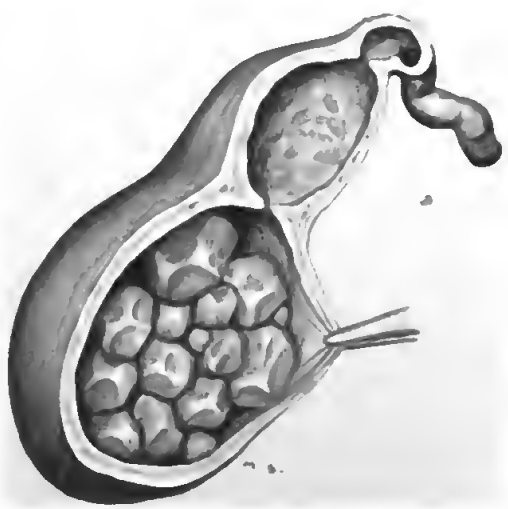


Fig. 6. C. cronica litiasica. Si osservi l'aumentato spessore della parete.

Digitized by Google

Nel meccanismo della c. cronica litiasica (fig. 6) concorrono, intervenendo in tempi successivi, i fattori capaci di provocare la precipitazione calcolotica e gli agenti infettivi, chimici o meccanici che determinano l'insorgenza della flogosi parietale. Quanta importanza spetti alla componente infettiva nel determinismo del processo infiammatorio, e quanta ai fattori chimici o a quelli meccanici, è problema ancora controverso. Ma sempre più si afferma l'opinione che l'intervento di un agente infettivo (incostantemente dimostrabile nelle colture) non sia indispensabile alla genesi della c. cronica, a convalida del fatto che il quadro istologico non sembra presentare i caratteri tipici dell'infiammazione batterica.

Nel meccanismo della c. cronica alitiasica interviene invece la stasi biliare, quasi costantemente presente o sospettabile quale condizione predisponente all'aggressione da parte degli agenti infettivi o chimici.

Nel gruppo delle c. infettive la c. tifosa è ormai concordemente ritenuta evenienza eccezionale. Essa si manifesta in genere sotto l'aspetto di una c. acuta, suscettibile di evolvere in cronicità, ma può presentarsi anche come una forma inizialmente cronica ad evoluzione insidiosa. Evenienze analoghe sono state invocate per i più diversi germi, da *Escherichia coli* alle salmonelle, agli entero-, strepto- e stafilococchi (praticamente, almeno in via teorica, ad ogni germe patogeno).

Particolari agenti chimici, quali i costituenti della bile e gli enzimi pancreatici, sono stati ripetutamente chiamati in causa come fattori di flogosi colecistica. Ricerche sperimentali sembrano dimostrare che l'ostruzione parziale del dotto cistico, ottenuta con le più svariate metodiche, provoca una c. cronica, i cui caratteri istologici ricalcherebbero quelli della c. cronica umana; tale infiammazione chimica sarebbe del tutto indipendente dall'infezione batterica, rivelatasi in tali casi incostante e tardiva. Agenti della flogosi sarebbero in particolare i sali biliari concentrati nella bile colecistica. Ripetutamente invocata, ma più controversa sul piano clinico e sperimentale, è la patogenicità degli enzimi pancreatici refluiti lungo le vie biliari. L'ipotesi oggi più accreditata è che particolari agenti chimici,

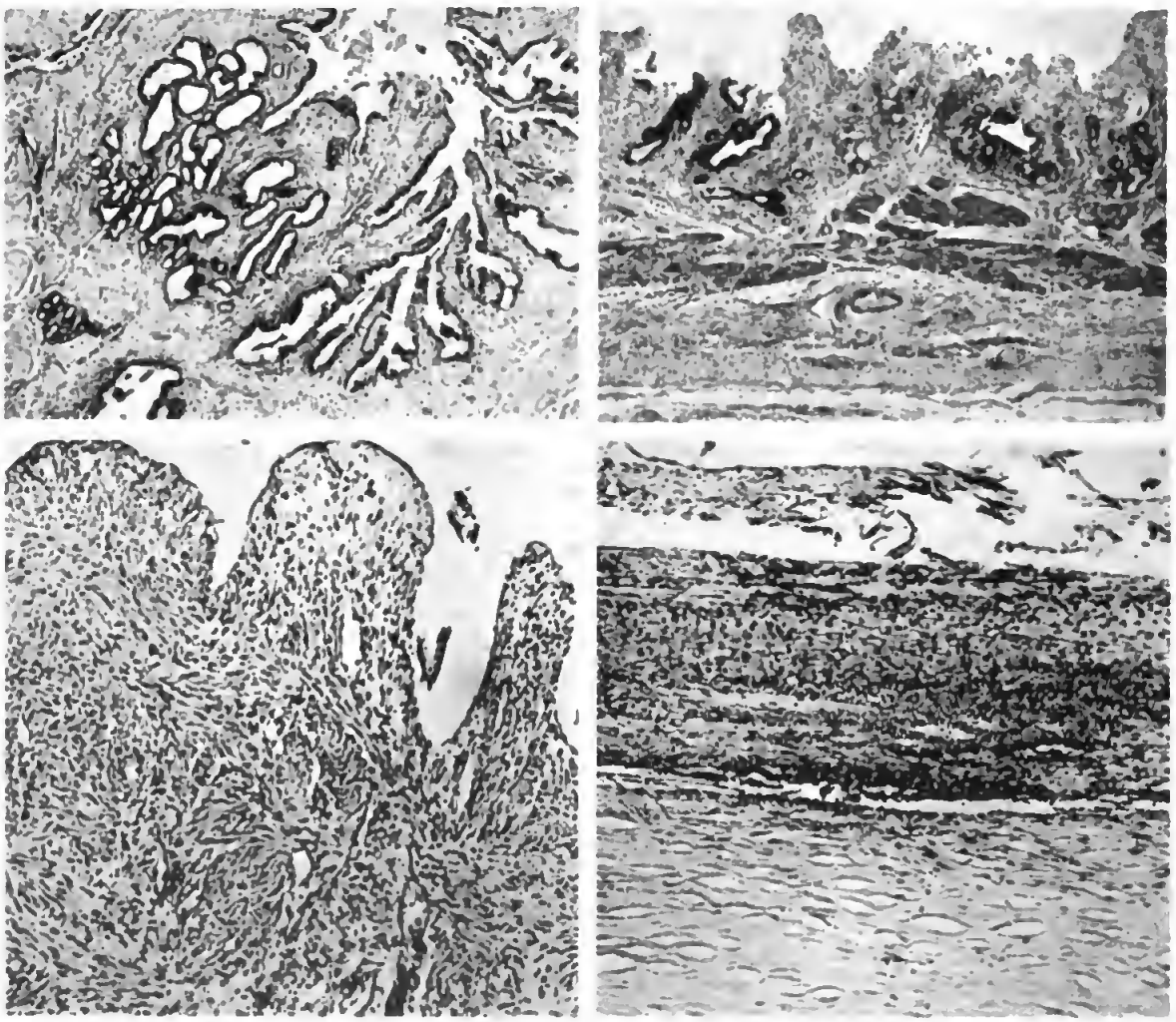


Fig. 7. Quadri istologici di c. cronica. *In alto, a sinistra*: iperplasia ghiandolare pseudoadenomatosa. *In alto, a destra*: note di atrofia della parete colecistica. *In basso, a sinistra*: completa scomparsa delle formazioni ghiandolari criptiche. *In basso, a destra*: c. cronica callosa. (*Da Introzzi*).

Digitized by Google

in concentrazione elevata, possono sia esaltare l'azione batterica, sia intervenire come fattori isolati di una flogosi colecistica acuta o cronica.

Cofattori della flogosi sono, come si è detto, la stasi e la concentrazione biliare: entrambe proprietà fisiologiche della colecisti, suscettibili di essere modificate in vario senso e in varia misura, nel corso di stati morbosi diversi. Malgrado le difficoltà che s'incontrano nel valutare l'importanza di questi meccanismi e le modalità del relativo intervento, sarebbe grave errore sottovalutarne il significato patogenetico.

Da più parti è stata infine invocata la possibilità che una pregressa epatite favorisca o determini l'insorgenza della c. cronica. I rapporti tra epatite (acuta o cronica) e c. cronica sono tuttora molto vaghi e mal documentati. In particolare è poco convincente l'ipotesi che una infezione batterica si diffonda dal parenchima epatico alla colecisti, mentre è generalmente ritenuta probabile l'evenienza opposta. Il concorso di una epatite nella patogenesi della c. cronica sembra piuttosto invocabile per il tramite di una discolia, momento riconosciuto della precipitazione calcolotica e probabile fattore condizionante la flogosi colecistica.

Anatomia patologica

Aspetti morfologici classici della c. cronica sono la *forma catarrale* e la *forma fibrosa*. Nella c. cronica *catarrale* il processo flogistico interessa prevalentemente o esclusivamente lo strato mucoso, ed è caratterizzato da edema, congestione, infiltrazione leucocitaria, degenerazione cellulare, esfoliazione, erosioni. La parete della colecisti appare assottigliata o modicamente ispessita, soffice o aumentata di consistenza. Il contenuto del viscere può essere torbido per presenza di essudato tenuemente puruloide, per fiocchi di muco o scarso sangue. Nella c. cronica *fibrosa* la parete è per lo più ispessita e aumentata di consistenza, raramente calcificata o cistica. La cistifellea può essere aumentata di volume o retratta per sclerosi. La mucosa può essere diffusamente distrutta; altre volte si rinvengono sparse isole di mucosa normale, ipertrofica o sede di processi degenerativi; gli strati muscolari appaiono dissociati dalla sclerosi o totalmente scomparsi. Nel lume si rinvengono sabbia, fango biliare o calcoli; a volte il viscere è disteso dalla presenza di *bile nera*, nei casi in cui all'ostruzione si associa un potere di concentrazione conservato; altre volte il contenuto è rappresentato da *bile bianca* (idrope della colecisti, fig. 8), costituita da un liquido filante, mucoso, trasparente o biancastro. Il meccanismo di produzione della bile bianca è controverso, non essendo l'ostruzione dell'infundibolo-cistico sufficiente a spiegarne la genesi.

Lo strato sieroso è spesso biancastro, ispessito, a volte aderente agli organi contigui (aderenze velamentose, lasse, serrate, a banda, etc.). Non eccezionale il reperto di fistole, raramente approfondentisi nel parenchima epatico, per lo più comunicanti con organi cavi contigui (stomaco, duodeno, colon, coledoco, tenue). Meno frequente il riscontro di raccolte suppurative circoscritte.

È nozione corrente che le lesioni anatomopatologiche siano di grado minore nei casi di c. cronica alitiasica; più manifeste nella c. cronica litiasica; particolarmente intense nei casi di episodi acuti ricorrenti.

La flogosi colecistica può diffondersi in senso ascendente o discendente: nel primo caso assume i caratteri di una colangite catarrale o purulenta; nel secondo caso si presenta sotto forma di una cistico-coledoco-oddite o di una pancreatite cefalica o diffusa.

L'esperienza insegna che solo in casi molto rari un'angiocolite secondaria a c. cronica assume carattere significativo o addirittura preminente nel quadro anatomoclinico. Più frequente è invece il riscontro di una flogosi coledoco-oddiana o pancreatica, di grado tale da interferire, a volte sensibilmente, nella sintomatologia clinica, nel decorso e nel trattamento della malattia. Nella maggior parte dei casi tuttavia la flogosi, discendente e di modesta entità, decorre con i caratteri di una manifestazione consensuale, destinata a regredire completamente dopo colecistectomia.

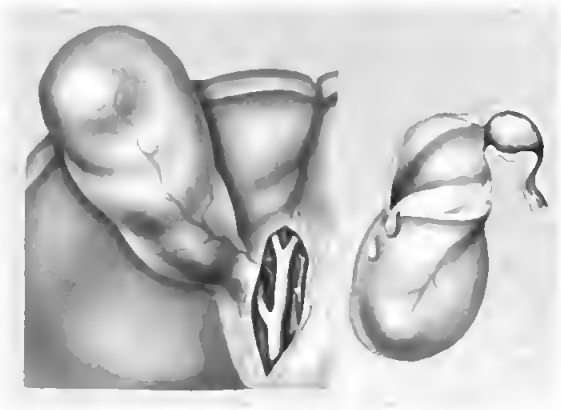


Fig. 8. Idrope della colecisti.

Sintomatologia

Sintomi principali della c. cronica sono il dolore, la febbre, la sintomatologia dispeptica. Ciascuno di essi può assumere carattere prevalente tanto da giustificare la classificazione, a scopo didattico, in forme a impronta febbrile, dolorosa o dispeptica della c. cronica.

In pratica la c. cronica è spesso di difficile accertamento diagnostico, pur essendo frequentemente sospettabile, per mancanza di segni patognomonici. Il decorso è per lo più insidioso, non di rado con sofferenze modeste, senza carattere di tipicità. Anche in questi casi possono tuttavia esplodere improvvisi episodi di drammatica violenza e gravità, per lo più provocati da un incuneamento calcolotico, suscettibili di evolvere rapidamente in suppurazione, gangrena o perforazione.

Nella grande maggioranza dei casi sono presenti *sintomi generici a carattere dispeptico*. Sono questi caratterizzati da: senso di digestione lenta, intolleranze alimentari quali-quantitative, bocca secca e amara, lingua impaniata, meteorismo tensivo, eruttazioni insistenti e spesso sapide, pirosi epigastrica, acidità, dolenzia o senso di peso epigastrico-ipocondriaco destro, cefalea o sonnolenza (più spesso postprandiali), sensazioni vertiginose, nausea, più raramente vomito alimentare o biliare, rigurgiti sapidi, irregolarità dell'alvo (di tipo stiptico, diarroico o alternante).

Cibi di più difficile tolleranza sono: i sughi grassi, le salse piccanti, i fritti, le uova (specie al tegame), le frittate, la maionese, i legumi secchi, i ravanelli, i cetrioli, le cipolle, i cavoli, le verdure al tegame, il grasso di maiale, l'agnello, i pesci grassi, gli insaccati, la cacciagione, i frutti di mare, la cioccolata, lo zabaglione, le creme, i dolci elaborati, le frutta secche, i frullati, le ciliegie, le banane, il melone, l'anguria, i liquori, gli aperitivi, la birra, i vini dolci e liquorosi. In realtà non è stato accertato se le intolleranze alimentari siano imputabili a contrazioni abnormi della colecisti, a disfunzioni epatocitarie in qualche modo correlate alla colecistopatia oppure a disturbi riflessi della motilità e della secrezione a livello gastrico o intestinale. Certo è che le intolleranze alimentari variano enormemente per intensità ed elettività da caso a caso, ma quasi sempre regrediscono o migliorano dopo trattamento chirurgico: il che consente di ritenere tali intolleranze conseguenti alla c. cronica attraverso un meccanismo tuttora non precisato.

Il *dolore* è molto variabile per tipo ed intensità: può essere violento, accessionale, parossistico come nelle coliche biliari tipiche; può essere sordo, profondo o terebrante; può avere carattere puntorio o crampiforme; può

Digitized by Google

essere lieve e a volte di tipo parestesico; preferisce le sedi classiche del dolore epatico o colecistico; è influenzato, nella sua intensità, evolutività e sede, da eventuali complicanze (epatiche, coledociche, oddiane o pancreatiche); è spesso esaltato da fattori malnutrizionali; può essere scatenato, con i caratteri della colica biliare, da un determinato cibo o da una bevanda gelata. Accanto al dolore è frequente il riscontro di una dolorabilità più o meno spiccata a livello dell'ipocondrio destro, in particolare sul punto cistico e in corrispondenza del margine epatico (segno di Murphy).

Nel meccanismo del dolore intervengono in varia e non precisabile misura la distensione della glissoniana, l'edema del parenchima epatico, la distensione o la contrazione della colecisti, l'incuneamento calcolotico, l'edema e la congestione della parete vescicolare, la fistolizzazione, la flogosi delle strutture contigue, la perforazione, gli spasmi enterici, la reazione peritoneale, etc.

La *febbre* è del tutto incostante nella c. cronica; quando è presente può assumere i caratteri più diversi, dalla febbricola, alla febbre remittente o intermittente di tipo biliosettico, alle elevazioni sporadiche di varia intensità e durata; l'andamento grafico della temperatura può seguire grosso modo la curva del dolore.

Altri sintomi, incostanti e non patognomonici, possono presentarsi nel quadro di una c. cronica.

L'*ittero*, di rara insorgenza, presenta i caratteri dell'ostruzione sottoepatica e si manifesta preferibilmente nelle forme gravi, complicate e riacutizzate. Nel suo determinismo sono invocabili, di volta in volta, un edema flogistico della via biliare principale; una compressione da parte della colecisti distesa sul coledoco; una congestione cefalopancreatica; uno spasmo oddiano protratto; una oddite stenosante; l'incuneamento di un calcolo lungo la via biliare principale. Molto più raro è il caso di un ittero (o subittero) a carattere epatico o colestatico intraepatico, riferibile ad epatite o a colangite consensuali. Le *turbe dell'appetito*, rare ad osservarsi e in nessun caso patognomoniche, sono a volte secondarie ad una dieta troppo severa o protratta. Il *dimagrimento* è incostante e povero di significato. Le crisi di *emicrania parossistica*, non di rado erroneamente attribuite ad una colecistopatia, sono spesso favorite o condizionate da turbe funzionali epatobiliari, ma non regrediscono quasi mai dopo l'asportazione chirurgica di una colecisti calcolotica e infiammata. Le *turbe della secrezione gastrica* hanno per lo più carattere ipoacido: esse sono frequenti ma prive di utilità per la diagnosi differenziale. Una lieve *anemia ipocromica* può essere rilevata in casi a decorso febbricolare protratto o in soggetti debilitati per malnutrizione iatropatica o secondaria. I *dolori a carattere stenocardico* o l'occasionale riscontro di turbe elettrocardiografiche sono a volte presenti col quadro caratteristico della « sindrome colecisto-coronarica ».

Evoluzione e complicanze

La c. cronica può evolvere subdolamente, con sintomatologia modesta e non di rado atipica, a volte anche per anni e decenni senza presentare mai crisi di acuzie o complicanze. Tuttavia, non di rado senza causa apparente, più spesso in concomitanza con stress emotivi, strapazzi fisici o disordini alimentari, la c. cronica si riaccende bruscamente in episodi acuti di varia intensità, gravità e durata.

I problemi che si prospettano in questi casi sono quegli stessi che abbiamo discusso a proposito della c. acuta, in quanto i corrispondenti quadri anatomoclinici sono pressoché identici, così come identico ne è il comportamento evolutivo.

Oltre alla ricorrente acuzie, varie evenienze morbose assumono carattere di vera complicanza.

La diffusione della flogosi verso l'alto può dare origine a infiammazioni ascendenti, quali le colangiti acute, croniche, catarrali o purulente o microascessuali o gli ascessi epatici: ma si tratta di manifestazioni poco importanti sul piano pratico per la loro assoluta rarità. Clinicamente più significative, tra le complicanze infiammatorie, sono le flogosi discendenti, quali la cisticite, la coledocite, l'oddite, la pancreatite acuta o cronica. Anche questi processi tuttavia non si presentano per lo più con carattere preminente nel decorso clinico della c. cronica, salvo evenienze particolari, quali, ad es., la coesistenza di una coledocite cronica fibrosa o di una oddite stenosante. Nel primo caso può infatti insorgere un ittero con febbre biliosettica e coliche intense e protratte, senza che sia possibile evidenziare alla colangiografia una dilatazione coledocica; nel secondo caso il quadro clinico, caratterizzato dalla triade di Villard (febbre, dolore, ittero), si identifica con quello dell'ostruzione calcolotica del coledoco.

Un'emorragia (emobilia) si manifesta con intensità variabilissima e con i caratteri dell'emorragia palese od occulta; il sangue proviene eccezionalmente da una congestione emorragica della mucosa colecistica; più spesso è espressione episodica di una perforazione colecistoenterica. Rarissima l'eventualità di una ematemesi con emissione di sangue rutilante o di materiale caffeano, non differente da quanto si verifica nei casi di emorragia da varici esofagogastriche o da ulcera gastrica o duodenale; più frequente la comparsa di una melena nei casi di emorragia colecistica o di perforazione della colecisti a livello gastrico o duodenale; non eccezionale la presenza di sangue brunastro o rossastro nelle feci quando la perforazione ha sede a livello del tenue distale o del colon destro o del trasverso. Sono queste evenienze di estrema difficoltà diagnostica, per lo più riconoscibili solo tardivamente ed occasionalmente in corso di un intervento operatorio per litiasi biliare.

Una sindrome occlusiva si presenta sia con il quadro dell'« ileo paralitico » (tutt'altro che raro nelle forme gravi e complicate della c. cronica), sia con i caratteri dell'« ileo biliare », cioè di un'occlusione intestinale meccanica, dovuta all'incunearsi di un calcolo a varia altezza lungo il canale digestivo. Come è noto, calcoli di diametro anche superiore ad 1 cm possono in particolari casi attraversare il cistico, il coledoco e l'Oddi; ma è soprattutto attraverso le fistole colecistodigestive che un calcolo di notevoli dimensioni raggiunge l'intestino e in esso sosta più o meno a lungo, a volte aumentando progressivamente di volume per il depositarsi di concrezioni enteriche sulla sua superficie. L'ileo biliare si manifesta con i caratteri di una « occlusione alta » nei casi in cui il calcolo si arresta a livello del duodeno o del tenue prossimale, o con il quadro dell'« occlusione bassa » quando l'ostruzione ha sede nel tratto distale del tenue.

La perforazione di una colecisti in peritoneo libero dà origine ad una peritonite acuta diffusa (purulenta o biliare o emorragica), oppure esita in raccolte ascessuali saccate (subfreniche, sottoepatiche o anche pelviche).

Un'epatite satellite regionale, circoscritta ad una piccola porzione di fegato contigua alla cistifellea, è reperto istologico frequente, ma di scarso significato clinico; una pileflebite rappresenta un'evenienza assolutamente eccezionale; un'epatite diffusa evolventesi con i caratteri della cirrosi biliare si verifica nei casi di ittero colostatico protratto ed è stata ipotizzata (oggi con scarsissimo credito) come possibile complicanza di una flogosi colecistica.

Molto più significative per frequenza, importanza e oc-

Digitized by Google

casionale gravità sono le complicanze a carico del pancreas: queste vanno dalla cefalopancreatite all'edema pancreatico, alle stenosi o alla litiasi wirsunghiana, alla steatonecrosi acuta, alle pancreatiti ricorrenti, alla pancreatite cronica diffusa o calcifica.

Ad ognuna di queste evenienze anatomiche corrispondono una sintomatologia ed una prognosi che saranno trattate nei rispettivi capitoli (pancreatite). Come è noto esse variano entro un'amplissima gamma di manifestazioni, dalle forme lievi a quelle drammatiche. Nella relativa genesi si è data eccessiva importanza in passato al reflusso di bile lungo il Wirsung e ad una presunta attivazione dei proenzimi pancreatici ad opera della bile refluita. Una notevole quantità di osservazioni clinico-sperimentali pone oggi in forse questo meccanismo patogenetico (v. PANCREATITI).

Il carcinoma della colecisti si osserva quasi esclusivamente nelle c. croniche litiasiche. La sua incidenza (valutata dai diversi AA. tra il 3 e il 5% dei casi di c. cronica calcolosa) è il rischio più grave cui va incontro il malato portatore di calcoli ed è il principale motivo dell'indicazione chirurgica per tutti i casi di calcolosi colecistica, siano essi silenti o manifesti (v. FEGATO E VIE BILIARI).

Diagnosi diretta e differenziale

La diagnosi diretta di c. cronica è essenzialmente anamnestica e radiologica. Dall'anamnesi non si ricavano abitualmente indicazioni diagnostiche tassative per la mancanza di sintomi patognomonici. La colecistografia (v.) è per lo più esplicita nel rivelare la presenza di calcoli e nel dimostrarne sede, forma, dimensioni e numero approssimativo; ma non è altrettanto attendibile nel documentare una flogosi. La mancata opacizzazione della colecisti è reperto pressoché sinonimo di c. cronica, a condizione che trovi conferma in ripetuti esami colecisto- e colangiografici, essendo noto che un'insufficienza funzionale del fegato o una diarrea da intolleranza dei mezzi iodati possono essere causa di mancata opacizzazione.

Quanto al quesito se il reperto di calcoli nella colecisti giustifichi la diagnosi di c. cronica, esso è di scarso significato pratico, in quanto non solo è stato dimostrato che una flogosi è presente nel 50% ca. dei casi di calcolosi, ma anche si ritiene che l'indicazione all'intervento chirurgico sussista in entrambi i casi.

La diagnosi colecistografica è ulteriormente convalidata e dettagliata dall'indagine colangiografica, che giova a meglio precisare i caratteri delle vie biliari escretorie e che, in una parte dei casi, riesce a ottenere una opacizzazione colecistica mancata al primo esame.

Altri indizi forniti dalla radiologia sono: la densità dell'opacizzazione, criterio valutativo della capacità di concentrazione della parete colecistica; la nitidezza dei contorni colecistici, criterio differenziale nei confronti delle colesterosi; le dismorfie congenite o acquisite (fig. 9) della cistifellea, non di rado fattori favorenti della stasi e della precipitazione calcolotica; la presenza di calcoli opachi visibili ad un esame diretto, o addirittura il reperto di una colecisti opaca per presenza di sali di calcio nel suo lume o di deposizioni calciche nella sua parete; il riscontro infine di gas nel lume o nello spessore della parete colecistica; la presenza di turbe della contrazione o del tempo di svuotamento, segni presenti tanto nelle flogosi croniche quanto nelle discinesie biliari; la comparsa infine di fistole colecisto-enteriche o di pneumobilia intraepatica.

Tra gli esami di laboratorio, ad eccezione dei casi in cui coesiste ittero e nei quali sono pertanto giustificate tutte le indagini capaci di precisare il tipo dell'ittero stesso, hanno importanza preminente la conta dei globuli bianchi,

Fig. 9. Colecistografia: deformazione da pericolecistite.

la formula leucocitaria, l'eritrosedimetria e la dimostrazione dei cristalli di colesterolo nel succo duodenale, indice, come si è detto, di calcolosi biliare. Glicemia, dosaggio degli enzimi pancreatici e altre indagini funzionali forniranno criteri in favore di una coesistente sofferenza pancreatica.

La diagnosi differenziale con la c. cronica va posta nei confronti delle colecistopatie alitiasiche, dell'ulcera gastrica e duodenale, della pancreatite cronica, dell'appendicite cronica, delle coronaropatie.

I criteri differenziali rispetto alle colecistopatie alitiasiche sono essenzialmente quelli radiologici. La differenziazione dalla malattia ulcerosa è sia anamnestica, sia endoscopica, sia radiologica; essa incontra qualche difficoltà nei casi di colelitiasi dei resecati, nelle fistole biliodigestive e nelle ulcere callose di vecchia data con periduodenite e pericolecistite. La pancreatite cronica è sempre di difficile diagnosi; essa tuttavia è il più delle volte malattia coesistente o complicante. L'appendicite cronica si presta a errori diagnostici nei casi di appendici alte, retrocecali o sottoepatiche. Nelle coronaropatie, frequentemente coesistenti alla c. cronica litiasica, la diagnosi incontra difficoltà soprattutto nel corso degli episodi di acuzie dolorosa; l'allontanamento chirurgico di una colecisti calcolosa non di rado migliora le sofferenze coronariche.

Terapia

La cura della c. cronica si identifica con quella della c. acuta. Identici ne sono i presidi dietetici e farmacologici; uguale l'indicazione chirurgica. L'opportunità di operare i pazienti di c. cronica si prospetta in occasione di un episodio ricorrente di acuzie oppure a seguito di un reperto radiologico di calcolosi. In entrambi i casi la moderna chirurgia biliare ci insegna che condizione essenziale di un successo duraturo è l'esatta valutazione peroperatoria della pervietà dell'Oddi. Praticare una colecistectomia senza controllare mediante colangiografia peroperatoria le condizioni anatomofunzionali delle vie biliari intraepatiche, dell'epato-coledoco e della papilla di Vater, significa esporsi al rischio di un insuccesso operatorio.

Digitized by Google

Prognosi

Anche nei casi di c. cronica la prognosi è subordinata alla precocità dell'intervento chirurgico, alle condizioni generali del malato, alla gravità delle complicanze, all'adeguatezza tecnica dell'intervento, alla correzione, infine, di un'eventuale stenosi oddiana.

V. anche: ANGIOCOLITI (I, 2274); COLELITIASI; FEGATO E VIE BILIARI.

Bibliografia

Bockus H. L., *Trattato di gastroenterologia*, VII, 1969, Universo, Roma, p. 4245.
Engel S. *et al.*, *Racky Mountain Med. J.*, 1968, **65**, 49.
Hinshaw D. B., Carter R., *Amer. J. Surg.*, 1962, **104**, 216.
Hoerr S. O., Hazard J. B., *Amer. J. Surg.*, 1966, **111**, 47.
Isler M., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1969, **99**, 115.
Paraf A., Trad J., Gross G., *Rev. Practicien*, 1971, **1**, 71.
Scaltriti F. *et al.*, *Chir. Ital.*, 1967, **19**, 493.
Scott A. J., Khan G. A., *Lancet*, 1967, **II**, 790.
Shabanov A. N. *et al.*, *Klin. Med.* (*Moskva*), 1967, **5**, 45.
Sherlock S., *Diseases of the Liver and Biliary System*, 1968, Blackwell, Oxford, Edinburgh, p. 722.

CARLO ARULLANI

COLECISTOGRAFIA

F. *cholécystographie*. - I. *cholecystography*. - T. *Cholezystographie*. - S. *colecistografia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 355). - **Mezzi di contrasto** (col. 355). - **Tecnica** (col. 356). - **Quadri patologici e loro interpretazione** (col. 357). - **Indicazioni e controindicazioni** (col. 360). - **Possibilità e limiti della colecistografia** (col. 360).

Definizione e generalità

Questo termine indica una metodica di rappresentazione radiologica della colecisti mediante concentrazione in essa di un mezzo di contrasto radiopaco, a base di iodio, assunto per via orale.

Il procedimento fu ideato da Graham e Cole (1924) al fine di evidenziare la colecisti che, in condizioni normali, non trova dimostrazione non possedendo un contrasto differenziale nei confronti degli organi dell'ipocondrio di destra. Solo in condizioni patologiche la vescicola biliare può trovare evidenziazione radiologica, o per la comparsa di un contrasto negativo (gas di provenienza enterica, come nelle fistole biliodigestive, o di genesi endocolecistica, come nelle flogosi gasogene) o per comparsa di un contrasto positivo (come nella bile calcare o latte biliare).

Etimologicamente quindi il termine colecistografia può comprendere anche la rappresentazione della colecisti a seguito degli eventi patologici sopra ricordati, ma tradizionalmente ciò non sarebbe corretto perchè viene a mancare il meccanismo della concentrazione del contrasto che sta alla base del metodo. Analogamente, non si dovrebbe indicare con c. la fase del riempimento della colecisti durante colangiografia endovenosa (v. COLANGIOGRAFIA), poichè per questa metodica vengono impiegati mezzi di contrasto che non necessitano del meccanismo di concentrazione da parte della mucosa colecistica, anche se questo si realizza; analoghe considerazioni vanno fatte per l'introduzione diretta di contrasto nella colecisti, per via transcutanea ed intraoperatoria.

La rappresentazione della colecisti mediante radioisotopi (Rosa Bengala ^{131}I o diiodofluorescina ^{131}I) è indicata invece con il termine colescintigrafia.

Mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto impiegati per ottenere l'opacizzazione della colecisti vengono assunti *per os* e presentano un particolare tropismo per la cellula epatica che li elimina attraverso la bile riempiendo lentamente, in 12-14 h, la colecisti; ma perché questa raggiunga un'utile rappresentazione radiografica è necessario che la bile iodata continui ad arrivare, in più riprese, nel viscere (circolo enteroepatico) e contemporaneamente che venga concentrata da parte della sua mucosa mediante un processo di riassorbimento idrico.

I mezzi di contrasto attualmente in uso (v. sotto) non sono causa di particolari disturbi.

Tecnica

Il primo tempo dell'esame è rappresentato dall'esecuzione di un radiogramma preliminare diretto dell'ipocondrio di destra al fine di evidenziare eventuali immagini anomale che potrebbero venir mascherate dal mezzo di contrasto. Questo, sotto forma di compresse (Telepaque®; Cistobil®) o di capsule (Biloptin®) o di polvere (Solu-Biloptin®; Cholebrin®) viene somministrato per via orale, da 12 a 14 h prima dell'esame, vale a dire la sera precedente l'esame stesso. Dopo un pasto leggero, ricco di zuccheri e povero di proteine e di grassi, il contrasto viene ingerito con l'aiuto di qualche sorso d'acqua o diluito in acqua. Il paziente mantiene poi il digiuno fino all'esecuzione dell'esame, che è prudente sia preceduto da un clistere di pulizia onde evitare le immagini di disturbo del contenuto intestinale.

Viene a questo punto eseguita una prima serie di radiogrammi, che debbono comprendere almeno tre posizioni del paziente (fig. 1: *a*, *b*, *c*): la prona, per la migliore visualizzazione del fondo e del corpo colecistico, la supina per l'infundibulo ed il cistico e la eretta per la dimostrazione della spostabilità del viscere e per l'evidenziazione di eventuali piccoli corpi estranei, come i minuti calcoli di colesterina che stratificano nella bile iodata assai più pesante.

Per accelerare l'opacizzazione della colecisti sono stati proposti vari metodi di « c. rapida ». Più utile si è dimostrata l'iniezione di 125 ml di soluzione glicosata al 40% subito prima o subito dopo l'assunzione del contrasto (Antonucci), o più semplicemente l'ingestione di 100 g di zucchero del commercio, sciolti in un bicchiere di acqua (Lovisatti); l'opacizzazione della colecisti viene ottenuta così nel giro di 3-4 h. Comunque l'elevata rapidità di assorbimento e l'elevato contenuto iodico di alcuni mezzi di contrasto permettono, se adoperati in dose adeguata, una sufficiente visualizzazione della colecisti dopo 3-5 h dall'assunzione.

Una volta eseguita la documentazione radiografica nelle tre posizioni del paziente sopra indicate, completata eventualmente dalla tomografia, si procede alla prova della contrazione della colecisti, consistente nella somministrazione di un pasto grasso che può essere rappresentato da un bicchiere di 200 g di latte vaccino intero (Rossi, Benassi) oppure nella somministrazione di due tuorli d'uovo (Bronner, Boyden). Dopo 30 min dall'ingestione, si eseguono i radiogrammi di confronto con la serie eseguita in precedenza, i quali permetteranno di valutare la riduzione di volume della colecisti (fig. 1: *a'*, *b'*, *c'*); lo svuotamento completo del viscere si ottiene in un tempo oscillante da 1 e 1/2 a 3 h. La persistenza però del circolo enteroepatico continua a rifornire la colecisti di contrasto, per cui questa è apprezzabile radiologicamente per un discreto tempo (anche 2 giorni).

Una contrazione della colecisti, più intensa e più rapida, può essere ottenuta con il sorbitolo, con la colecistochinina e con il *Boyden glacé* (2 tuorli d'uovo associati ad una soluzione ghiacciata di sale da cucina).

Nella fase di contrazione della colecisti, in particolare

Digitized by Google

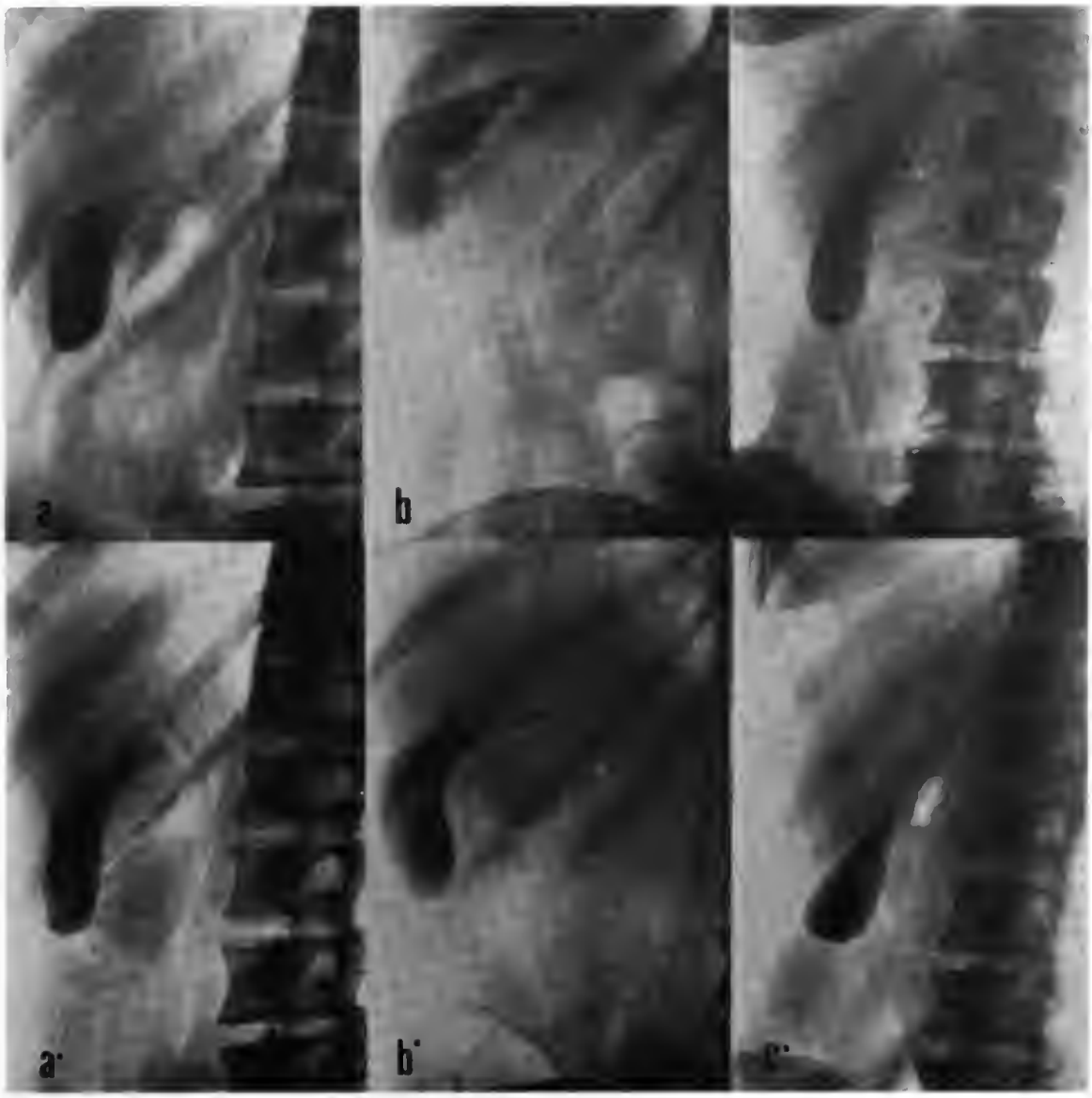


Fig. 1. C. normale: *a*) in decubito prono; *b*) in decubito supino; *c*) in stazione eretta. *a'*, *b'*, *c'*) Le stesse 30 min dopo la somministrazione di due tuorli d'uovo; la colecisti risulta discretamente contratta; in *a'* e *b'*, sono pure ben evidenti il cistico e il coledoco; in *a'* è riconoscibile anche il tratto terminale dell'epatico comune.

se ottenuta con questi ultimi mezzi, si assiste all'iniezione del cistico e del coledoco e, in caso di ipertonia dell'Oddi, anche dell'epatico; per questa ragione, Hess ha proposto il termine *colecisto-colangiografia per os* in contrapposizione a colecisto-colangiografia per via endovenosa.

Qualora la colecisti non appaia iniettata di contrasto, o lo sia tenuemente, o qualora il quadro radiologico offra dubbi interpretativi, è opportuno procedere, nella stessa seduta, alla colecistocolangiografia endovenosa (metodo misto, orale ed endovenoso; v. anche: COLANGIOGRAFIA).

Quadri patologici e loro interpretazione

La prima informazione offerta da questa metodica riguarda l'opacizzazione assunta dalla colecisti, opacizzazione che può essere assente, tenue, normale o esaltata. La mancata opacizzazione (cosiddetta « colecisti esclusa ») è in genere dipendente da impervietà del cistico (cisticiti, calcolosi cistiche) o da processi morbosi (tumori, flogosi) che alterino la parete della colecisti e soprattutto il potere di concentrazione cui è deputata la sua mucosa. Se il danno di questa è incompleto si avranno colorazioni più o meno tenui (ipocromie). Caratteristica è invece l'esaltazione del potere di concentrazione della mucosa (ipercromia) che è tipico di talune colecistosi. Non va dimenticato però che la valutazione del tono d'ombra della colecisti non è sempre facile potendo dipendere, oltre che da errori di assunzione del contrasto, dall'assorbimento di questo (alterato nelle stenosi piloriche e duodenali, nelle diarree,

Digitized by Google

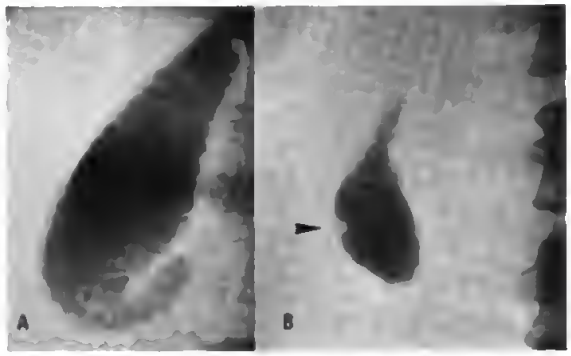


Fig. 2. *A*) Anomalia della colecisti caratterizzata da inflessione craniale del fondo, a forma di uncino. *B*) Piccolo difetto di riempimento localizzato sulla parete esterna della colecisti (freccia) riferibile a papilloma.

nelle sindromi di malassorbimento) e dallo stato della cellula epatica attraverso la quale il contrasto deve passare.

Un altro gruppo di informazioni offerte dalla c. riguarda la sede della colecisti (ectopie), la forma (anomalie congenite, pericolecistiti) (fig. 2, *A*), il numero (colecisti doppie) e la morfologia della superficie interna (papillomatosi, colecistosi) (fig. 2, *B*).

Informazioni insostituibili la c. offre nello studio del contenuto della colecisti e cioè della calcolosi e in particolare del tipo dei calcoli (radiopachi, radiotrasparenti, misti), del numero (calcolosi unica, multipla), della grandezza (calcolosi minuta, calcolosi a stampo) (fig. 3).

Utili informazioni riguardano infine il tono colecistico (ipo-, iper-, distonie) e la capacità contrattile (ipo-, iperdiscinesie): questi due gruppi di alterazioni della funzione dinamica sono in genere bene analizzabili con la prova della contrattilità colecistica che deve essere valutata con estrema accuratezza (v. anche: FEGATO E VIE BILIARI, *semeiotico radiologica*).

La valutazione della contrattilità della colecisti può essere fatta visivamente o mediante metodi che permettano di misurarne la superficie.

Fig. 3. *A*) Calcolosi minuta della colecisti. *B*) Presenza di grossi calcoli che riempiono a stampo la metà inferiore della colecisti separata dal resto del corpo da incisura anulare di tipo malformativo.

Indicazioni e controindicazioni

La c. trova indicazione esclusivamente nelle affezioni della colecisti e del cistico e, per quanto già detto, non può essere sostituita dalla colangiocolecistografia endovenosa, per l'incompletezza delle informazioni che quest'ultima metodica offre circa la funzione concentrante della mucosa.

È controindicata negli stati itterici e nei periodi immediatamente susseguenti ad episodi di colica biliare, anche perché in questi casi non si ha iniezione della colecisti; è controindicata genericamente nelle malattie che impegnino gravemente l'intero organismo.

Possibilità e limiti della colecistografia

Circa le possibilità e i limiti della c. valgono le cifre riportate da alcuni AA. Secondo Esguerra-Gomez, con gli attuali mezzi di contrasto triiodati si ottengono risultati attendibili nell'85% dei casi, contro il 98% ottenuto con gli esaiodati, usati per la colecistocolangiografia endovenosa; secondo Sarasin, il 49% di colecisti escluse alla c. *per os* scende a valori del 23% con la colangiocolecistografia endovenosa, e del 9,4% con i due metodi associati (v. anche: COLANGIOGRAFIA).

Bibliografia

Antonucci G., *Riv. Radiol. Clin. Med.*, 1931, **6**, 533.
Benassi E., in Balli R., *Trattato di semeiotico e diagnostico raentgen*, 1943, Wassermann, Milano.
Benassi E., *Minerva Med.*, 1958, **49**, 1291.
Esguerra-Gomez G., *Radiology*, 1957, **69**, 94.
Henrard E., Arianoff A., Baeyens J., *Atti IV Congr. Med. Radiologi di Culturo Latina*, I, aprile 1957, Lisbona, p. 129.
Lovisatti N., *Contributo allo studio della colecistografia rapida*, in *Atti X Congr. Radiol. Med., Parma 1932*, 1932, Tip. Immacolata Concezione, Modena, p. 163.
Lurà A., *Lo studio radiologico delle vie biliari*, in *Atti XX Congr. Naz. SIRMN Cagliari* 1958, *1958*, Resto del Carlino, Bologna.
Sarasin R., Thommen B., *Gastroenterologia*, 1954, **82**, 107.

SERGIO ROMANI E COSIMO DI MAGGIO

COLECISTOSI

Con il termine *colecistosi*, creato da Colesson nel 1957, s'intendono quelle colecistopatie croniche congenite o acquisite che hanno come denominatore comune fenomeni di tipo iperplastico e degenerativo delle varie componenti tessutali della cistifellea, non originati da una flogosi dell'organo.

Si tratta di un gruppo molto vario, disomogeneo e mal delimitato di affezioni cui spessisimo si sommano e si intrecciano lesioni di tipo francamente infiammatorio. L'elemento patogenetico fondamentale che ne giustificherebbe una trattazione unitaria sarebbe, secondo la concezione dei sostenitori (Jutras, Arianoff), l'iperplasia di uno o più tessuti della colecisti. Essa sarebbe associata solo incidentalmente con la flogosi e va ritenuta l'esito di un'iperattività funzionale, fors'anche una manifestazione precoce di invecchiamento sotto l'influsso di vari fattori biotipologici ed endocrini.

Sotto la dizione c. vengono raggruppate le seguenti condizioni (Arianoff):

a) *colesterolosi*: forme generalizzate e localizzate, polipi colesterolici, colecisti calcarea;

b) *poliposi*: papillomi, adenomi;

c) *diverticulosi intramurale*: forme diffuse congenite e acquisite, forme localizzate (adenomioma del fondo).

Gli argomenti sono trattati in parte sotto la voce COLELITIASI e in parte sotto la voce FEGATO E VIE BILIARI.

Bibliografia

Arianoff A. A., *Minerva Med. Giul.*, 1972, **12**, 5312.

RED.

Digitized by Google

COLELITIASI

F. *cholelithiase*. - I. *cholelithiasis*. - T. *Cholelithiase*. - S. *colelitiasis*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 361). - **Definizione** (col. 363). - **Etiologia** (col. 363): *Frequenza*. - *Età e sesso*. - *Razza*. - *Obesità*. - *Ipercolesterolemia*. - **Patogenesi** (col. 365): *Ipotesi della stasi*. - *Ipotesi dell'infiammazione*. - *Ipotesi della discolia*. - *Cause locali*. - **Calcoli** (col. 368): *Costituzione dei calcoli*. - **Anatomia patologica** (col. 372): *Alterazioni che possono essere correlate all'etiopatogenesi della colelitiasi*. - *Alterazioni dipendenti direttamente o indirettamente dalla colecistolitiasi*. - *Alterazioni dipendenti dalla colelitiasi della via biliare principale*. - *Alterazioni consequenziali*. - **Sintomatologia** (col. 377): *Sintomatologia soggettiva*. - *Sintomatologia obiettiva*. - *Patologia correlata o associata*. - **Complicazioni** (col. 380): *Complicazioni acute*. - *Complicazioni subacute e croniche*. - *Cancerizzazione della colecisti calcolosa*. - **Litiasi del cistico** (col. 385). - **Litiasi dell'epatocoledoco** (col. 386): *Generalità*. - *Clinica*. - **Litiasi intraepatica** (col. 389): *Litiasi intraepatica isolata*. - *Litiasi intraepatica associata alla coledocolitiasi*. - **Diagnosi** (col. 390). - **Prognosi** (col. 391). - **Terapia** (col. 392): *Terapia medica*. - *Terapia chirurgica*. - **Sequele postoperatorie** (col. 397).

Cenni storici

I due grandi maestri medici dell'antichità, Ippocrate e Galeno, non conobbero la colelitiasi. Ippocrate, nei suoi libri, allude soltanto una volta a « quelli che provano un dolore ai lombi e al fianco e divengono itterici »; Galeno, nonostante la grande importanza data al fegato nella fisiologia da lui elaborata, fu molto scettico sull'esistenza della calcolosi biliare. Poiché il galenismo ha dominato nei secoli successivi, si deve arrivare alla fine del 1400 per trovare la prima relazione sulla c. di Beneveni di Firenze (morto nel 1502), per quanto Gentile da Foligno avesse già scoperto a Venezia, al principio del sec. XIV, una pietra verde incastrata nel dotto cistico di un cadavere (Marcello Donato, 1586). Seguirono gli studi autoptici di J. Lange (Langius), di Ricchieri (1516), di Forlivio (1540), di Vesalio (1542) e di Kentmann (1565).

Fra gli studiosi più notevoli di questo tempo si deve ricordare J. Fernel (Fernelius, 1485-1558) che descrisse con chiarezza la calcolosi epatica dal punto di vista etiologico, anatomico e clinico: la sua concezione patogenetica (« ristagno dei succhi », ispessimento della bile, conerezione) fu ritenuta valida fino alla fine del '700 (Boerhaave, Van Swieten, Vater). Contemporaneo di Fernel, Aurelio Teofrasto da Hohenheim (Paracelso, 1493-1541) emise la grande teoria patogenetica delle malattie « tartaree », regolate dalle leggi ereditarie (gotta, renella e c.) e nelle quali il tartaro precipita per azione di un principio coagulante (spirito di sale). Seguirono il concetto della diatesi petrificante lo svizzero Felice Platter (1536-1614), Girolamo Cardano di Pavia (1501-96), che scoprì che i calcoli biliari galleggiano nell'acqua, e G. Battista van Helmont (1664).

Volcher Coiter, fiammingo (1534-76), ha il merito della prima osservazione di litiasi del coledoco.

Nel sec. XVII sono soprattutto da ricordare l'inglese F. Glisson (1597-1677) e il tedesco Wepfer. Il primo delineò con mente già moderna la sintomatologia e la diagnosi della colica epatica, il secondo sostenne per primo l'origine epatica della secrezione biliare. Ettmüller (1644-83), proprio nell'intento sperimentale di sopprimere l'eventuale sorgente della bile, asportò la cistifellea nel cane, ma senza successo. È infatti dell'epoca la polemica sulla biligenesi (nel fegato o nella cistifellea?) e quindi sulla litogenesi (Sylvius, 1667; Borrichius, 1675). Silvio edificò anche la teoria chimica della litiasi per cui lo stato viscoso primario della bile verrebbe accentuato dall'acidità. Queste idee persistettero negli iatrochimici, in van Helmont e in Giorgio Baglivi (1668-1707). Quest'ultimo e G. B. Bianchi (1681-1761) proseguirono le ricerche chimiche e affermarono che nella bile e nei calcoli è contenuto un principio solforoso o resinoso per il quale questi sono infiammabili. Quest'ultimo fenomeno diventa il fatto sperimentale più noto per determinare l'origine biliare del concremento organico. Walter (1755) studiò ancora la costituzione dei coleliti che divise in lapilli striati, lamellati e corticati. Una vera petrologia biliare (microgeologia) si sviluppò successivamente con Meckel von Hemsbach.

Si occuparono della calcolosi biliare in questo periodo anche: Sabatier (1758), F. Hoffmann (1660-1742), Albert von Haller (1708-77) e G. B. Morgagni (lettera XXXVII, 1682-1771).

Nel 1725 Vater per primo descrisse l'ileo biliare. Gaetano Tacconi di Bologna, nel 1740, osservò la fistola biliare esterna con emissione di calcoli e J. L. Petit (1674-1750), nello stesso tempo, illustrò l'ascesso biliocalcoloso della parete addominale e la tecnica chirurgica per curarlo. Galeotti (1773) descrisse per primo la litiasi intramurale della colecisti.

Nel 1700 fu in voga la ricerca dei medicamenti litolitici: Antonio Vallisnieri (1662-1730) precedette Durante (1782), inventore della miscela di etere ed essenza di trementina e Soemmering (1795) che consigliò l'ingestione di etere e tuorlo d'uovo.

Federico Hoffmann fu l'iniziatore della terapia con le acque minerali, marziali, vitrioliche e alcaline.

Lo studio chimico proseguì nel giro del secolo con Fourcroy (1783/89-1801) che scoprì nei calcoli biliari la « sostanza apo-

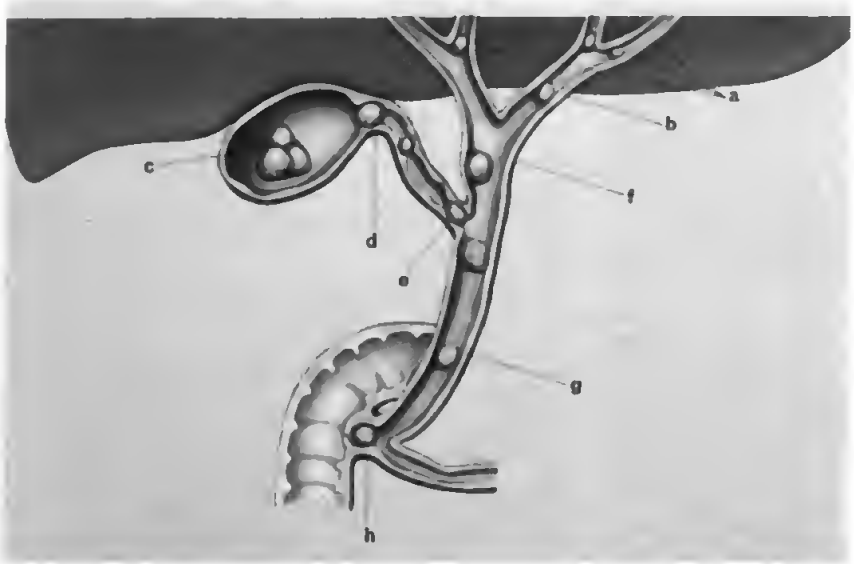


Fig. 1. Vari esempi di calcolosi delle vie biliari. *a*) Calcolosi dei dotti biliari intraepatici. *b*) Calcolosi del dotto epatico di sinistra. *c*) Calcolosi della colecisti. *d*) Calcolo incuneato nel collo della colecisti. *e*) Calcolosi del dotto cistico. *f*) Calcolosi del dotto epatico. *g*) Calcolosi del coledoco. *h*) Calcolo incuneato nell'ampolla di Vater.

Digitized by Google

dicera », detta poi da Chevreul colesterina e studiata da Bouisson (1843).

Il sec. XIX infine vede sorgere e affermarsi le grandi ipotesi patogenetiche: quella diatesica (Bouchard, 1837-1915) e quella infettiva (Galippe, 1889; Naunyn, 1891; Gilbert, 1894).

Definizione

Per c. s'intende la presenza nella bile di concrezioni calcolose e le conseguenze patologiche di ciò. Si distinguono una calcolosi delle vie biliari intraepatiche (c. intraepatica), una della via biliare principale (litiasi dell'epatocoledoco, coledocolitiasi) e una della via biliare accessoria (litiasi della colecisti o colecistolitiasi, e litiasi del dotto cistico). C. è sinonimo di calcolosi biliare o meglio di calcolosi delle vie biliari (fig. 1).

Etiologia

Frequenza

Le statistiche degli anatomopatologi indicano la frequenza con cifre percentuali del totale delle autopsie che variano dal 5,7 (Mitchell) al 10,8 (Denou). Se i calcoli sono espressamente ricercati la percentuale autoptica sale (Pheel: 15%; Svend-Hausen: 25%; S. Sherlock: 25%; Crump: 32%). Questi valori riguardano la c. sintomatica sommata a quella « latente ». La frequenza della c. spontanea degli animali è invece molto bassa: nel bestiame è dell'1% (Gauss e Davis), più spesso di tipo pigmentario (Williams). La c. è difficilmente riprodotta negli animali da esperimento.

Età e sesso

Eccezionale nel neonato (7 casi di Thomson), la c. è rarissima nell'infanzia e nella fanciullezza: nel 1938 (Potter) ne esistevano in letteratura soltanto 438 casi. Osservazioni di c. infantile sono state riportate da Chiray e Prat, Hamilton, Carey, Spence, Carswell e Willis. Relativamente più frequente nell'infanzia la litiasi pigmentaria da condizioni emolitiche.

La c. cresce di frequenza col crescere dell'età: la frequenza è massima intorno ai 50 anni (Debray). Tuttavia si deve distinguere fra il tempo di comparsa dei sintomi, il tempo di comparsa (radiologica) dei calcoli e il tempo in cui è messo in atto il trattamento chirurgico. Il primo (fase litiasica di Chiray) segue spesso a distanza di parecchi anni il secondo (fase litogena di Chiray); il terzo coincide di solito con il 5°-6° decennio (Sparkman, 1957).

La c. è più frequente nelle donne, specialmente in quelle maritate e feconde. Il rapporto tra i sessi è intorno a 3 : 1 secondo Naunyn, Chauffard, Rovsing, S. Sherlock, Colcock e McManus; più basso secondo altri AA. (Cleland 2 : 1; Blumsberg 3 : 2). La differenza tra i sessi si attenua dopo la cinquantina (Horn, 1956), ma rimarrebbe elevata per la c. cosiddetta metabolica: 95% donne (Bockus, Willard e Metzger).

A proposito della prevalenza della c. nella donna, specialmente nella donna che ha partorito, alcune osservazioni sembrano suggestive:

a) nei primi mesi di gravidanza si avrebbe una diminuzione della colesterolemia e negli ultimi mesi un aumento di questa con ipocolesterolocolia; nel puerperio invece sia il colesterolo nel sangue che quello nella bile sarebbero aumentati;

b) il colesterolo ematico aumenta nella fase premestruale (Kaufmann e Muelbach) e diminuisce di ca. il 40% durante e dopo il flusso: tale caduta si osserva solo in presenza di ovaie attivamente funzionanti;

c) la somministrazione sperimentale di estrogeni provoca ipercolesterolemia e iperviscosità della bile con diminuzione della secrezione (*inspissatio bilis*). Il potere ipercolesterolemizzante degli estrogeni è stato dimostrato anche nei portatori di cancro della prostata trattati con questi farmaci (Barillari, 1955);

d) in gravidanza si può osservare ritardo di svuotamento della cistifellea a cominciare dal VI mese: più che in rapporto all'aumento della pressione addominale, in relazione a disfunzione motoria (Potter);

e) la c. si associa talora a malattie (diatesiche?) prevalentemente femminili: emicrania (*migraines biliaires* di Chiray), asma bronchiale, allergia;

f) la gravidanza rappresenta spesso l'inizio dell'esplosione degli accidenti litiasici.

Tuttavia il significato di queste constatazioni è dubbio; non è per nulla dimostrata la patogenesi estrogenica della c. secondo l'ipotesi della degradazione del nucleo ciclopentanofenantrenico sostenuta da Chabrol. Meno facilmente negabile è l'influenza del ciclo mestruale sull'insorgenza della colica biliare.

Razza

Più evidenti le influenze della razza; la c., così frequente nella razza caucasica, è rara nell'Estremo Oriente (3,5% del totale delle autopsie): Annam (Massias), Indonesia (Langen), Giappone (Miyake). Anche i negri dell'Unione sudafricana sono poco colpiti (2% contro 13,5% dei bianchi: statistica autoptica di Becker e Chatgidakis, 1952). Invece in una comunità come New Orleans (U.S.A.) la frequenza è maggiore anche se la differenza tra le razze è mantenuta: 26,3% negri contro 73,6% bianchi (Windley, 1948).

Obesità

Altro fattore litogeno noto è l'obesità: Astley Cooper lo includeva nel famoso aforisma delle sette « effe »: *fat, fecund, fair, flabby, flatulent, female of forty* e Bouchard nel suo concetto della diatesi braditrofica (c., obesità, diabete, gotta). Tuttavia le recenti ricerche di Van der Linden (1961) hanno dimostrato che nella donna affetta da c., sia l'obesità che la colesterolemia aumentano con l'età: non esiste cioè una sicura influenza dell'obesità (e della colesterolemia) nell'etiologia della c.

Ipercalesterolemia

Molte ricerche sui rapporti fra il valore del colesterolo nel sangue e l'età, e/o il sesso, e/o la razza o la dieta hanno mirato a stabilire una relazione di causa ed effetto tra ipercolesterolemia-colia e la c.

a) Chauffard e la sua scuola e poi Aschoff e coll. elaborarono la teoria che l'ipercolesterolemia-colia, dimostrabili in varie condizioni fisiologiche e morbose (gravidanza, obesità, diabete, etc.) sono da considerare responsabili della forma cosiddetta « metabolica » della calcolosi biliare.

b) Misoguki e coll. (1913) affermarono che la bile dei giapponesi è molto povera di colesterolo e di sali biliari, donde la rarità della c. in questa razza e la relativa prevalenza della calcolosi pigmentaria.

c) Okuneff (citato da Aschoff) sottolineò la coincidenza fra c. e dimagrimento imputando la calcolosi ad una ipercolesterolemia da fame.

d) Al contrario Vervloet invocò l'enorme consumo di carne suina avvenuto in Olanda subito dopo la II guerra mondiale per spiegare la recrudescenza della c. in quegli anni.

e) Bevans e Mosbach (1956) provocarono nel coniglio, con la somministrazione continuata di diidrocolesterolo, la formazione di calcoli.

Ma altre constatazioni sono discordi.

a) Nel 75% dei casi di c. la colesterolemia è normale (Chabrol).

Digitized by Google

b) Non vi è rapporto fra tasso colesterolemico e colesterolocolia, anzi un eccesso di colesterolo alimentare fa diminuire la colesterolocolia.

c) La dieta di Dam e Christensen, del tutto priva di lipidi, provoca nel 90% dei criceti la comparsa di calcoli di colesterolo.

d) Sarles e coll. (1957) hanno visto che la diminuzione dei lipidi nella dieta, se questa è ipercalorica, favorisce la litiasi dell'epatocoledoco.

e) Nel ratto la porzione di colesterolo escreta dal fegato rappresenta una frazione relativamente fissa del colesterolo sintetizzato ed è indipendente dalla colesterolemia (Byers e Friedman, 1952).

f) Uno studio di 12 famiglie (400 persone) affette da ipercolesterolemia familiare, eseguito da Piper e Orrild (1952), non ha dimostrato in esse alcun aumento della frequenza della c.

In conclusione non si può considerare la calcolosi biliare, neanche nella forma cosiddetta « metabolica », come una litiasi per eccesso, da ipercolesterolemia-colia, nel senso di Chauffard.

Patogenesi

La patogenesi della c. è ancora oggi oscura. Fra i sostenitori delle 3 ipotesi classiche (ipotesi della flogosi, ipotesi della stasi, ipotesi dismetabolica) si accesero un tempo aspre polemiche: attualmente alcuni fatti constatati da questi AA. sono ancora validi, altri sono stati dimostrati erronei.

Ipotesi della stasi

Gli argomenti fondamentali a favore dell'ipotesi della stasi (Aschoff e Bacmeister, 1909-22; Westphal, 1923) sono:

a) la precipitazione calcolosa si verifica quasi sempre nella sede del ristagno biliare fisiologico: la colecisti;

b) spesso a monte di un calcolo che blocca il colletto della cistifellea si rinvengono numerosi calcoli più piccoli dovuti a precipitazione secondaria;

c) sperimentalmente Imamoglu (1958) indusse litiasi colecistica nel coniglio provocando una stenosi dell'infundibolo della colecisti;

d) secondo Albot e Debray l'infundibulocisticite primitiva, forse da epatite virale, può rappresentare un elemento favorente la precipitazione calcolosa;

e) la calcolosi calcica sarebbe principalmente in relazione con la stenosi infundibulocistica (Phemister, 1931; Green, 1959);

f) la stasi nella cistifellea indotta da cause organiche (alterazioni congenite, sifopatie di Albot) avrebbe grande importanza litogena nella c. del bambino e dell'adolescente (Franklin, Ladd, Potter, Seidler);

g) la stasi nella cistifellea può essere indotta da cause funzionali (ptosi viscerali, perturbazioni neurormonali, gravidanza): la c. postgastroresezione e quella postvagotomia sono probabilmente secondarie a turbe dello svuotamento per difetto di colecistokinina e/o deficit d'innervazione;

h) sono state descritte discinesie biliari litogene di genesi endocrina: ipotiroidismo (Hillemand, Mussio-Fournier, Du Barry) associate spesso a ipotonia segmentaria del tubo digerente (megabulbo);

i) Thureborn (1966) ha dimostrato una stratificazione della bile nei diversi punti della cavità della vescichetta e ha suggerito che ciò possa avere importanza nella cristallizzazione del colesterolo;

l) Wangesteen (1957) ha indotto nei cani litiasi della colecisti con la stenosi della via biliare principale;

m) è nota la calcolosi autoctona della via biliare principale a monte di una stenosi (postraumatica!);

n) alcune discinesie bilioduodenali possono essere litogene, come nella sindrome postgastrectomica con stasi cronica nell'ansa afferente e ristagno (*stockage*) duodenale o, al di fuori di questa, in ogni condizione di ostacolo al flusso biliare in duodeno per *stockage* duodenale con Oddi e Lütkens beanti (Albot e Kapandji, 1955, 1958).

Gli argomenti contrari all'ipotesi della stasi biliare pura sono i seguenti:

a) la ptosi viscerale e la colecistoatonia di Chiray e Pavel non si complicano in maniera specifica con la litiasi;

b) in alcune stenosi croniche serrate di lunga durata la colecistolitiasi è rara;

c) nelle sifopatie la stasi può durare moltissimo tempo senza che la vescichetta diventi calcolosa (Caroli e Debray);

d) in molte c. la contrattilità della vescichetta alla prova di Boyden è normale;

e) i tentativi sperimentali di indurre la calcolosi della colecisti provocando la stenosi del cistico sono stati infruttuosi: Copher e Illingworth, Mignot (cavia), Albeaux-Fernet (coniglio).

Ipotesi dell'infiammazione

Secondo questa teoria (Naunyn, Gilbert) l'alterazione flogistica della parete biliare, l'essudazione fibrinosa e/o l'ipersecrezione di muco spiegano la precipitazione calcolosa. Il centro molle o nucleo del calcolo fu interpretato come il risultato della desquamazione epiteliale e/o dell'essudazione proteica della cistifellea infiammata (catarro litogeno di Naunyn). Gli argomenti fondamentali a favore sono:

a) importanza litogena dei bacilli tifoparatifici, specie nei portatori guariti (Hanot, Gilbert, Fournier, Abrami, Boisford), dello streptococco enterogeno (McNey e Williams), di *Escherichia coli* (Naunyn);

b) il ritrovamento di germi morti o viventi nel nucleo centrale del calcolo (colibacillo: Gilbert e Dominici, 1923): il calcolo è considerato la tomba nella quale i germi sono murati vivi;

c) recenti ricerche hanno isolato nella bile *Condida* e *Torulopsis bilis* (Batista-Chavez e coll., 1957) e nel nucleo centrale un *Actinomyces* (Rains e coll., 1960);

d) il processo flogistico abbassa il pH nella bile colecistica e/o altera la permeabilità parietale e/o provoca la secrezione di muco e/o modifica la crasi biliare.

Argomenti contrari sono:

a) i fenomeni flogistici possono essere principalmente la conseguenza e non la causa della litiasi (Bockus);

b) i casi di microbismo latente di *Salmonella typhi* nella bile sono del tutto eccezionali;

c) la frequenza del tifo addominale nell'anamnesi dei calcolotici biliari non è diversa da quella della popolazione generale;

d) la frequenza generale della febbre tifoide è molto diminuita mentre quella della c. è aumentata;

e) la bile rappresenta una via di eliminazione normale di numerosi microbi; inoltre la presenza di germi nella bile colecistica non significa che esista una colecistite e che questa sia causa degli agglomerati calcolosi;

f) la frequenza della calcolosi asettica è elevata: 80% (Bockus);

g) i tentativi di provocare la litiasi sia con l'introduzione di germi nella vescichetta (Aronsohn, 1938) sia con l'irritazione delle pareti di questa (Albeaux-Fernet) sono stati infruttuosi;

h) poiché la bile normale contiene proteine di origine plasmatica, la presenza di proteina nel nucleo centrale del calcolo non implica di necessità l'etiologia infiammatoria (Russell e coll., 1963, 1968).

È probabile che questi fenomeni abbiano importanza quali fattori colecistici locali nella genesi dei calcoli e soprattutto nell'accrescimento di questi per agglutinazione e senz'altro nell'evoluzione della malattia calcolosa (c. con colecistite). Ma né il fattore flogosi, né il fattore stasi con *inspissatio bilis* per ristagno sono in grado di spiegare, da soli, tutta la patogenesi della calcolosi biliare.

Ipotesi della discolia

L'ipotesi dismetabolica o meglio la discolia da cause generali e/o locali è quella più favorita oggigiorno. La discolia

Digitized by Google

può dipendere principalmente da cause generali e/o da cause locali.

Fra le prime la *sovrapproduzione di sostanze precipitabili con la bile* è importante soltanto forse per la calcolosi biliare cosiddetta pigmentaria quale epifenomeno di molte malattie emolitiche (ittero tipo Minkowsky-Chauffard; anemia perniciosa; morbo di Cooley; talassemie; sindrome di Crigler-Najjar; malaria). Il meccanismo principale litogenico è l'ipercatabolismo dell'emoglobina con conseguente carico eccessivo di pigmento da cui il normale processo di glicuronoconiugazione epatica è sopraffatto, con passaggio nella bile di pigmento in quantità eccessiva e sotto forma libera, cioè insolubile. Si formano calcoli, cosiddetti puri, di bilirubinato di calcio.

L'*alterazione dei fattori solubilizzanti nella bile* è stata soprattutto ritenuta attiva da Chauffard e dalla sua scuola. Questi AA. affermarono che i sali biliari hanno una funzione protettiva dell'equilibrio colloidale della bile: la diminuzione del rapporto ac. colalico/colesterolo condurrebbe all'insolubilità di quest'ultimo nella vescichetta e questa diminuzione risulterebbe da una disfunzione epatogena. Secondo Aschoff e Rosin il disturbo metabolico primitivo riguarderebbe, nei sali biliari stessi, il rapporto relativo tauro-glicocolati/desossicolato, quest'ultimo avendo il potere solubilizzante maggiore. Chabrol ed altri non hanno potuto confermare queste affermazioni. Tuttavia l'opinione sostenuta da Chauffard, che la causa primaria della discolia sia un'intima disfunzione degli epatociti, è ridiventata attuale. La sintesi del colesterolo avviene principalmente nel fegato e pure nel fegato avviene la sua scissione con escrezione degli acidi biliari che rappresentano l'80% del colesterolo metabolizzato. Questi composti sono presenti nella bile come sali degli acidi glico- e taurocolico. La conversione del colesterolo avviene principalmente nella frazione glicocolica (sali glicoconiugati dell'ac. colico e dell'ac. desossicolico). Ogni fattore che agisca alterando la conversione del colesterolo nei sali biliari favorirebbe la precipitazione al punto critico del colesterolo insolubile (Lorentz, 1966). Anche secondo Besançon nella litogenesi cosiddetta metabolica il complesso colesterolo-acidi biliari-fosfolipidi è un miscuglio ternario in equilibrio nella bile epatica ed è in questa che avviene il fatto patologico primario (sovrasaturazione del colesterolo) dovuto alla convergenza di fattori litogeni multipli e di disturbo metabolico dei 3 componenti il miscuglio stesso.

Cause locali

Lo stato fisicochimico degli acidi biliari è difficile da definire; la loro solubilità decresce col pH; i sali di sodio degli acidi colico, desossicolico, glico- e taurocolico subiscono in soluzione pura, al di là di una certa concentrazione, una trasformazione micellare; in soluzione mescolata si hanno poi fra i vari tipi di colloidi (acidi grassi, lipoproteine, fosfolipidi, etc.) tipi di interazione ancora più complessi. Il potere di tenere disciolto il colesterolo nella bile (*Cholesterol Holding Capacity*: C.H.C.) sarebbe particolarmente devoluto ad uno di questi sistemi colloidei (complessi di assorbimento).

Verschure e Mijulieff (1956), misero in evidenza nella bile colecistica un complesso macromolecolare il cui nucleo era costituito da una lipoproteina secreta dalla mucosa, contenente lecitina e polipeptidi. Tale complesso era fornito di proprietà colloidoprotettiva e veniva a scomparire nella bile contenuta in cistifellee calcolose (Juniper, 1958). Isaksson ritrovò nella bile colecistica il complesso lecitina/sali biliari di Hammarsten (1905) e lo riprodusse *in vitro* con lecitina d'uovo e ac. desossicolico coniugato. Tale complesso è stato detto sistema L.BS. I valori medi del rapporto L.BS sono intorno a 16 : 1 e il valore critico, al disotto del quale l'attività solubilizzante diventa insufficiente, sarebbe 11 : 1.

Le cause locali, colecistiche, ipotizzate per spiegare la diminuzione della C.H.C. della bile da alterazione dell'eucolloidalità di questa sono:

a) il riassorbimento fisiologico degli acidi biliari attraverso la parete colecistica, sarebbe aumentato nella flogosi della mucosa e sarebbe anche differenziale per i glicotaurocolati che migrano più rapidamente dei desossicolati (Stary, Adlersberg);

b) il riassorbimento transparietale si verifica anche per le lecitine e per il colesterolo stesso;

c) il fenomeno inverso, cioè l'« emissione transparietale » si verifica per il Na^+, come NaCl, nell'essudazione flogistica ed è probabile per il colesterolo nelle condizioni di colesterolosi parietale (cistifellea « a fragola »);

d) la secrezione della mucina nella bile ha importanza nella litogenesi come dimostrano i fatti seguenti: nella litiasi sperimentale del criceto il mucocele della colecisti precede la cristallizzazione calcolosa (Fortner e Russell, 1967); nei fiocchi di muco contenuti nella via biliare principale precipitano a volte microcristalli di colesterolo (Womack *et al.*, 1963); le cripte di Rokitansky-Aschoff ricolme di muco sono spesso sede di calcoli intramurali; il muco è il cemento dei conglomerati calcolosi (Besançon);

e) i batteri possono attaccare le lecitine con le fosfolipasi e deconiugare gli acidi grassi con le idrolasi;

f) infine alcuni enzimi pancreatici penetrati nelle vie biliari per reflusso (duodeno)-pancreatico-biliare possono, aumentando la permeabilità parietale, abbassare la C.H.C. della bile colecistica (Wolfer, 1931; Bisgard e Baker, 1940; Longo e Sosa-Gallardo, 1951; Troitskaja e Sciaak, 1964-65).

Concludendo: l'etiopatogenesi della c. è ancora ignota, in gran parte per la difficoltà di riprodurre la malattia negli animali da esperimento. L'infezione da sola e la stasi biliare, sia colecistica sia in qualsiasi altro punto delle vie biliari, sono insufficienti a spiegare la litogenesi. Esse possono intervenire come fattori accessori, sia nella vescichetta che fuori di essa, contribuendo alla cristallizzazione e all'agglutinazione calcolosa. Alcuni fattori litogeni (età adulta o matura, sesso femminile, razza bianca, predisposizione genetica, dieta ipercalorica) hanno importanza indiscutibile, ma non definita. Il momento principale è probabilmente epatogeno da causa generale dismetabolica (discolia), in pochi casi per aumento della secrezione di pigmento precipitabile come nella c. che si osserva nelle condizioni emolitiche, più spesso per difetto degli elementi solubilizzanti (acidi biliari, fosfolipidi, sistema L.BS) e diminuzione della C.H.C. nella bile epatica. Non sembra esistere una relazione di causa ed effetto fra ipercolesterolemia e c. Una distinzione molto netta tra c. metabolica e c. infiammatoria non è opportuna perché numerosi fattori, flogistici e/o meccanici, da stasi, contribuiscono a determinare la cristalizzazione del colesterolo.

Calcoli

Il numero dei calcoli ritrovati nella colecisti è variabile: da uno a parecchie migliaia; Schackrev in un caso ne contò 14.000. La grandezza varia da quella dei granelli di rena (microliti di Askanazy, sabbia biliare) a quella di un uovo di gallina (calcoli di riempimento della cistifellea); è ricordato un calcolo biliare del peso di 110 g (Walters e coll.). Talvolta i coleliti contenuti nella vescichetta sono della stessa grandezza, ma non è raro di ritrovarne di due o più dimensioni, come appartenenti a due o più generazioni diverse.

Secondo la loro forma esterna (fig. 2) i calcoli si dividono in *calcoli sfaccettati*, simili a chicchi di granturco o

Digitized by Google

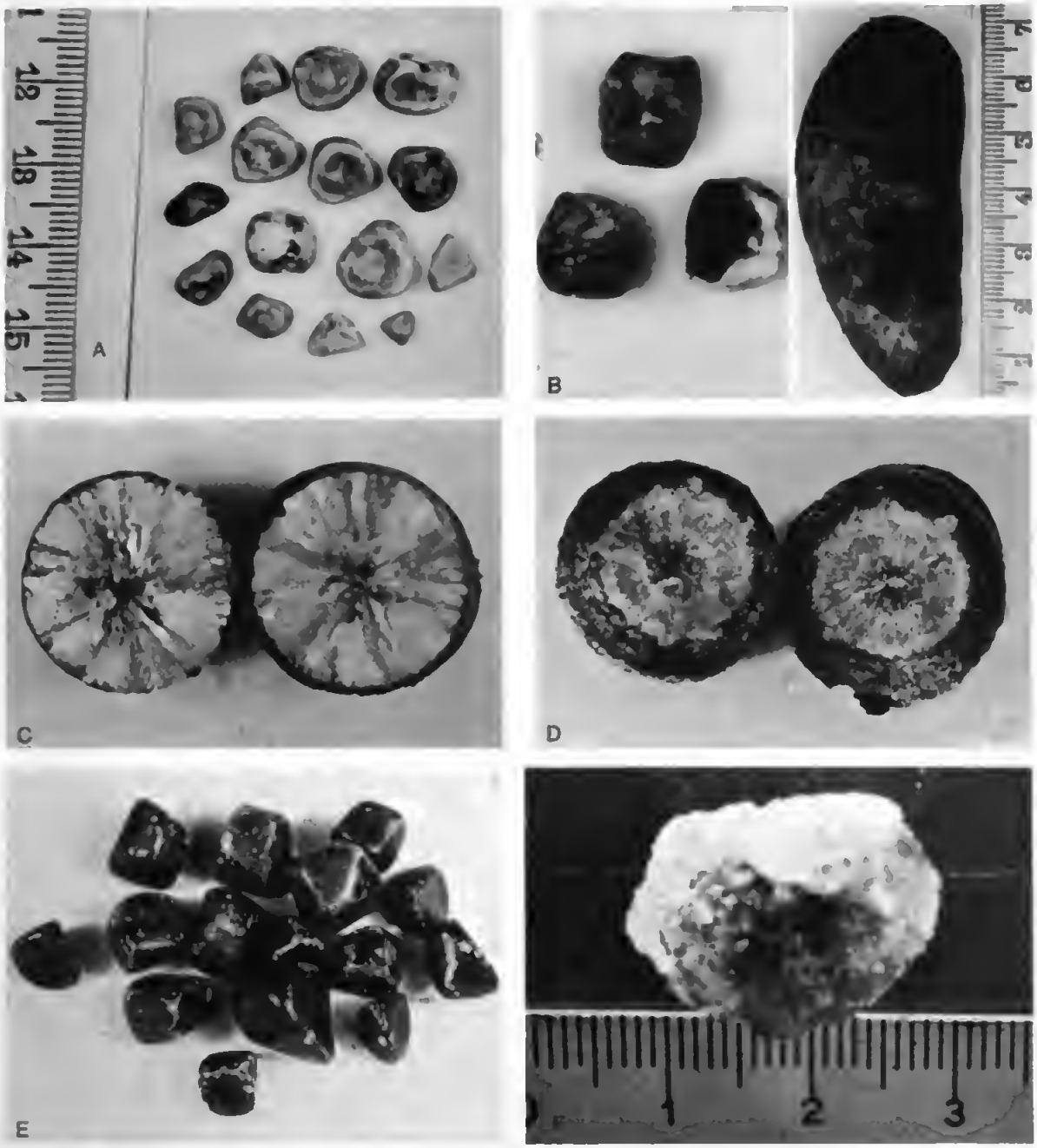


Fig. 2. *A*) Gruppo di calcoli sfaccettati estratti da una cistifellea. *B*) Altri tipi di calcoli sferici (a sinistra) e da riempimento (a destra). *C*) Calcolo di colesteroto puro in sezione. *D*) Calcolo di combinazione in sezione: il nucleo di colesterolo è circondato da un mantello pigmentario. *E*) Calcoli misti sfaccettati. *F*) Calcolo di carbonato di calcio.

di melograno, di colore che varia dal verde-giada chiaro, al verde-oliva, al verde-nero; *calcoli sferici*, a superficie liscia o finemente granulosa, *calcoli ovali, cilindrici, moriformi* (*mulberry stones*). Più raramente sono concrezioni di forma bizzarra o lenticolare o piatta, come i pezzi di un gioco di incastro (*jig-saw puzzle*).

Sulla superficie di sezione di un calcolo si notano: il *centro* o *nucleo centrale*, talora riconoscibile come un piccolo granello nerastro che ricorda una scoria ferrosa o come il molle ripieno di un cioccolatino al liquore (*calcul en dragée à la liqueur* di Chauffard); uno *strato intermedio*, che può essere raggiato come una ruota o laminato in gusci concentrici di colore diverso (anelli di Liesegang); può presentare delle cavità, dei crepacci, delle cristallizzazioni grossolane a tronco d'albero o sottili come fasci di paglia (*cristallisation gerée* di Fiessinger); e un

guscio esterno o *mantello*, di struttura e colore diversi; può apparire talora liscio verde-chiaro, duro, calcareo, fragile oppure a superficie scabra e di apparenza terrosa, friabile.

Teoricamente i calcoli si distinguono in calcoli *puri* (o meglio omogenei), cioè formati da un solo componente, ad es. colesterolo o pigmento, e *composti* (o meglio disomogenei), cioè formati da costituenti diversi (pigmento, colesterolo, proteine, calcio, etc.).

1. *Calcoli pigmentari.* – Rari (5,6% dei 300 casi esaminati da Illingworth), lisci, lucenti, neri o verde-scuri, moriformi o a scaglia come pezzi di un gioco di pazienza, sono di solito piccoli e multipli, duri, ma friabili. Sono classicamente considerati puri (costituiti da solo bilirubinato di calcio) e metabolici (da iperemolisi e ipercatabolismo dell'emoglobina). Rappresentano il tipo più comune della c. in Estremo Oriente (Miyake). Di questo tipo sono anche le concrezioni calcolose che si formano nelle vie biliari a monte di una stenosi.

2. *Calcoli di colesterolo.* – Si presentano sia come calcolo unico (*solitaire* di Meckel von Helmsbach), rotondo od ovale, color miele, giallo-ambra o verdino, liscio o finemente scabro, combustibile, leggero, raggiato, e sia come calcoli multipli, rotondi o moriformi, in aggregati, con le stesse caratteristiche, spesso in coincidenza di una cistifellea a fragola (fig. 2, *C*). I calcoli di colesterolo sono considerati tipici calcoli metabolici e puri, costituiti di solo colesterolo, che è disposto in grossolani cristalli radianti dal centro a ramo d'albero, senza stratificazioni (calcolo non laminato).

3. *Calcoli di carbonato di calcio.* – Rari, di grandezza media, rotondeggianti, bianchi, duri, costituiti da carbonato di calcio puro (fig. 2, *F*). Sono in rapporto con l'esistenza nella colecisti di un contenuto altamente calcareo (bile calcica: *limy bile* di Knutsson), talora liquido come latte di calce, talora pastoso come dentifricio o mastice dei vetrai. Studiato da Phemister e coll. negli U.S.A. (1931), da Knutsson in Svezia, detto da Weill (1932) « quarto calcolo biliare », il calcolo di carbonato di calcio sarebbe in rapporto con l'ipersecrezione calcica attraverso le pareti di una colecisti esclusa (Debray).

4. *Calcoli misti.* – Sono per definizione composti di colesterolo e bilirubinato di calcio, classicamente considerati come il risultato dell'infezione prevalente (calcoli infiammatori o settici) (fig. 2, *E*). Sono spesso sfaccettati e/o laminati, multipli, di colore vario, spesso di due o più diverse generazioni, oppure cilindrici, scabri, a mozzicone di sigaro, a barile, a proiettile di revolver, e si presentano sia come calcoli di riempimento della cistifellea e sia come calcoli di ostruzione del coledoco e del cistico. Secondo Aschoff e Bacmeister da questi debbono essere tenuti distinti i seguenti.

5. *Calcoli di combinazione.* – Secondo i detti AA. essi sarebbero calcoli metabolici, formati da un nucleo centrale di bilirubinato di calcio o di colesterolo puri e di un mantello flogistico di bilirubinato di calcio (fig. 2, *D*). Sono unici, peculiari e riconoscibili nel mezzo di altri calcoli misti. Rolleston e McNee ne elencano due tipi: *a*) con nucleo di colesterolo asettico e mantello di bilirubinato di calcio; *b*) friabile, terroso, dei dotti biliari, con nucleo di pigmento-calcio e mantello molliccio o farinoso di colesterolo, pigmento e calcio.

Costituzione dei calcoli

Juniper e Woolf (1956) hanno visto che nella bile sono spesso presenti cristalli microscopici di bilirubinato di calcio e colesterolo (microliti), talora in forme di aggregazione più complesse (microsferoliti). Microcristalli birifrangenti di colesterolo precipitano a volte in seno ai fiocchi di muco contenuti nella via biliare principale (Womack e coll., 1963) o nelle cripte di Rokitansky-Aschoff (Besançon, 1971). Il colesterolo è cristallizzato in forma monoidrata o anidra (Bogren e Larsson, 1963). Mentre Aschoff affermava (1922) che il calcolo raggiato puro di colesterolo non aveva nucleo centrale perchè non flogistico e formato in un mezzo povero di proteine, e Naunyn al contrario asseriva che tutti i calcoli hanno il loro centro proteico flogistico da « catarro litogeno », le ricerche recenti tendono a negare l'esistenza del calcolo puro. L'analisi microchimica, la spettrofotometria, l'analisi istochimica della superficie di sezione coi coloranti paS e/o con l'Alcian blu, la microdiffusione dei raggi X (Tarnoky, 1953; Juniper e Woolf, 1956; Bogren, Rains, 1960; Womack, 1963; Russell e coll., 1968) hanno messo in evidenza nel nucleo centrale dei calcoli di colesterolo e dei calcoli pigmentari, sempre presenti in varia proporzione, proteina, colesterolo, pigmento e calcio.

Anche il concetto che la laminazione (formazione di gusci concentrici; « apposizione » di Aschoff) testimoni ricorrenti attacchi flogistici (Von Bergmann), anche se in questa fase le mucine hanno un fondamentale ruolo cementante, non è più attuale: Kleeberg (1953) ha riprodotto le lamine concentriche in mezzo colloidale asettico e queste sono dovute soltanto ad effetti di membrana. Ugualmente è dovuta alle sole forze chimiche attive nella cristallizzazione la forma sfaccettata di alcuni calcoli e non, come si credeva, alla compressione reciproca delle pietre.

Il carbonato di calcio precipita in forme cristalline ben definite simili all'aragonite, vaterite e calcite talora combinato col fosfato di calcio in cristalli che ricordano l'apatite, l'idrossiapatite e la dahlite.

Concludendo: le ricerche hanno deluso la speranza che « attraverso i calcoli possa riconoscersi la storia del calcolotico come il geologo attraverso i vari strati geologici formula la storia della formazione del globo terrestre » (Pontano) e hanno anche, mettendo in dubbio l'esistenza dei calcoli puri, attenuato le differenze tra i due tipi contrapposti di c. delineate dal lavoro di Aschoff e coll. (1909-1924): etiologia dismetabolica nota della c. colesterolica ed etiopatogenesi ignota, prevalentemente flogistica, dei calcoli misti. Invece calcoli con differenti caratteristiche rappresentano semplicemente combinazioni diverse degli stessi ingredienti fondamentali con predominanza dell'uno e dell'altro fattore etiologico (discolia, flogosi).

Anatomia patologica

La colecisti normale è di un colore verde mare o bluastro perché le sue pareti sottili ed elastiche lasciano trasparire il colore della bile in essa contenuta. Se la bile ne è spremuta via, le pareti della cistifellea prendono un colore rosa salmone pallido. I calcoli possono formarsi in una cistifellea apparentemente normale (colecistolitiasi senza colecistite), ma molto più spesso essi si accompagnano ad alterazioni delle pareti della vescichetta (colecistolitiasi con colecistite). Oltre a ciò, in associazione o come conseguenza della c. possono osservarsi alterazioni nella via biliare principale, nel fegato, nel pancreas, nella papilla di Vater, nei segmenti adiacenti del tubo digerente, etc., alterazioni flogistiche acute anche suppurative, infiammatorie croniche e consequenziali (sclerosi, necrosi, fistolizzazioni, calcificazione, etc.). V. COLECISTITE; FEGATO E VIE BILIARI; ITTERO; COLEPERITONEO.

Alcune di queste alterazioni patologiche sono dipendenti direttamente dalla presenza dei calcoli e si osservano nello stesso organo che li contiene, come ad es.,

Digitized by Google

TAB. I. ALTERAZIONI PATOLOGICHE DIPENDENTI DALLA PRESENZA DEI CALCOLI

A. Alterazioni che possono essere correlate all'etiopatogenesi della colelitiasi:	colecistosi	a) displasie della colecisti b) colesterolosi c) adenomiomatosi d) infundibulocisticite (sifopatie)

B. Alterazioni dipendenti direttamente o indirettamente dalla colelitiasi della colecisti e/o del cistico:

a) colecistite cronica b) colecistite acuta c) mucocele della colecisti d) idrope della colecisti e) empiema della colecisti	(nella colecisti)
f) epatiti « satelliti » g) ascessi colangitici	(nel fegato)
h) sindrome organofunzionale dell'epatico di Mirizzi i) pediculite (epatocoledocite)	(nella via biliare principale)
j) sclerosi-stenosi, papilloddite k) pancreatite cronica	(nella papilla e nel pancreas)

C. Alterazioni dipendenti dalla colelitiasi della via biliare principale:	a) lesioni da impegno del calcolo: flogosi, sclerosi, ulcerazione b) alterazioni a monte dell'ostruzione calcolosa: dilatazione dotti biliari, sclerosi perilobulare, colangite ascendente, cirrosi biliare
D. Alterazioni consequenziali:	a) colecistite cosiddetta « filtrante », necrosi, perforazione, peritonite biliare b) fistola biliobiliare, biliodigestiva, ileo biliare c) flemmone parietale di J. L. Petit d) calcificazione della cistifellea (cistifellea « a porcellana ») e) cancro della cistifellea

le lesioni della via biliare principale nella c. dell'epatocoledoco; altre si verificano a distanza dell'organo che alberga i calcoli, come ad es. nella litiasi della colecisti, le epatiti satelliti, la papilloddite e la pancreatite cronica. Infine esistono quadri anatomopatologici, prevalentemente colecistici, che possono essere correlati all'etiopatogenesi della c., come ad es., la colesterolosi e l'adenomiomatosi della cistifellea e l'infundibulocisticite (tab. I).

Alterazioni che possono essere correlate all'etiopatogenesi della colelitiasi

Di tutte queste lesioni, nelle quali il fattore flogistico è poco preminente (colecistosi), ricordiamo:

1. *Colesterolosi.* – Moynihan nel 1909 dette la prima descrizione dell'aspetto macroscopico dell'alterazione, che ebbe il nome di colecisti « a fragola » (*strawberry gallbladder*) da MacCarty, di colesterosi colecistica da Mentzer (1925) e che fu studiata accuratamente da Boyd (1927 e coll.). Il deposito degli esteri di colesterolo sulla mucosa della vescichetta può essere diffuso o circoscritto alla regione cervicoinfundibolare, sotto forma di granuli giallastri, come gli acheni della fragola matura, e di masserelle peduncolate (polipi lipoidei), sia libero nello stroma e sia nell'interno di cellule di tipo lipofagico. L'etiologia della condizione morbosa è ancora oscura.

2. *Adenomiomatosi.* – È un'affezione discussa, caratterizzata dall'ipertrofia delle cripte o seni di Rokitansky-Aschoff, dilatate più o meno, scavate nella parete. Queste cripte non debbono essere confuse con i dotti aberranti di Luschka; esse sono spesso ripiene di muco e/o contengono calcoli intramurali. Nelle forme molto floride si parla di *cholecystitis glandularis proliferans*. L'alterazione è stata studiata sotto vari nomi, soprattutto da King e McCallum (1931), King (1953), LeQuesne e Ranger (1957).

3. *Infundibulocisticite* (Albot e Debray). – Le alterazioni sono circoscritte all'infundibulo e al dotto cistico (sifopatie), sono caratterizzate da infiltrazione plasmacitolinfocitaria con isolotti linfoidi, ispessimento delle tuniche, sclerosi variabile, prevalenti negli strati più esterni, con mucosa di solito integra. L'infundibulocisticite è perciò più probabilmente primitiva che secondaria alla presenza di calcoli nel colletto e/o nel fondo della vescichetta.

Alterazioni dipendenti direttamente o indirettamente dalla colecistolitiasi

La presenza dei calcoli nella cistifellea induce più o meno presto in essa un processo flogistico che assume più di sovente un andamento cronico. Nella fase iniziale si hanno infiltrazione rotondocellulare sottomucosa e fibrosi, edema e linfoadenite semplice nel linfonodo di Mascagni; in seguito la parete si ispessisce, la mucosa e lo stroma diventano particolarmente edematosi e l'infiltrazione rotondocellulare interessa tutto lo spessore di quella (*colecistite scleroipertrofica*). Infine col progredire della malattia la cistifellea perde il suo colore cilestrino translucido per assumere un aspetto bianco perlaceo opaco dovuto all'ispessimento e alla fibrosi delle sue tuniche, diviene piccola e retratta sui calcoli che contiene, deformata, spesso avvolta da aderenze con l'epiploon e/o coi visceri vicini (pericolecistite). L'atrofia cicatriziale è estrema cosicché non è più possibile distinguere la mucosa dalla muscolare: tutte e due le tuniche sono trasformate in tessuto fibroso ialino sovente costellato da infiltrati leucocitari e/o da piccoli ascessi miliari intramurali (*colecistite scleroatrofica*). Se, in presenza di ostruzione cervicoinfundibulocistica, le pareti della cistifellea così trasformate permettono il passaggio di un liquido che non ha più nulla di biliare, ma è un vero liquido di dialisi di provenienza plasmatica (A. Gosset), si ha la formazione di un'*idrocolecisti* o *idrope* della colecisti.

La frequenza delle alterazioni della via biliare principale è molto elevata nella colecistite cronica scleroatrofica, per le numerose e varie modificazioni organofunzionali associate alla litiasi dell'epatocoledoco. Ugualmente alta è la frequenza della pancreatite cronica o meglio degli induramenti della testa del pancreas, della pericolecistite e delle lesioni a quest'ultima secondarie, come la peri-(piloro)-duodenite e le fistole biliari interne.

In qualsiasi momento dell'evoluzione della malattia può insorgere una *colecistite acuta* cosiddetta ostruttiva. La fase acuta è usualmente scatenata dall'occlusione infundibulocistica dovuta all'impegno di un calcolo nel dotto cistico o in uno pseudodiverticolo del *collum* (borsa di Hartmann). La vescichetta,

Digitized by Google

ingrandita (megacolecisti acuta), a forma di banana o di melanzana, di color rosso più o meno fosco, tesa, libera o avvolta da aderenze recenti con gli organi vicini, è coperta o meno da chiazze di fibrina. Alcune volte le pareti sono ispessite e dissociate dall'edema, la mucosa è integra, con evidenza particolare di cellule mucipare, l'aspetto flogistico è meno schietto, il contenuto è rappresentato da bile chiara, limpida, filante, che rassomiglia a miele fluido (*mucocele della cistifellea*). Altre volte il contenuto è un liquido purisimile, sotto forte tensione, più o meno torbido e commisto a calcoli e/o a fanghiglia biliare. Non sempre questo liquido è vero pus e contiene germi (*emplema della colecisti* o *piocolecisti*); in alcune occasioni è sterile, formato da un'emulsione di colesterolo e di carbonato di calcio: i fatti flogistici veri sono limitati agli strati esterni e sono modesti; prevale l'edema. Le riserve sulla natura genuinamente flogistica ovvero batterica di tutte le colecistiti acute sono state espresse da molti AA.: alcuni di essi hanno ipotizzato, nelle colecistiti acute e in specie nelle forme cosiddette « filtranti », un ruolo enzimatico svolto dal succo (duodeno)-pancreatico refluito nelle vie biliari; altri estendono l'origine vascolare primaria delle alterazioni della megacolecisti acuta ostruttiva, dall'edema da congestione vasale e dall'essudazione sierosa intracavitaria a tutte le forme di necrosi della mucosa e/o della parete della cistifellea (Boyd, Longo e Sosa-Gallardo, Geffroy e coll.).

La fase acuta può progredire fino alle conseguenze della perforazione o, più spesso, retrocedere ad un'evoluzione più lenta, con ricorrenza di episodi di esacerbazione, del mucocele o addirittura dell'idrope.

Le *alterazioni del fegato* nella colecistolitiasi possono concomitare con le forme acute, raramente sotto il profilo di gravi epatiti necrotiche, talora con ascessi epatici originati dalla fovea e ad andamento dissecante (Champeau e Pineau, 1957). Più spesso esse accompagnano le forme più comuni di colecistolitiasi con colecistite cronica, senza stasi biliare.

Queste epatiti sono dette *epatiti paralitiasiche* o *satelliti* (Albot e Kapandji, 1958). È probabile che esse s'instaurino per vie diverse: dai linfatici della fovea e della capsula di Glisson, dai linfatici del peduncolo agli spazi portali; per via canalicolare con reflusso duodenobiliare; per la via venosa: flebite portale e flebite delle vene porte accessorie dalla vescichetta al fegato. Sono state descritte varie forme anatomopatologiche: *a*) sclerosi corticale poco evolutiva; *b*) glissonite paracolecistica circoscritta; *c*) flogosi sclerosante degli spazi portali (*espace-portite*); *d*) forme associate di pericolecistite-periepatite-pericoledocite e *espace-portite*.

La ripercussione della colecistolitiasi sulla via biliare principale contigua, o distante dalla vescichetta (coledoco distale, papilla, pancreas cefalico) varia da caso a caso. Localmente si può verificare una compressione meccanica dell'epatico e/o del coledoco da parte di un calcolo incastrato nella regione cervicoinfundibulocistica e/o una compartecipazione funzionale (sindrome dell'ostacolo funzionale, Salembier, 1954) e/o flogistica della via biliare principale per pericoledocite, edema, linfadenite del peduncolo epatico (« pediculite »): *sindrome organofuncional del hepático* di Mirizzi. A distanza si osservano stati di ipertono che possono evolvere verso la sclerosi-stenosi reversibile della papilla, dell'Oddi e/o del coledoco distale; la sequela irreversibile ne è la papilloddite scleroretrattile di Delfor, Del Valle, Donovan.

Gradi minori di induramento del *pancreas* sono trovati con molta frequenza nelle operazioni per colecistolitiasi anche senza calcolosi del coledoco distale (Kehr). Tuttavia attualmente si tende a ridimensionare la reale frequenza della pancreatite cronica concomitante con la c.: essa sarebbe piuttosto rara (Pettinari e Vaccari, 1939; Comfort *et al.*, 1946-48; Mercadier e Hepp, 1956).

Alterazioni dipendenti dalla colelitiasi della via biliare principale

Alcune volte i calcoli sono liberi nelle vie biliari, dove non provocano effetti oppure provocano quelli di un'*ostruzione biliare incompleta*; altre volte il calcolo è fortemente incastrato nel segmento terminale dell'epatocoledoco dove può indurre lesioni locali: edema, ulcerazione della mucosa, flogosi, sclerosi della papilla e u del pancreas attiguo. È nel caso di questa *ostruzione biliare completa* (per quanto la sua completezza sia di rado assoluta: il calcolo può scavarsi una nicchia a lato della via biliare, che ne risulta solo parzialmente ingombra) che si osservano le alterazioni più importanti:

a) dilatazione dei dotti biliari a monte dell'ostacolo, talora fino alle più fini ramificazioni intraepatiche, ma più spesso limitata alle vie biliari extraepatiche e in specie all'epatico comune e all'epatico sinistro;

b) ispessimento delle pareti dei dotti per aumento del tessuto fibroso e anche, in grado minore, per infiltrazione cellulare infiammatoria;

c) ingrandimento del fegato con lesioni microscopiche di trombi biliari, proliferazione pericanalicolare, fibrosi degli spazi portali ad evoluzione perilobulare;

d) occasionale scoppio di un'infezione in questi dotti dilatati (colangite ascendente) con la conseguenza eventuale di una pericolangite ascessuale;

e) aggravamento delle lesioni suddette verso il quadro del fegato da stasi biliare cronica con sclerosi: cirrosi biliare.

Alterazioni conseguenziali

Sono numerose nell'evoluzione di una colecistite acuta calcolosa: necrosi, perforazione in peritoneo libero (peritonite bi-

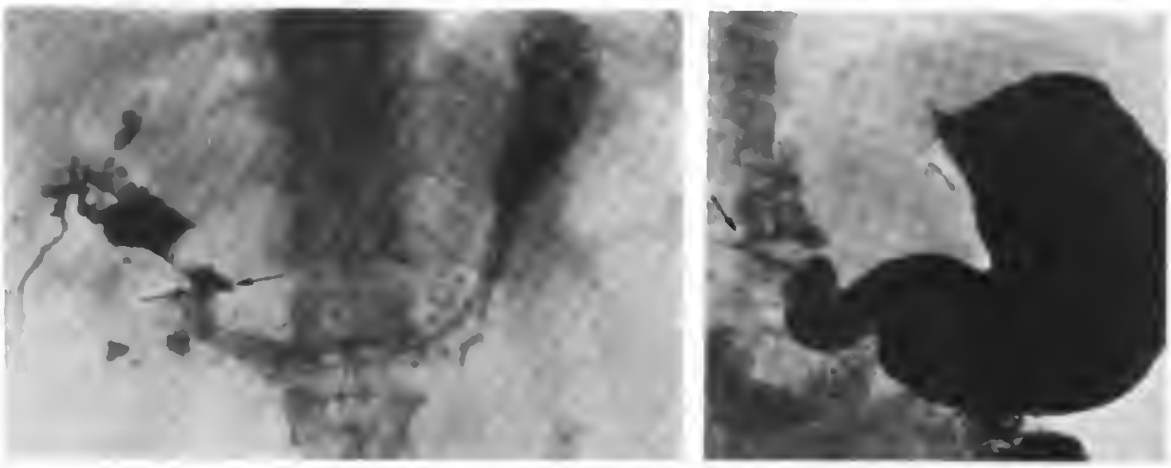


Fig. 3. *A sinistra:* calcolosi della via biliare principale; fistola colecistoduodenale (*frecce*); opacizzazione delle vie biliari per reflusso in corso di esame radiografico del tubo digerente. *A destra:* fistola colecistoduodenale (*freccia*) evidenziata per reflusso duodeno-biliare in corso di esame radiografico del tubo digerente nel decorso postoperatorio di enterolitotomia per ileo biliare. (*Osservazione de Sanctis*)

Digitized by Google

liare, ascessi subfrenici) o penetrazione nella parete addominale (flemmone biliare di J. L. Petit) o in un organo vicino (fistola colecisto-epatico-cnledocica; fistola colecistoduodenale [fig. 3]; fistola colecisto-duodeno-colica, etc.). Attraverso i tramiti fistolosi si fanno strada i calcoli, che possono essere espulsi all'esterno o più spesso nel tubo digerente (ileo biliare).

Raramente, come esito della colecistite cronica calcolosa o della cronicizzazione di una colecistite acuta ostruttiva con empiema, nelle pareti della vescichetta si depositano sali di calcio sotto forma di chiazze discontinue o di un guscio completo (Biocca, 1947). La rara condizione morbosa è stata detta: colecisti pietrificata, colecisti « porcellana », colecisti « smalto » (*enamelled gallbladder*); essa può associarsi a litiasi secondaria di carbonato di calcio puro e o a bile calcica.

Per il cancro della cistifellea v. FEGATO E VIE BILIARI, *patologia delle vie biliari*.

Sintomatologia

La c. può essere asintomatica: la consistenza numerica di questa c. detta anche latente, silente o muta, non è stabilita. Naunyn (1908) diceva che contro 200.000 colelitiasici sintomatici esistevano nella Germania di allora ca. 2 milioni di colelitiasici asintomatici. Nella stessa epoca Charcot trovava fra le sue vecchie della Salpêtrière il 75% di calcolosi biliare latente.

La colecistolitiasi, di gran lunga la più frequente, può provocare una sintomatologia più o meno ricca, di fondo, cui si possono aggiungere sintomi e segni della litiasi in particolari sedi (calcolosi del cistico, della via biliare principale, intraepatica) e/o di peculiari evoluzioni e complicanze.

Sintomatologia soggettiva

La sintomatologia di fondo è di solito caratterizzata dal dolore biliare e dalla dispepsia. Il dolore può essere diverso da caso a caso e nel tempo: fisso con o senza irradiazioni tipiche, a crisi parossistiche brevi, modeste e ricorrenti, a crisi « dei 3 giorni » (Gutmann), sotto forma di « stato di male » biliare.

Il dolore biliare più violento, preciso, definito, tipico è la *colica epatica* o *biliare*: la crisi interviene bruscamente, nelle donne comunemente in correlazione del mestruo o del parto (Cyr), più spesso di notte e/o dopo un pasto copioso e ricco di grassi. Il dolore, dall'inizio molto violento e descritto con aggettivi superlativi, origina all'ipocondrio destro e alla « bocca dello stomaco » e si irradia di solito verso l'alto e l'indietro, alla base dell'emitorace destro, alla scapola, al moncone della spalla, al braccio destro, alla regione precordiale, talora con le caratteristiche dell'*angor*. Meno frequentemente si notano irradiazioni verso il fianco sinistro, già descritte nel 1922 da G. Von Bergmann, e non necessariamente in rapporto a risentimento pancreatico.

Il dolore della colica epatica si accompagna ad aerofagia, eruttazioni, nausea, vomito più o meno insistente che prima è alimentare e poi diventa biliare. L'alvo è di solito chiuso. Sono frequenti un po' di febbre (epatalgica di Charcot), un lieve subittero tardivo, con urine temporaneamente scure e feci pallide.

La *patogenesi della colica biliare* è discussa. Alle teorie classiche, quella meccanica di Charcot e quella flogistica di Naunyn e Fraenkel, si oppongono oggi ipotesi fisiopatologiche diverse.

1. *Ipotesi neurovegetativa spastica*. – La colica epatica è una contrazione delle vie biliari per stimoli diversi (Hartmann, 1923): secondo Chiray e Pavel (1930) è dovuta alla contrazione della cistifellea; secondo Westphal a questa e allo spasmo dell'Oddi. Sostenuta in seguito da Zollinger e Walter (1936) e da Layne e Bergh (1940), che dimostrarono alcuni fatti sperimentali a favore: la

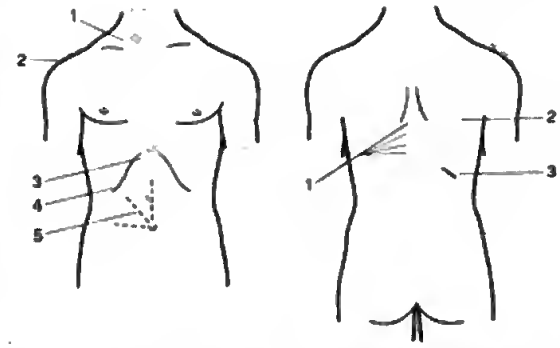


Fig. 4. *A sinistra*: punti dolorosi anteriori nella colica biliare. 1) Punto frenico. 2) Punto di articolazione della spalla. 3) Punto epigastrico. 4) Punto cistico. 5) Regione pancreatico-coledocica. *A destra*: punti dolorosi posteriori nella colica biliare. 1) Punti della VIII, IX, X e XI vertebra dorsale. 2) Punto scapolo-apicale. 3) Punto dell'XI costola. (*Da Sergent, modificata*).

faradizzazione delle vie biliari drenate all'esterno con la coledocostomia provoca dolore biliare senza che esistano iperpressione canalicolare e dilatazione dei dotti; è rilevabile un rapporto stretto tra la durata dello spasmo degli sfinteri e le variazioni d'intensità del dolore. Più recentemente Goldstein e coll. (1961) confermarono la spiegazione patogenetica di Chiray e Pavel (contrazione della cistifellea contro ostacolo), provocando la colica biliare con l'iniezione di colecistokinina in soggetti con ostruzione parziale del cistico. È ancora dubbio invece se la colica possa dipendere dall'attività peristaltica propria della via biliare principale e dovuta alla sua muscolatura intrinseca (Burnett e Shields, 1958; Daniels *et al.*, 1960).

2. *Ipotesi dell'ipertensione biliare*. – La colica epatica dipende dalla distensione totale delle vie biliari contemporanea allo spasmo degli sfinteri di Oddi e di Lütkens (Schrager, Ivy e Kronenborg, 1928; Davis, 1929; Chabrol e Busson, 1938; Caroli, 1947). Sperimentalmente infatti la colica può essere scatenata distendendo le vie biliari attraverso un tubo a T di Kehr coledocostomico (Schrager, Ivy), o gonfiando una sonda a palloncino posta nell'epatocoledoco (Kjellgren, 1960). Tuttavia si deve precisare che la probabilità di insorgenza e l'intensità del dolore così provocato dipendono dalla velocità di distensione della via biliare principale (Kjellgren), dal grado di distensione dei dotti precedente all'esperimento, dai valori della pressione endobiliare che spesso va molto oltre i limiti fisiologici (Ivy, 1947), e inoltre che non esiste sincronismo tra scatenamento del dolore e pressione endocanalicolare massima raggiunta (Kjellgren).

Infine una colica epatica è stata riprodotta in molti altri modi: con la distensione del duodeno, con la trazione o la pressione sul peritoneo parietale e/o viscerale del quadrante superiore destro dell'addome (Kjellgren).

È probabile che il meccanismo algogeno vari da caso a caso (Williams). Anche i risultati contraddittori delle esperienze fisiologiche sull'innervazione sensitiva e motoria delle vie biliari e quelli delle infiltrazioni anestetiche e/o delle operazioni antalgiche o curative sul sistema nervoso vegetativo (frenico destro, vaghi, ganglio stellato [Kapandji], splancnico destro [Mallet-Guy e coll.], perineurectomia dell'arteria epatica, etc.) dimostrano che la genesi del dolore biliare è ancora imperfettamente conosciuta.

La *dispepsia biliare* rappresenta l'insieme di disturbi gastrointestinali che si osservano più spesso in rapporto alla c. Questi possono essere di tipo *iperstenico*, come nell'ul-

Digitized by Google

cera gastroduodenale, con dolore da fame, rigurgiti acidi e/o alimentari, pirosi, spasmo mediogastrico, disfagia; ma più spesso è di tipo *ipostenico* (tensione epigastrica, flatulenza, nausea, tachicardia, *vertigo ex vesica fellea laesa*, bocca amara, intolleranza per i cibi grassi, etc.). Altri disturbi sono rappresentati dai disordini dell'alvo, come la stipsi ostinata, spesso alternata a scariche mucose che gli AA. francesi chiamano *syndrome de Plombières*, o più di sovente la diarrea accessionale. È classica la *diarrea prandiale* (Linossier), cioè l'improvvisa insorgenza durante o subito dopo il pasto del bisogno impellente d'evacuare, nelle forme gravi accompagnato anche da crampi dolorosi, senso di torsione epigastrica, pallore e/o sudorazione del volto, crisi sincopali in rapporto all'accelerato transito. Le feci sono liquide, color verde scuro, molto irritanti. La crisi può presentarsi anche nelle prime ore del mattino (*diarrhée réveille-matin*).

Sintomatologia obiettiva

Nel colelitiasico la mano che palpa può mettere in evidenza una serie di punti dolorosi. Il dolore provocato al *punto cistico* è il più importante, in specie se lo si ricerca con la *manovra di Murphy*.

Nell'inspirazione profonda il fondo della cistifellea viene a contatto con la punta delle dita della mano del medico posta a piatto e spinta sotto il margine costale destro: contemporaneamente il paziente avverte un dolore vivo e interrompe l'atto inspiratorio. La palpazione può essere eseguita anche sul malato seduto ponendo la mano flessa ad uncino sul bordo costale medesimo. La manovra di Murphy risveglia il dolore se la colecisti è infiammata e/o sotto tensione, ma sovente è negativa anche il giorno dopo una violenta colica biliare (Chabrol).

Gli altri punti e zone dolorose descritti non risultano avere una grande importanza diagnostica: la prova di Abrams consiste nel dolore prodotto dalla brusca pressione su una linea che riunisce l'ombelico al bordo costale destro; la zona dolorosa pancreaticoduodenale di Chauffard e Rivet è compresa tra la linea mediana e la bisettrice dell'angolo retto che questa delimita con l'ombelicale trasversa, angolo aperto in alto e a destra; i punti dolorosi di Mackenzie sono sulle apofisi spinose delle vertebre VIII-IX dorsali; altri punti dolorosi descritti sono lo xifoideo, l'epigastrico, il frenico destro, il deltoideo, l'angolare della scapola destra, l'interscapolovertebrale destro (Sabatini) e gli intercostali laterali del IX-X-XI spazio (fig. 4). Una zona dolorosa posteriore è il quadrato cutaneo paravertebrale di Boas.

Patologia correlata o associata

Un corteo di sintomi e di segni e molti complessi sintomatologici sono stati descritti in rapporto o in associazione morbosa con la c. Molti di essi possono rimanere allo stato di sintomi della calcolosi biliare stessa, come ad es. la cefalea atipica o la *vertigo a vesica fellea laesa*; altri denunciano una presunta parentela diatesica con la c., come ad es. l'orticaria, l'edema di Quincke, l'asma bronchiale, l'iperlipemia o l'ipercolesterolemia familiare, lo xantelasma, il diabete; altri infine possono essere anche interpretati come conseguenti a perturbazioni neuromuscolari (discinesie) complesse e interdipendenti delle vie biliari, dello stomaco, dell'intestino tenue e del crasso, come ad es. il colon irritabile, gli spasmi cardioesofagei e gastrici, lo stomaco a cascata, l'ipertrofia pilorica (Roessle), l'achilia gastrica con diarrea gastrogena, l'ernia dello iato esofageo da scivolamento, isolata o concomitante con la diverticulosi colica (triade di Saint), le coronaropatie.

Tra queste associazioni morbose meritano di essere ricordate soprattutto la sindrome colecistocardiaca e l'emicrania.

1. *Sindrome colecistocardiaca*. – Dal punto di vista etiopatogenetico, per opera prevalente di AA. italiani, è dimostrabile un'ipotesi d'interdipendenza tra lesioni colecistiche (litiasi) e lesioni cardiache, queste ultime dapprima soltanto funzionali, ma poi anche organiche, provocate o (se il danno cardiaco è preesistente e indipendente) aggravate da riflessi di tipo vagale. Questa ipotesi è suffragata dall'associazione clinica di coronaropatie giovanili associate a c., che traggono beneficio dalla colecistectomia fino alla remissione della sintomatologia coronarica; in altri casi d'infarto miocardico in colelitiasici e/o di morti improvvise in corso di colica biliare i rapporti d'interdipendenza sono difficili da accettare (Bobba, 1966).

2. *Emicrania*. – S'intende per emicrania una sindrome costituita da cefalee parossistiche, della durata di ore, preferibilmente anteriori e unilaterali, precedute da nausea e/o da aura visiva, seguite spesso da vomito e/o da diarrea, sindrome che si osserva di preferenza nelle donne giovani. L'associazione tra emicrania e patologia biliare è stata soprattutto sottolineata dagli AA. francesi (Chiray, Pavel, Pasteur-Vallery-Radot, Blamoutier, Vachon, Chabrol) che hanno coniato anche il termine *migraines biliaires*. Caroli e coll. hanno dimostrato nella crisi emicranica un aumento notevole del *débit* biliare, che arriva fino a raddoppiarsi, per secrezione di grandi quantità di bile nera e densa dipendente da un aumento dell'attività circolatoria del fegato (policolia totale parossistica). Sia la crisi atrabiliare che quella emicranica sono sensibili al tartrato di ergotamina e dipendono probabilmente da un disturbo circolatorio simile e parallelo. Le crisi epatalgiche coincidenti con talune crisi emicraniche possono così spiegarsi con la policolia parossistica che induce una distensione della via biliare principale, spesso con spasmo dell'Oddi (Chabrol), uno stiramento del periepate per rigonfiamento del fegato e l'aumento del contenuto duodenale con ipertensione duodeno-coledoco-colecistica (Albot e Kapandji). Ma, anche se è innegabile in alcuni casi di emicrania tipica una fisiopatologia biliare, non sono dimostrate né la coincidenza della sindrome emicranica con la c. (perché di solito la prima precede di anni la seconda), né l'alta frequenza della concomitanza (perché su ca. 200 pazienti emicranici Girard ha trovato solo il 12% di calcolosi biliare), né tantomeno una dipendenza patogenetica tra stasi biliare, attacco emicranico e precipitazione dei calcoli. Inoltre la colecistectomia è di solito senza effetto sulle cefalee emicraniche associate alla c.

Complicazioni

L'evoluzione della c. è molto variabile. Se alcuni malati migliorano con un trattamento medico e con un regime dietetico severo, altri vanno incontro a complicazioni che possono essere acute, subacute e croniche.

Complicazioni acute

Sono dovute ad infezioni che sopravvengono per lo più in una cistifellea ancora poco malata e alle volte s'impongono come affezioni primitive essendo la storia clinica poco chiara. L'empiema acuto della cistifellea, o colecistite acuta ostruttiva calcolosa, è la forma più frequente: ha inizio con dolore subepatico, febbre preceduta da brivido, vomiti e diarrea. Nell'evoluzione ulteriore si osservano spesso una diffusione dei dolori, un protrarsi della febbre e l'apparire di un «piastrone» subepatico che di solito si riassorbe a poco a poco dal basso in alto: questo però, fluidificandosi, può dar luogo ad una peritonite circoscritta subepatica caratterizzata da febbre a grandi

Digitized by Google

oscillazioni, di tipo suppurativo, e da leucocitosi. L'empiema cronico della cistifellea si stabilisce dopo una colica biliare seguita da febbre e da dolore alla palpazione, che svela spesso una tumefazione piriforme; questa, a differenza di quanto si verifica nell'idrope, è molto dolente. La colecistite gangrenosa s'impone subito per la sua gravità. La febbre e il dolore si accompagnano ad un quadro peritoneale grave con polso piccolo e frequente, contrattura diffusa dell'addome, più spiccata nel quadrante superiore destro; la morte è scongiurata solo da un intervento precoce.

Le complicazioni acute più rare sono la perforazione, la cosiddetta colecistite filtrante, la pancreatite acuta e l'emobilia.

La colecistite acuta gangrenosa calcolosa può esitare in una perforazione della cistifellea con peritonite biliare. È classico dire (Pribram) che qualche volta il paziente avverte un certo sollievo dai gravi sintomi della colecistite acuta ostruttiva al momento della rottura dell'organo. Ma la pausa è breve: s'instaura ben presto la peritonite che s'inizia al quadrante superiore destro dell'addome. Si notano difesa muscolare e dolorabilità in tutte le zone, ma spesso massime alla fossa iliaca destra con implicito errore diagnostico; talora dolore provocato dalla palpazione degli spazi intercostali VII-IX lateralmente e posteriormente. I sintomi e i segni della peritonite diffusa si stabiliscono molto rapidamente: più o meno marcato subittero, stato generale assai grave, temperatura elevata o stato di algidità. Più rara di quanto non sia creduto è la bradicardia da riassorbimento di sali biliari.

Al termine colecistite filtrante (Clairmont, Urbani, Radice) o coleperitoneo da filtrazione (Dominici) o ascite biliare acuta (Leriche e Cremieux) si preferisce oggi quello di *sindromi addominali acute da diffusione biliare* (Tagliaferri, de Sanctis, Conti, 1968). Anatomopatologicamente la diffusione della bile può farsi, oltre che in peritoneo libero, anche nella compagine dei mesi e del tessuto retroperitoneale e non sempre essa procede dalla cistifellea, ma talvolta anche dalla via biliare principale, e non sempre è conseguente alla litiasi. Essa si associa spesso alla pancreatite acuta edematosa e liponecrotica. Il fattore enzimatico da reflusso di succo pancreatico attivo è una causa patogenetica molto importante.

Anche la pancreatite acuta si associa con una certa frequenza alla colecistite acuta ostruttiva (cosiddette colecistopancreatiti acute di Clavel). La sintomatologia è più o meno drammatica senza che esistano tuttavia i segni classici della peritonite. Dominano piuttosto quelli di una sindrome pancreatica acuta non delle più gravi, mescolati a quelli della colecistite acuta. Il quadro anatomopatologico, più spesso di quello della necrosi acuta, è di una pancreatite acuta edematosa e/o liponecrotica più o meno discreta. Il ventre è disteso, meteorico, scarsamente difeso, dolente e dolorabile secondo una specie di barra trasversale, epigastrico-ipocondriaca destra e specialmente sinistra; la *facies* è congesta, si hanno febbre, subittero, leucocitosi, iperamilasemia/uria e possono essere presenti i segni radiologici dell'« ansa sentinella » e del *colon-cut-off*.

L'emobilia è una complicazione rara, da attribuire alla azione meccanica dei calcoli e alla flogosi: si producono emorragie digestive anche gravi, sintomatiche di una litiasi colecistica e/o coledocica o di una fistola bilioenterica di natura colelitiasica (v. anche: COLECISTITE).

Complicazioni subacute e croniche

L'evoluzione cronica avviene di solito per infezioni attenuate ricorrenti, a sviluppo sclerosante o sclerosuppurativo della vescichetta, con pericolecistite più o meno importante

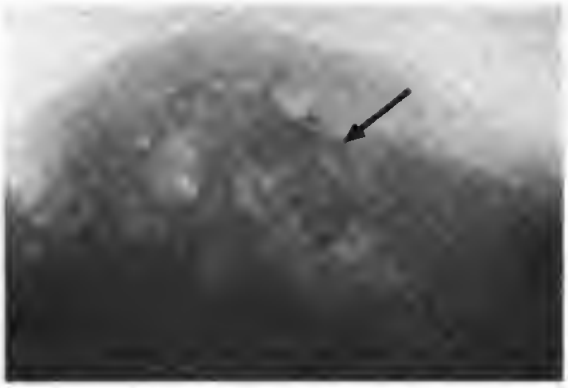


Fig. 5. Opacità da calcolo biliare ritenuto nella parete addominale in un caso di flemmone parietale di J. L. Petit. (*Osservazione de Sanctis*).

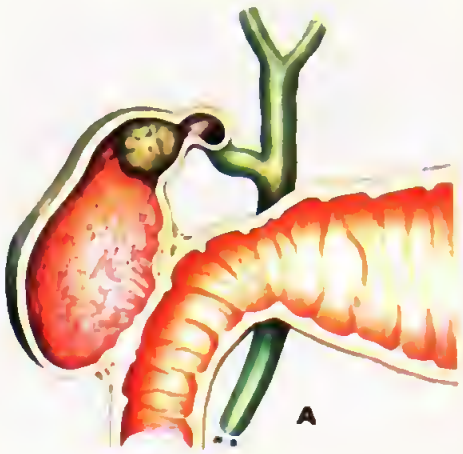
e formazione di *fistole* sia *esterne* che *interne*: le prime, molto rare oggi, portano alla formazione di processi parietali flogistici di varia estensione, acuzie e gravità, dal flemmone di J. L. Petit (fig. 5), contenente pus e pietre, alla piccola fistola mucosa secernente con eliminazione dei calcoli all'esterno; le seconde possono essere in ordine di frequenza: biliodigestive (col duodeno e/o col colon, con lo stomaco, col tenue mesenteriale), biliobiliari, biliotoraciche con esito in empiema pleurico.

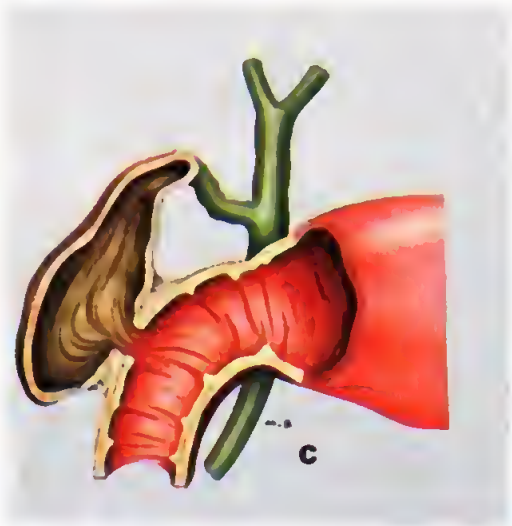
Un grosso calcolo migrato nel piccolo intestino attraverso una fistola bilioenterica può essere causa di *ileo biliare* (fig. 6; v. anche: COLECISTITE).

Quest'ultima complicazione segue più spesso la fistola colecistoduodenale (fig. 7), più raramente la comunicazione delle vie biliari con lo stomaco o con il colon. Rappresenta il 2% ca. di tutte le occlusioni intestinali; la frequenza è tuttavia molto maggiore se si considerano soltanto le occlusioni del tenue senza strangolazione nei soggetti ultracinquantenni (14,5%) o ultrasettantenni (23,7%; Vick, 1923). La sede di ostruzione è nei 3/4 dei casi l'ileo terminale. Il calcolo più piccolo che può causare occlusione

Fig. 6. Calcolo estratto dopo enterolitotomia per ileo biliare. (*Osservazione de Sanctis*).

Digitized by Google





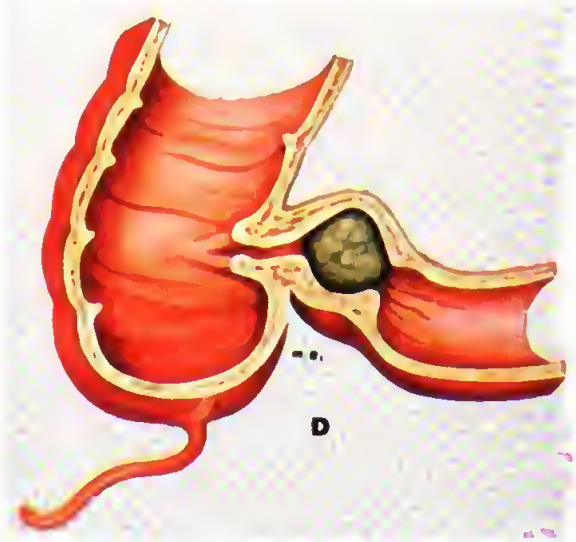


Fig. 7. Le varie fasi di un ileo biliare. In *A*) la colecisti infiammata contrae tenaci aderenze con il duodeno, che sono il presupposto del costituirsi di una fistola colecistoduodenale, attraverso la quale (*B*) un grosso calcolo migra nel duodeno; la colecisti diventa sclero-atrofica (*C*), mentre il calcolo si arresta a livello della valvola ileocecale (*D*) provocando un ileo biliare.

nell'intestino tenue ha un diametro di 2 cm (Morlock, 1956), quello più grosso che è stato repertato nel colon da Grey Turner, nel 1932, pesava 150 g. È da tenere in conto il progressivo aumento di volume che i calcoli subiscono nel lume intestinale. Non tutti i calcoli, varcata la valvola di Bauhin, vengono facilmente eliminati per le vie naturali; esistono infatti numerose osservazioni di occlusioni biliari del colon. Ostruzioni gastropiloriche da calcoli provenienti da una fistola colecistogastrica sono eccezionali (Fruchaud, Pavlovsky, Afflerbauch).

Il quadro clinico dell'ileo biliare ha un particolare carattere che gli deriva dalla mobilità dell'ostacolo, per cui gli episodi occlusivi si alternano a periodi di normale canalizzazione e la sintomatologia cambia di aspetto col progredire dell'ostacolo stesso. Dapprima si hanno dolori violenti, a crisi intervallate, con vomiti frequenti, precoci e abbondanti e assenza di peristalsi visibile e di meteorismo addominale (come nelle occlusioni « a ventre piatto » duodenali o duodenodigiunali); poi i dolori tendono a fissarsi nella fossa iliaca destra con crisi ripetute, vomiti biliari e meteorismo (sintomatologia subacuta a tappe di Leriche e Mondor). Raramente è stato possibile palpare l'ostacolo calcoloso.

L'esistenza della possibilità della recidiva, anche se rara, ha influenza sulla terapia chirurgica causale: cura della fistola biliodigestiva.

La diagnosi dell'ileo biliare è difficile per la variabilità del quadro clinico, per la non rara mancanza di precedenti epatobiliari indicativi e per la difficoltà dell'esame obiettivo in pazienti anziani, sofferenti e in stato di shock (forme iperacute e acute). L'indagine radiologica ha la massima importanza diagnostica e si espleta con l'esame di-

Digitized by Google

retto, che può dare i seguenti segni: *a*) presenza di aria nelle vie biliari: pneumoangiocolia o aerobilia; *b*) immagini del calcolo opaco, in varie sedi; assenza in sede colecistica di un calcolo precedentemente localizzato; *c*) quadro di occlusione intestinale prevalentemente ileale bassa, e con l'esame con il mezzo di contrasto che può eseguirsi solo nei casi meno acuti: l'uso del solfato di bario è sconsigliato, si preferiscono i mezzi solubili (Gastrographin®). La contrastografia può sia mettere in evidenza la fistola biliodigestiva per riflusso del mezzo opaco nell'albero biliare sia stabilire la sede e delineare la forma del calcolo ostruente come una lacuna in fondo ad un'ansa ileale dilatata e plicata a organetto (immagine del «serpente a testa chiara» di Mondor).

La mortalità dell'ileo biliare, del 47% nel periodo 1920-40, è ancora molto alta: del 33% nel periodo 1940-56 in una revisione di 179 casi di Brockis e Gilbert.

Cancerizzazione della colecisti calcolosa: v. FEGATO E VIE BILIARI, *patologia delle vie biliari*.

Litiasi del cistico

I quadri anatomopatologici della litiasi del cistico sono vari e non ben definiti. Sotto questo nome si possono comprendere:

a) la calcolosi da ostruzione cervicoinfundibulocistica, spesso con un calcolo (a obice di Aschoff), incastrato nella tasca di Hartmann, il quale comprime e/o stenosa un dotto cistico corto e sottile. Il calcolo è spesso articolato con un altro maggiore, a barile, che riempie il *collum* della cistifellea;

b) la microlitiasi cosiddetta autoctona del cistico di Villard, nella quale 3-4 calcoli piuttosto piccoli, a stampo delle loggette formate dalle valvole di Heister, sono scaglionati per tutta la lunghezza del dotto;

c) questi calcoli, moriformi, grandi come un seme di canapa o come un pisello, possono occupare le loro cellette anche in un dotto cistico della varietà «a sciarpa» o parallelo, entrando così in stretto rapporto con la via biliare principale;

d) la calcolosi del confluente cistico-epatico-coledocico, dovuta alla lenta migrazione attraverso il cistico, nella via biliare principale, di un calcolo di riempimento della cistifellea divenuta scleroatrofica (Mirizzi). In questa dilatazione estrema il cistico cambia la sua direzione, mettendosi in asse col coledoco, e perde la sua identità accorciandosi al punto di non più riconoscersi. Talora l'evoluzione di queste litiasi del confluente avviene verso il rimaneggiamento ancora più accentuato della fistola biliobiliare (colecistoduttoepatica e/o colecistocoledocica [Mirizzi]).

I quadri clinici corrispondenti a queste alterazioni anatomopatologiche, che vanno sotto il nome generico di litiasi del cistico, sono molto vari. Alla forma ostruttiva cervicoinfundibulocistica corrisponde usualmente l'idrope della colecisti (fig. 8) o la colecistite acuta ostruttiva. In particolare: si hanno talora coliche epatiche a ripetizione, talora dolore fisso gravativo, palpabilità di una tumefazione sottoepatica, globosa, tesa, dolente, con crisi febbrili di varia entità, subittero o ittero franco. Talora la tumefazione, apparsa dopo una colica, può scomparire per ripresentarsi alla prossima crisi dolorosa (idrope intermittente di Villard e Cotte). Altre volte persiste e s'ingrandisce come un budino allungato, cilindrico, che si distacca dalla faccia inferiore del fegato, lungo il bordo esterno del retto addominale di destra e può raggiungere e oltrepassare la linea ombelicale trasversa o quella bispinoiliaca (Gilbert).

L'infezione e/o la necrosi possono complicare il quadro in ogni momento, in specie se il blocco infundibulocistico è irreversibile, con le note della colecistite acuta ostruttiva (*acute condition of the gallbladder*), dell'empiema e/o del flemmone della cistifellea, con la necrosi perforativa e la peritonite biliare.

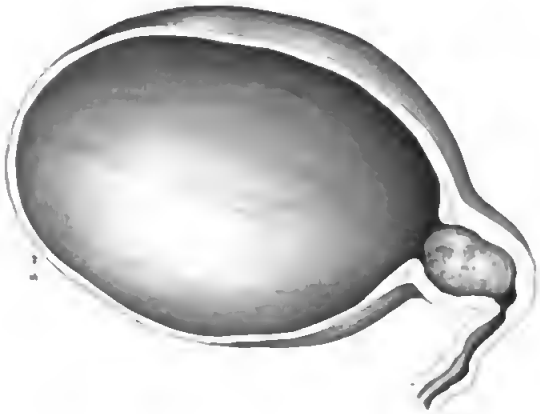


Fig. 8. Idrope della colecisti per calcolosi ostruttiva cervicoinfundibulocistica.

Nella microlitiasi cosiddetta autoctona di Villard la sintomatologia è analoga, con tendenza maggiore all'evoluzione acuta, con tumefazione colecistica fissa e permanente, con maggior rischio dell'infezione-necrosi anche perforativa.

Le forme di litiasi «a grani di rosario» del cistico parallelo o «a sciarpa» si rivelano talora con la sindrome organofunzionale di Mirizzi.

Le litiasi del confluente sono da considerare calcolosi di migrazione dalla colecisti alla via biliare principale e hanno la sintomatologia della litiasi epatocoledocica.

Litiasi dell'epatocoledoco

Generalità

Quasi tutti i calcoli che si rinvengono nella via biliare principale si sono originati nella cistifellea, di qui passando attraverso il cistico nell'epatocoledoco. Si tratta più frequentemente cioè di una litiasi di migrazione che di una litiasi autoctona. I calcoli sono spinti attraverso il cistico dalle contrazioni della vescichetta oppure dalla progressiva retrazione di questa nell'evoluzione scleroatrofica o più raramente raggiungono la via biliare principale attraverso una fistola biliobiliare. Per quanto la teoria della litogenesi autoctona della via biliare principale sostenuta da Villard abbia attualmente perduto molto favore, è incontrovertibile che i calcoli, giunti dalla via accessoria in quella principale, possono quivi accrescersi per apposizione sotto l'influenza duplice della stasi e dell'infezione. Per questo non sempre i calcoli contenuti nell'epatocoledoco sono di aspetto, di composizione e di età identici a quelli che nello stesso soggetto sono rinvenuti nella cistifellea; essi possono occasionalmente avere una grandezza molto maggiore di quella che avrebbe permesso ad essi di oltrepassare la strettoia del cistico e possono presentare la struttura del calcolo di combinazione di 1° o 2° grado di Aschoff.

Digitized by Google

Fig. 9. *A sinistra:* intasamento della via biliare principale per litiasi multipla (*empierrement*). *Al centro e a destra:* calcolosi ampollare.

Esistono altresì occasioni nelle quali è indubbio che concrezioni calcolose si formino nelle vie biliari ostruite dalla litiasi o da altra causa o infestate cronicamente da parassiti.

La frequenza attuale della litiasi della via biliare principale è difficile da stabilire; tuttavia, se in una sufficientemente larga casistica proveniente da vari centri chirurgici si calcolano sia la frequenza con la quale, durante la colecistectomia per c., si è decisa l'esplorazione dell'epatocoledoco, sia la percentuale nella quale sono rinvenuti calcoli nella via biliare principale, si ha che il 15% dei pazienti sottoposti a colecistectomia per calcolosi della vescichetta è anche affetto da litiasi dell'epatocoledoco (Le Quesne, 1964).

I calcoli della via biliare principale possono essere unici o multipli e in quest'ultimo caso possono essere in numero tale da produrre un completo *intasamento* del dotto (*empierrement*). Più comunemente i calcoli sono liberi e ritenuti nella porzione relativamente ampia del coledoco in sede sovrapancreatica o comunque a monte della cosiddetta « porzione ristretta » di Hand o sfinteriale del coledoco terminale. In più rare occasioni tale mobilità è perduta e il calcolo s'incunea nel tratto distale della via biliare principale. Quando le pietre sono abbastanza grosse possono incagliarsi più spesso nella porzione pancreatica del coledoco e ostruire in qualche modo, anche se di rado completamente, il deflusso biliare, oppure possono incunearsi nel segmento terminale ristretto (cosiddetto calcolo ampollare) dando luogo ad un'ostruzione completa (fig. 9).

Clinica

I calcoli possono soggiornare per anni nella via biliare principale senza dare alcun sintomo e senza nemmeno causare evidenti alterazioni patologiche (coledocolitiasi latente, silente, muta) o tutt'al più una serie di sintomi e segni molto modesti e sfumati (litiasi frusta, dissimulata, camuffata).

Nella grande maggioranza dei casi tuttavia si ha una sintomatologia, che può sovrapporsi a quella già manifesta della calcolosi della cistifellea con alcune modificazioni del quadro clinico, o può rappresentare la prima manifestazione morbosa in colecistolitiasici latenti.

La litiasi della via biliare principale è molto frequentemente anitterica (41% dei casi secondo Hess). Il dolore spesso perde le caratteristiche accessionali della colica epatica per divenire più sordo, continuo, con irradiazioni posteriori e/o laterali sinistre, con nausea, anoressia e vomiti rari e raramente profusi. Vi possono essere dolorabilità sottoepatica, positività del segno di Murphy e un certo grado di difesa. Questa sintomatologia è con ritmo diverso accompagnata da accessi febbrili ricorrenti, di tipo angiocolitico (febbre biliosettica di Chauffard) con o senza subittero. È talora rilevabile una ritenzione biliare latente o colestasi minore (urine scure, iperbilirubinemia con reazione di H. van den Bergh diretta pronta, aumento della fosfatasi alcalina).

La forma più comune di litiasi dell'epatocoledoco è caratterizzata dal *dolore*, dalla *febbre* preceduta da brivido e dall'*ittero* (triade di Villard), che compaiono nell'ordine e secondo un andamento accessionale periodico (ittero discreto intermittente). Al culmine della crisi si ha distensione acuta e dolorosa del fegato. L'ittero è piuttosto leggero e/o fugace, del tipo ostruttivo, senza prurito, colurico e colalurico, ma anche urobilinurico, con fosfatasi alcalina poco elevata, prove di funzionalità epatica normali, quadro elettroforetico, tempi di protrombina e di colesterolemia poco o per nulla modificati.

Il terzo tipo di litiasi della via biliare principale è quello dell'ostruzione biliare completa, permanente, cronica, con ittero di forte intensità, spesso melanico, immodificato nel tempo o ingravescente, con epatomegalia da stasi biliare e progressivo deterioramento delle funzioni epatiche. Questo quadro, specialmente se è scarsa la sintomatologia dolorosa, può essere difficilmente differenziato da quello della occlusione biliare neoplastica. In questi casi sarebbe teoricamente preziosa la *legge di Courvoisier-Terrier* (dilatazione e palpabilità della colecisti nel cancro; vescichetta non palpabile nella litiasi), ma essa soffre di numerose eccezioni: la colecisti infatti può non palparsi perchè coperta dal fegato ingrandito; o può distendersi anche nella calcolosi della vescichetta se questa non è ancora scleroatrofica; è infine sempre possibile la concomitanza del cancro e della c.

Le complicazioni più gravi della litiasi della via biliare

Digitized by Google

principale compaiono di solito nelle forme ad ostruzione incompleta, dove la stasi biliare e l'infezione si associano in maniera funesta. Si possono osservare quadri diversi di gravità, dall'angiocolite calcolosa senza ittero apparente (di tipo pseudomalarico con colestasi subclinica) all'angiocolite dolorosa, febbrile e itterica recidivante e alla temibile angiocolite itterouremigena (Caroli-Lenoir). Quest'ultima condizione morbosa è una sepsi aero-anaerobia, con lesioni renali tubulari irreversibili che conducono più o meno rapidamente all'anuria e alla *liver death*.

Litiasi intraepatica

S'intende per litiasi intraepatica la localizzazione di concrezioni calcolose nell'albero biliare intraepatico, dalle più fini ramificazioni dei dotti fino alla confluenza dei due epatici nella via biliare principale. Tale localizzazione è molto rara in Europa: 5% ca.; meno rara in Estremo Oriente: 25%.

La litiasi intraepatica può essere isolata o associata alla litiasi dell'epatocoledoco.

Litiasi intraepatica isolata

Si usa distinguere: *a*) una forma cosiddetta parenchimatosa; *b*) una forma intracanalicolare. Nella prima le concrezioni calcolose, meno comunemente veri calcoli, sono situate al fondo di una cavità patologica del fegato (ascesso cronico, cisti da echinococco suppurata e fistolizzata nella via biliare e/o nei bronchi, etc.) oppure più diffusamente nei dotti intraepatici minori. Le concrezioni calcolose non migrano, distendono e distruggono i dotti che le ospitano, così che sembrano giacere nella compagine del parenchima. Nella forma canalicolare calcoli multipli occupano i grossi dotti intraepatici congenitamente dilatati (*empierrement* congenito del fegato) oppure precipitano nell'albero biliare intraepatico a monte di una stenosi acquisita. Una causa di litiasi intraepatica relativamente comune in Cina e in Giappone è la *colangioepatite orientale* (o colangite piogena ricorrente) collegata all'infestazione da *Clonorchis sinensis*, se non da questa dipendente (Fung, 1961; Teoh, 1963). In questa condizione morbosa concrezioni mollicce costituite da pigmento, sali di calcio, epiteli di desquamazione e prodotti della flogosi ostruiscono diffusamente l'albero biliare; esse contengono spesso nuclei parassitari (vermi adulti tipo *Distama* o *Ascaris* o uova).

La litiasi intraepatica canalicolare determina un maggiore o minore ostacolo, diffuso o segmentario, del flusso biliare, e i calcoli possono migrare nell'epatocoledoco.

Litiasi intraepatica associata alla coledocalitiasi

È detta anche «panlitiasi» di Loeper. È una calcolosi di migrazione, più raramente una litiasi autoctona. L'ingombro dei dotti intraepatici prodotto dai calcoli è variabile, più o meno diffuso o segmentario. Nelle forme sezionali prevale la localizzazione al dotto epatico sinistro e ai suoi affluenti.

La sintomatologia della litiasi intraepatica è rappresentata dalla febbre intermittente di tipo settico, dovuta all'angiocolite e/o agli ascessi colangitici complicanti, e dall'ittero che assume spesso l'andamento cronico con progressivo deterioramento delle funzioni del fegato, dimagrimento, disproteinemia associata a segni di colestasi maggiore. Un carattere clinico provato in numerose evenienze è la possibilità di un ittero permanente grave anche se l'obliterazione calcolosa è limitata ad una sola delle radici del dotto epatico, forse per sovrapposizione dei fattori parenchimali a quello meccanico (ittero paradosso).

La diagnosi preoperatoria della litiasi intraepatica è quasi sempre impossibile; quella intraoperatoria richiede grande diligenza e abilità e tutti i mezzi d'indagine intraoperatoria (colangiografia, radiomanometria). Nella rimozione dei calcoli, sia per la via extraepatica, sia con l'attacco diretto (tecniche di Champeau, di Hepp e Couinaud, etc.) e sia con le resezioni epatiche segmentarie, la pazienza, la competenza e la capacità del chirurgo sono messe alla prova. Di fondamentale importanza è il controllo della vacuità delle vie biliari al termine dell'operazione (uso della colangiografia attraverso sonda di Foley; uso del catetere di Fogarty, etc.). Vari tipi di drenaggio esterno e interno delle vie biliari sono stati adoperati. La *tendenza alla recidiva* della litiasi intraepatica è piuttosto elevata e in gran parte dovuta alle lesioni consecutive delle pareti duttali (ductiti segmentarie stenosanti).

Diagnosi

Un paziente affetto da c. può presentarsi all'osservazione del medico in vari momenti della «storia naturale» della malattia. Se il paziente è visto in piena crisi dolorosa della colica epatica o nel corso di una complicazione acuta, la diagnosi sarà quella differenziale con tutte le altre sindromi dolorose acute dell'addome superiore (perforazione di ulcera gastroduodenale, pancreatite acuta, colica renale destra, appendicite acuta in specie della varietà sottoepatica, etc.). Se il paziente capita all'osservazione nel periodo di stato, cioè in una fase intervallare di relativa pausa dei disturbi, l'indagine diagnostica riguarderà le numerose cause di dispepsia dolorosa, ipertonica o ipotonica, di alterazioni dell'alvo e/o di disfunzione del fegato che costituiscono grande parte della sintomatologia della c. Altre volte il malato si presenta al medico con una tumefazione palpabile nella regione della colecisti (idrope permanente o intermittente, empiema, etc.) e la diagnosi allora sarà quella differenziale con le tumefazioni di altra natura nella stessa sede (cisti da echinococco, idronefrosi destra, tumore dell'angolo epatico del colon, etc.). Quando infine, come in alcune forme di c., il paziente è itterico, la diagnosi differenziale sarà quella degli itteri (v. ITTERO).

La diagnosi di una calcolosi della via biliare principale senza ittero è molto più difficile: essa si basa sull'accurata anamnesi (precedenti episodi itterici febbrili), sull'esame obiettivo e sull'espletamento di numerose ricerche di laboratorio dirette a mettere in evidenza i segni della colestasi minore; di queste le più significative sono la bilirubinemia, la fosfatasi alcalina, la colesterolemia e la prova alla bromosulftaleina.

Discussa è l'importanza del *sondaggio duodenale* (prova di Meltzer-Lyon) nella diagnosi della c. La bile B può essere assente in presenza di idrope della cistifellea o di colecistite scleroatrofica, reperto questo che denuncia l'esclusione della vescichetta, oppure al sondaggio si ottiene una bile B dal sedimento ricco di microliti, di leucociti polimorfonucleati e di cristalli di colesterolo, reperto questo che denuncia un patimento dell'organo.

Più recentemente si è introdotto nella pratica di alcune scuole (Lambling, Albot, Sotgiu e Labò) il *sondaggio duodenale minutato* o *in 5 fasi* (Lopez, Varela Fuentes e Prado, 1950). Le 5 fasi o tempi sono i seguenti: 1) tempo coledocico; 2) tempo dell'Oddi chiuso; 3) tempo di deflusso della bile A; 4) tempo di deflusso della bile B o tempo colecistico; 5) tempo di deflusso della bile C o tempo epatico. Ciascuno dei 5 tempi può presentare, nel colelitiasico, anormalità da interpretare con esperienza e equilibrio critico: si osservano prevalenti anomalie dei tempi 1° e 2° nelle ipertonie e negli spasmi oddiani concomitanti alla litiasi sia colecistica che coledocica. La prova alla novocaina serve a differenziare la natura organica o prevalentemente funzionale della lesione papillare. Le ano-

Digitized by Google

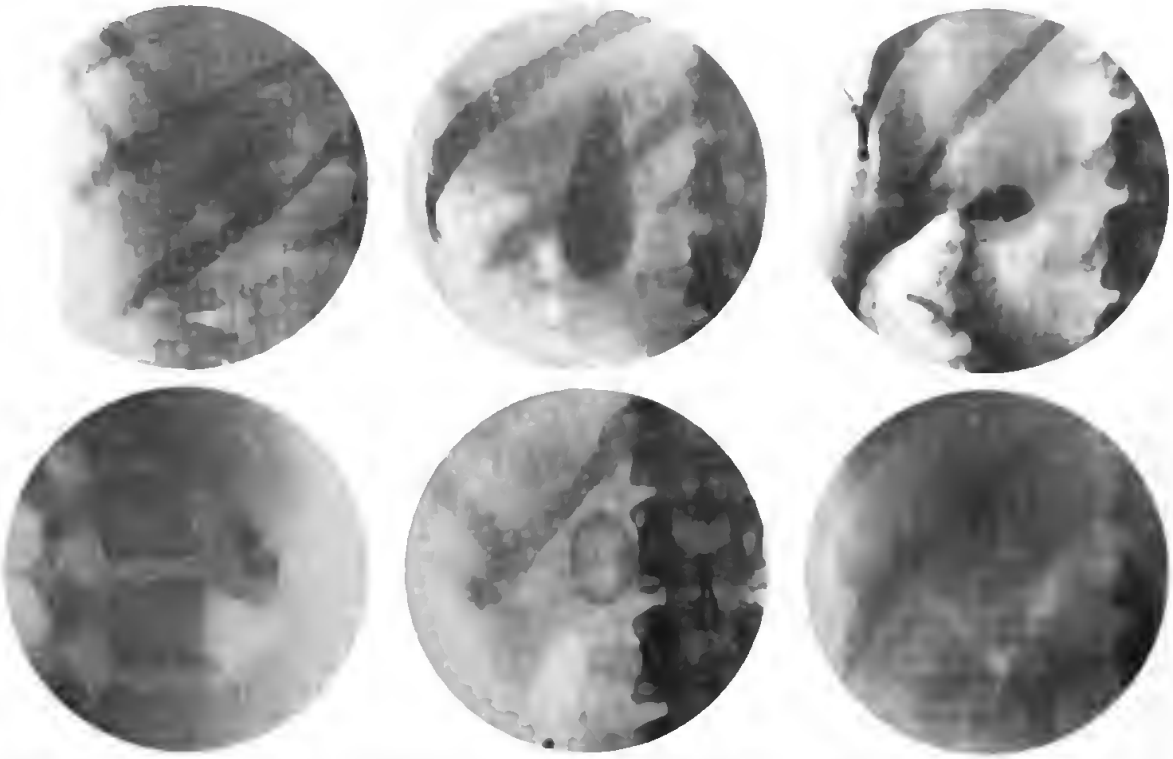


Fig. 10. Reperti radiografici nella c. *In alto, o sinistra*: calcoli a bersaglio direttamente visibili in colecisti opacizzata. Esame colecistografico. *In alto, al centro*: calcoli sfaccettati direttamente visibili. Esame radiografico diretto (chiara riproduzione della forma della colecisti infarcita di calcoli; visibilità di qualche calcolo nelle vie biliari extracolecistiche). *In alta, a destra*: calcoli a bersaglio in colecisti tenuemente opacizzata. Esame radiografico sagittale. *In basso, o sinistra*: calcoli a bersaglio in colecisti tenuemente opacizzata. Esame radiografico laterale destro (proiezione dei calcoli biliari al davanti della colonna vertebrale). *In basso, al centro*: calcolo a castone d'anello direttamente visibile. Esame radiografico diretto. *In basso, a destro*: calcoli multipli di colesterolo con mantello opaco direttamente visibili. Esame radiografico diretto. (*Ist. Rad. Med., Univ. Roma*).

malie dei tempi 3° e 4° sono legate più spesso alle condizioni di pervietà del cistico e/o alla disfunzione dell'evacuazione della cistifellea calcolosa (discinesie di svuotamento; nelle sifopatie !).

Nella diagnosi della c. la *radialogia* ha un'importanza fondamentale (fig. 10). Essa si avvale dei metodi seguenti: *a) studio preoperotaria*: 1) esame radiologico diretto; 2) colecistografia orale; 3) colangiocolecistografia endovenosa; 4) esame radiografico del tubo digerente; 5) metodiche speciali; *b) studia intraoperatoria*; *c) studio postoperatorio*.

Per le indicazioni, le metodiche, le interpretazioni v.: COLANGIOGRAFIA; COLECISTOGRAFIA.

Prognosi

Per quanto la c., nella fase iniziale del suo decorso, sia da considerare sostanzialmente una malattia benigna, nell'ulteriore evoluzione può assumere in ogni momento, per l'insorgenza di complicazioni spesso molto gravi, i caratteri di una minaccia immediata alla vita. È infatti imprevedibile se e quando possano rapidamente instaurarsi la colecistite acuta ostruttiva, la pancreatite acuta, la peritonite biliare, l'ittero occlusivo, la colangite ascendente, etc.

La c. infine può venire a costituire, nelle colecistiti litiasiche di antica data, un fattore etiologico non trascurabile del carcinoma della colecisti (Illingworth, 1935; Warren e Balch, 1940; Muto *et al.*, 1959; Tabet, 1960). Risulta infatti indubbio, dall'esame di grandi casistiche moderne e dalla sperimentazione, che la c. costituisce un fattore predisponente al cancro della colecisti, esso stesso di così difficile cura e di prognosi infausta: secondo Fortner e Pack (1958) il 10% ca. dei pazienti ultrasessantacinquenni con c. sintomatica, e secondo Horwitz e Rosenberg (1961) 1 su 16, cioè oltre il 6,3% dei soggetti oltre i 50 anni, sarebbero affetti da cancro della vescichetta biliare.

Pertanto la c., non sottoposta tempestivamente al trattamento chirurgico, è una malattia di incerta evoluzione e di prognosi indefinita (Gallone). Anche la prognosi nei riguardi della chirurgia è benigna nella colecistectomia semplice in soggetto giovane e senza tare, ma diventa sempre più severa man mano che cresce l'età del paziente, si aggiungono altre alterazioni dei parenchimi e/o la c. stessa si complica o assume sedi e forme particolari (calcolosi della via biliare principale con ittero ostruttivo, calcolosi intraepatica, sindrome della « bile bianca », etc.).

Terapia

Terapia medica

La terapia medica della c. dovrebbe essere idealmente volta a prevenire e/o dissolvere i calcoli biliari. L'ac. chenodessosicolico (ac. CDC), che partecipa con l'ac. colico del carattere di acido biliare primario, direttamente prodotto dal fegato, rappresenta, in ordine di tempo, l'ultima proposta per una terapia di carattere medico della c. All'ac. CDC è stata riconosciuta infatti la proprietà di

Digitized by Google

dissolvere, o quanto meno di prevenire, la genesi dei *calcoli biliari di colesterolo.*

Il meccanismo d'azione dell'ac. CDC non è stato ancora definitivamente chiarito: somministrato *per os*, viene secreto nella bile concorrendo a raddoppiare il *pool* totale degli acidi biliari, correggendo quindi il carattere litogeno della bile (Bell, 1974). Non si esclude inoltre che l'ac. CDC possa anche inibire la produzione endogena del colesterolo (Salen, Nicolau e Shefer, 1973).

La prima segnalazione sull'attività di questa sostanza (Thistle e Schoenfield, 1969) ha stimolato a considerare la correzione della composizione biliare con ac. CDC una prospettiva terapeutica razionale, meritevole di riprova sperimentale. Particolarmente interessante è apparsa quella offerta dallo studio controllato effettuato da Thistle e Hofmann (1973) in una cinquantina di pazienti: mentre in oltre il 50% dei soggetti trattati con ac. CDC alla dose di 18 mg/kg di peso corporeo *pro die* si potè osservare, dopo 6 mesi, una cospicua riduzione nella dimensione e nel numero dei calcoli presenti, nessuna modificazione fu rilevata nei soggetti trattati per confronto con ac. colico, o con *placebo.*

Una sperimentazione clinica estesa e controllata sull'utilità terapeutica dell'ac. CDC è attualmente in corso in vari paesi, con risultati non sempre concordanti. Attualmente la nuova terapia è consigliabile tutt'al più in pazienti con sintomatologia epatobiliare non marcata, quando i calcoli e la motilità cistica siano documentati dall'esame radiologico.

La posologia attuale, da adattare ai singoli casi, è compresa tra i 5 e i 15 mg/kg di peso corporeo *pro die*; alla luce dell'esperienza attuale, la durata del trattamento non può essere inferiore a uno o più semestri. Nell'uomo, gli effetti collaterali osservati sono, oltre la diarrea, variazioni dei livelli ematici della SGOT e della fosfatasi alcalina, correlate con la dose di ac. CDC somministrata, reversibili per riduzione del dosaggio. In esperimenti effettuati su altre specie animali (ad es. conigli), sono stati però osservati quadri di cirrosi epatica.

Tenuto conto delle riserve sull'impiego dell'ac. CDC, di fatto la terapia medica della c. è limitata al trattamento del dolore e dell'infezione.

Nella maggioranza dei casi il dolore biliare è sensibile all'azione degli spasmolitici non oppiacei, spesso associati ad analgesici derivati dal piramidone, somministrati per via intramuscolare o endovenosa. Quando tali farmaci siano inefficaci è necessario l'impiego di analgesici più potenti quali la morfina e la meperidina. Poiché la morfina ha un'accertata azione spasmogena sullo sfintere di Oddi con conseguente aumento delle pressioni endoduttali biliari, è razionale la sua controindicazione nella colica epatica. Tuttavia in pratica, a dosi terapeutiche, questo effetto non è costante (Goodman e Gilman, 1970) e, comunque, l'azione analgesica è di gran lunga maggiore di quella spasmogena sull'Oddi (Abbruzzese e Snodgrass, 1970). Inoltre l'associazione con l'atropina, o meglio con la nalorfina, previene l'azione spasmogena stessa. Anche la meperidina, del resto, di cui è consuetudine raccomandare l'uso in luogo della morfina, esercita sull'Oddi lo stesso effetto anche se meno marcato.

Nei casi in cui il dolore è particolarmente intenso e/o protratto, risulta molto utile l'aspirazione nasogastrica continua, che domina la dilatazione gastrica e ostacola l'increzione di colecistokinina.

Per quanto riguarda il trattamento delle complicazioni infiammatorie è da tener presente che, specie all'inizio dell'episodio acuto, la flogosi della colecisti è abatterica e piuttosto in dipendenza di fattori vascolari e/o enzimatici (da riflusso pancreatico?): di conseguenza l'impiego di antibiotici non è di grande utilità, mentre sarebbero piuttosto indicati gli antienzimi (inibitore della callicreina: aprotinina [Trasylol ®]).

L'antibioticoterapia appare comunque giustificata dalla dimostrata riduzione della mortalità nelle più gravi complicazioni della colecistite calcolosa: peritonite, colangite, sepsi, etc. I germi responsabili delle flogosi biliari sono generalmente di provenienza intestinale: *Escherichia coli*, enterococco. In molti casi sono presenti stafilococchi e streptococchi non emolitici. Si ricorrerà ad antibiotici che abbiano effetto battericida, ampio spettro d'azione e siano prevalentemente eliminati attraverso le vie biliari. Hanno queste proprietà soprattutto l'ampicillina e il cloramfenicolo (dosi abituali: 1,5-2 g al giorno). Il cloramfenicolo raggiunge nella bile una concentrazione 30 volte superiore a quella raggiunta nel plasma; la concentrazione biliare dell'ampicillina, come quella di molti altri antibiotici, è in stretta dipendenza della pervietà delle vie biliari: in caso di ostruzione completa del coledoco essa si riduce a livelli di scarsa efficacia terapeutica. Circa l'uso delle tetracicline, che sono abbondantemente eliminate per le vie biliari, si deve ricordare che in alte dosi per via venosa possono avere un effetto epatotossico.

Nel trattamento della c. si è sempre attribuita all'alimentazione un'importanza certamente eccessiva e ingiustificata. È noto che la dieta non deve essere troppo ricca di grassi poichè uno stimolo colecistokininico intenso e protratto può scatenare la colica epatica, ma è anche necessario evitare l'eccesso opposto, poiché la soppressione dell'increzione della colecistokinina favorisce la stasi biliare e in definitiva peggiora la c.

La dieta deve essere anzitutto equilibrata, ipocalorica e la sua composizione va stabilita tenendo conto delle abitudini alimentari del soggetto e dell'eventuale presenza di obesità, ipercolesterolemia, diabete, etc.

Nessuna seria giustificazione ha la cosiddetta terapia idrominerale.

Terapia chirugica

Per quanto riguarda la *c. asintomatica* o *litiasi latente* sembrerebbe razionale di non contemplare l'operazione in questi pazienti, specie se di età avanzata.

Una serie di considerazioni tuttavia rende dubbia la saggezza di questo assunto (Rodney Smith):

a) la c. latente più o meno tardi si rivela con una sintomatologia propria;

b) la colecistectomia, che è un'operazione relativamente facile nella litiasi non complicata, diventa difficile in presenza delle complicanze e può non essere più sufficiente (litiasi della via biliare principale, intraepatica, papilloddite, etc.);

c) il primo segno del risveglio della malattia non è necessariamente di minor conto: esordio con colica biliare seguita immediatamente da ittero ostruttivo o colecistopancreatite acuta *d'emblée* o, più raramente, carcinoma della cistifellea calcolosa.

Il problema del paziente affetto da *colecistite cronica calcolosa sintomatica* è semplice: egli deve essere sottoposto alla colecistectomia. Ciò è tanto più vero e impellente quanto più la colecistolitiasi è in fase evolutiva e in particolare se (Mercadier):

a) le coliche sono ripetute e subentranti;

b) si manifestano fenomeni infiammatori, dallo stato febbrile discreto all'attacco di colecistite acuta ostruttiva;

c) la dispepsia conduce ad un'alterazione importante dello stato generale (dimagrimento, astenia, etc.);

d) compare il subittero o l'ittero franco;

e) si palpa la colecisti distesa nella regione sottoepatica;

Digitized by Google

f) la cistifellea è «esclusa» ad una colangiocolecistografia correttamente eseguita.

In tutte queste condizioni infatti il paziente è minacciato da vicino e a scadenza imprevedibile da complicazioni serie come la colecistite acuta, l'empiema colecistico, la peritonite sottoepatica, l'ittero ostruttivo e/o l'infezione biliare per compressione estrinseca della via biliare principale o per migrazione dei calcoli in essa.

Nella *calecistite calcolosa acuta astruttiva in atta* è classico affermare che la condizione morbosa debba essere trattata conservativamente e si debba operare di urgenza solo se la diagnosi sia incerta o le condizioni generali (dolore, vomito, febbre, polso) e locali (segni di peritonite) facciano pensare che le alterazioni infiammatorie e/o consequenziali si stiano aggravando.

Questa condotta d'attesa si basa sulle seguenti considerazioni: *a*) nella maggioranza dei casi la colecistite acuta cede al trattamento medico; *b*) nell'operazione immediata o precoce vi è il rischio di diffondere la flogosi; *c*) le alterazioni alla confluenza del cistico nella via biliare principale rendono difficile il riconoscimento delle strutture anatomiche e rischiosa la colecistectomia (lesioni traumatiche della via biliare principale !); *d*) la flogosi controindicherebbe le manovre di esplorazione radiologica, manometrica e strumentale di tutto l'apparato biliopancreatico e l'operazione immediata o precoce sarebbe di necessità incompleta.

Questi ragionamenti non sono tuttavia incontrovertibili e l'opinione chirurgica più diffusa oggigiorno è che nella colecistite acuta l'operazione precoce (cioè nei primi 2 giorni che seguono l'esordio della crisi acuta) sia preferibile al rischio di differire l'intervento per operare «a freddo». Gli argomenti di coloro che sostengono questa condotta sono i seguenti (Maingot): *a*) è difficile prevedere l'evoluzione della crisi acuta sotto la terapia conservativa; *b*) nel 20% dei casi il paziente non risponde affatto alla terapia medica e deve essere operato con intervento differito in condizioni locali assai peggiori di quelle dell'inizio; *c*) l'operazione precoce è più facile della tardiva perché le aderenze sono lasse, scollabili, fibrinose e non fibrose come nelle fasi ulteriori dell'evoluzione morbosa; *d*) i grandi pericoli della diffusione della flogosi sono stati esagerati e i fenomeni «flogistici» sarebbero in gran parte abatterici; *e*) sia la mortalità operatoria che la morbilità postoperatoria sono più basse con l'operazione precoce che con l'operazione «differita» e comunque comparabili a quelle della chirurgia di elezione (Glenn, 1946; Waugh, 1952; Yngue e Oloe, 1958; Maingot, 1961).

Inoltre la colecistectomia precoce non controindica gli ausili delle abituali metodiche intraoperatorie e permette un corretto inventario delle lesioni di tutto l'apparato biliopancreatico.

Nei casi visti in un ulteriore stadio di evoluzione, a parecchi giorni dall'inizio della complicazione acuta, in pazienti che migliorano con la cura medica o in quelli nei quali si rende palpabile un'evidente tumefazione sottoepatica (cosiddetto «piastrone»), l'attesa è preferibile all'operazione «differita» o «ritardata» che ha tutti gli svantaggi. L'intervento infatti va rimandato di molto (oltre i 2 mesi) per dar tempo alle alterazioni pericolecistiche di regredire il più possibile (colecistectomia «tardiva» o di elezione).

Ma se il paziente non migliora con la terapia medica o il progresso si arresta o compaiono i segni di altre complicazioni pericolose, l'intervento d'urgenza è di nuovo necessario. Esso sarà eseguito in condizioni generali più precarie e locali spesso inibenti una colecistectomia senza rischi. Più precisamente se le condizioni generali sono molto gravi così che non è pensabile un intervento prolungato, se esiste una peritonite biliare da perforazione o una colecistite acuta necrotica fulminante con pancreatite acuta, o di fronte a obesità estrema o quando per qualsiasi causa sia impossibile l'identificazione della via biliare principale e/o delle strutture vasali, il chirurgo deve ripiegare sulla *calecistostamia* o sulle *calecistectomie atipiche* con le tecniche di Pribram o di Thorek.

Nella *litiasi itterica della via biliare principale* è indicata l'operazione immediata o precoce. Più intenso è l'ittero, più compromesso lo stato generale, più è grave l'interessamento colangitico, più è urgente la necessità della disostruzione chirurgica dell'epatocoledoco e del drenaggio della via biliare principale (Rodney Smith).

Nella *litiasi anitterica della via biliare principale* le indicazioni all'esplorazione dell'epatocoledoco durante la colecistectomia sono le seguenti (Adams e Stranahan, 1947; Glenn, 1952; Maingot, 1961): *a*) pazienti che hanno sofferto, specie recentemente, episodi itterici e/o con prove di laboratorio indicanti colestasi; *b*) pazienti con storia recente di coliche epatiche subentranti e/o di febbre preceduta da brivido; *c*) pazienti con via biliare principale di calibro aumentato e/o contenente bile torbida, fioccosa o addirittura purulenta; *d*) pazienti nei quali si palpano uno o più calcoli nella via biliare principale; *e*) pazienti con calcoli piccoli, multipli nella colecisti e cistico di notevole calibro; *f*) pazienti con quadro clinico di c. e colecisti scleroatrofica senza calcoli.

Attualmente tuttavia ha acquistato assoluta importanza l'esplorazione intraoperatoria radiologica o radiomanometrica dell'albero biliare per stabilire l'indicazione all'esplorazione chirurgica della via biliare principale.

Quest'ultima è eseguita di solito per via sopraduodenale (coledocolitotomia) e terminata il più spesso con il drenaggio esterno della via biliare principale per mezzo di tubi di varia foggia, nome e modello (tubo a T, tubo retto perforato, tubo di Kehr, di Cattell, di Maingot, etc.); più raramente è seguita dalla sutura trasversa del coledoco inciso (coledocotomia ideale). Il tubo di drenaggio offre oltre a tutto il vantaggio di rendere possibile la colangiografia postoperatoria di controllo e, nel caso di calcolo residuo, il tentativo della terapia non operatoria di questo.

In alcuni casi particolari, di gravità estrema, come quelli di ittero ostruttivo completo di lunga durata con insufficienza epatica, di angiocolite itterouremigena e/o di sindrome della «bile bianca» sarà indicata la decompressione (graduale !) della via biliare principale per semplice coledocostomia con tubo a T, rimandando la disostruzione dell'epatocoledoco e la colecistectomia ad un prossimo futuro, quando le condizioni generali siano migliorate e permettano un'operazione maggiore.

Nei casi di *calcola incastrata nel coledoco distale* e/o di *papillite stenosante* concomitante, si deve eseguire, isolatamente o più spesso insieme alla coledocotomia sopraduodenale, la sfinterotomia transduodenale dell'Oddi (v. FEGATO E VIE BILIARI, *chirurgia delle vie biliari*) che può terminare senza alcun drenaggio esterno o con drenaggio transduodenopapillare di Voelcker o con drenaggio esterno coledocostomico.

Nei casi di *litiasi multipla della via biliare principale* (*empierrement*) nei quali, nonostante le manovre più accurate, non sia possibile essere sicuri che in tutto l'albero biliare non esistano altri calcoli residui, è indicata la sfinterotomia o meglio la *caledocoduodenostamia esterna*. Questa operazione consiste il più comunemente in una anastomosi laterolaterale fra coledoco sopraduodenale e seconda porzione del duodeno eseguita con tecniche varie. Dopo la coledocoduodenostomia è inevitabile un riflusso

Digitized by Google

di aria e di contenuto intestinale dal duodeno all'albero biliare, ma, a patto che l'anastomosi sia ampia e beante e si eviti la stasi del rifluito nei dotti biliari, non si osservano di solito importanti complicazioni di tipo angiocolitico (dolore, febbre, brividi, etc.).

I principali incidenti intraoperatori e complicazioni postoperatorie della colecistectomia e in genere della chirurgia delle vie biliari sono: *a*) l'emorragia intra- e postoperatoria; *b*) le lesioni dell'arteria epatica; *c*) le lesioni della via biliare principale; *d*) la peritonite biliare diffusa; *e*) le raccolte subfreniche; *f*) l'ematoma sottoepatico; *g*) la pancreatite acuta; *h*) l'emobilia; *i*) le fistole biliari; *k*) l'infezione della parte addominale; *l*) la colangite acuta maligna.

Sequele postoperatorie

Le sequele postoperatorie, a varia distanza dall'operazione, principalmente di colecistectomia, sono comprese nella denominazione generale in lingua inglese di *postcholecystectomy syndrome*. In realtà questo termine è improprio perché comprende un coacervo di fenomeni diversi da cause diverse che si verificano non soltanto dopo (e non necessariamente per) l'exeresi della vescichetta.

Per quanto la colecistectomia per litiasi sia una delle più soddisfacenti operazioni della chirurgia addominale, una minoranza di pazienti colecistectomizzati continua a presentare sintomi di tipo e entità diversi, più o meno simili a quelli sofferti prima dell'intervento (dolori fissi o a tipo di colica, dispepsia, febbre, alterazioni dell'alvo, etc.). In alcuni casi compaiono a distanza varia dall'intervento, con l'evoluzione più diversa, segni subclinici di colestasi o lieve subittero o ittero franco di tipo ostruttivo. Alcuni di questi sintomi e segni sono dovuti a

Fig. 11. Calcolosi residua dopo colecistectomia. Colangiografia intraoperatoria per puntura del coledoco. Lacuna del calcolo nel coledoco terminale e nessun passaggio del mezzo di contrasto in duodeno. (*Osservazione de Sanctis*).

cause extrabiliari precedenti all'operazione o comparse dopo di essa, come l'ernia dello iato esofageo, la diverticolite colica, l'ulcera gastroduodenale, la pancreatite cronica ricorrente o il cancro digestivo. Ma più frequentemente la cosiddetta sindrome postcolecistectomica è sostenuta da cause biliari come la stenosi cicatriziale postoperatoria della via biliare principale, come l'oddite stenosante, come il moncone residuo da colecistectomia incompleta o il moncone residuo del cistico, la litiasi residua della via biliare principale o intraepatica oppure le sindromi discinetiche.

La causa più frequente della sindrome postcolecistectomica e/o dell'ittero postoperatorio è la *litiasi residua della via biliare principale* (fig. 11).

Teoricamente si distinguono varie contingenze:

a) calcoli «restanti» sono quelli che rimangono nelle vie biliari dopo un'operazione di coledocolitotomia e/o papillolitotomia non correttamente eseguite;

b) calcoli «dimenticati» o misconosciuti nell'epatocoledoco all'epoca della colecistectomia perché al momento non si era riconosciuta la litiasi della via biliare principale;

c) calcoli «recidivi» sono i calcoli precipitati *ex novo* a monte di una stenosi biliare o papillare.

La frequenza della litiasi residua *in toto* è difficile da stabilire: essa dipende dall'abilità del chirurgo, dalla lunghezza e accuratezza del *follow-up*, dall'impiego abituale o meno della colangiografia intraoperatoria. Nelle casistiche varia molto: in media si aggira intorno al 4,5% (Le Quesne, 1967).

La terapia incruenta della litiasi residua è possibile se la condizione è riconosciuta quando ancora è in posto il tubo di drenaggio coledocostomico, per sintomi insorti all'ostruzione temporanea di questo tubo e/o alla colangiografia postoperatoria di controllo. Questa terapia non operatoria è piuttosto raramente seguita da successo, fallendo in oltre i 3/4 dei casi; è spesso dolorosa e molto lunga. I metodi più noti sono i seguenti.

1. *Metodo di Pribram.* – Iniezione nel tubo a T di 0,5-1 ml di etere e poi di 0,5-1 ml di olio di paraffina, più volte al dì e per parecchie settimane.

2. *Metodo di Walters e Sesson.* – Iniezione nel tubo a T di 5 ml della miscela etere etilico (2/3) e alcol etilico (1/3).

3. *Metodo di Hess.* – Successiva iniezione nel tubo a T di 10 ml di procaina all'1,5% e, dopo 15 min, di una miscela di etere etilico 5 ml, olio di oliva 1 ml, cloroformio 20 gtt (più volte al giorno per 30 giorni).

Nella maggioranza dei casi la terapia della litiasi residua è chirurgica.

Il *moncone residuo del cistico* (o della colecisti dopo colecistectomia incompleta) è un altro fattore patogenetico della sindrome postcolecistectomica. Le cause di esso sono soprattutto: il non riconoscimento di anomalie del dotto cistico stesso (sbocco a delta, cistico parallelo, cistico spirale, a sciarpa o a bandoliera [Mirizzi, 1945; Kourias, 1947]), la dissezione comunque insufficiente del *collum* e del cistico per inesperienza del chirurgo, aderenze della borsa di Hartmann alla via biliare principale, incidenti emorragici e mancanza del controllo colangiografico intraoperatorio.

Le lesioni anatomopatologiche ritrovate nel moncone sono di vario tipo: dilatazione del moncone con neuroma da amputazione (Womack e Crider, 1947), litiasi del moncone: recidiva calcolosa vera (!) favorita dalla stasi e non contrattilità del moncone stesso, cancro del moncone (Cowley).

È discusso come agiscano queste lesioni nel produrre la sindrome. Per Caroli e Mercadier l'esistenza del moncone cistico residuo provocherebbe in via riflessa uno spasmo dell'Oddi. Per altri (Mallet-Guy) le distonie possono essere nell'Oddi, sia di tipo ipertonico fino alla sclerosi sia di tipo ipotonico, e nel coledoco (ipotonia della via biliare principale). Per altri AA. infine l'esistenza del moncone può indurre distonie complesse degli sfinteri e/o dell'epatico e/o del duodeno (Kapandji).

Nonostante tutto, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non esiste la prova indiscutibile che un moncone cistico residuo possa provocare la sindrome postcolecistectomica; esistono anzi prove del contrario (Millbourn). È probabilmente vero invece che un moncone cistico residuo contenente calcoli «restanti» dall'epoca della colecistectomia o meglio un moncone da colecistectomia incompleta in preda a flogosi e/o contenente calcoli, o comunque un moncone dilatato al punto da esercitare

Digitized by Google

in qualche modo una compressione sull'epatico (sindrome organofunzionale di Mirizzi) od ostacolo sulla via biliare principale, possa essere un fattore patogenetico in qualche caso di sindrome postcolecistectomica (Le Quesne).

L'opinione infine che la colecistectomia per sé stessa, inducendo uno spasmo riflesso nell'Oddi, al di fuori di cause meccaniche, possa provocare la *dilatazione della via biliare principale* accompagnata da sindrome postcolecistectomica, che va sotto il nome di *legge di Oddi-Rast*, è contraddetta da numerose ricerche recenti (Caroli e Ayari, 1955; Le Quesne, Whiteside e Hand, 1959; Beargie e coll., 1962; Hess, 1965).

Bibliografia

Aschoff L., *Klin. Wschr.*, 1922, **27**.
Aschoff L., *Lectures on Pathology*, 1924, Hoeber, New York.
Bell G. D., *Gut*, 1974, **15**, 913
Bellucci M., *La colangiografia intraoperatoria*, 1957, EMES, Roma.
Benivenii A., *De abditis nonnullis ac mirandis morborum et sanationum causis*, 1506, Florentiae, cit. de Màrquez del Prado.
Besançon R., *Rendiconti romani di gastroenterologia*, seduta 13 dic. 1971, comunicazione orale.
Brockis J. C., Gilbert M. C., *Brit. J. Surg.*, 1957, **44**, 461.
Caroli J., *Bull. Ass. Etudes Physiopath. Foie*, 1947, **1**, 3.
Chabrol E., *Hépatologie du médecin praticien*, 1957, Masson, Paris.
Chauffard A., *Leçons sur la lithiase biliaire*, 1922, (cit. da Chabroll, Paris.
Dam H., Christensen F., *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1952, **30**, 236.
Hess W., *Malattie delle vie biliari e del pancreas*, 1965, Piccin, Padova.
Isaksson B., *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1954, **59**, 277.
Kleeberg J., *Gastroenterologia (Basel)*, 1953, **80**, 313.
Lorentz T. G., *Brit. J. Surg.*, 1966, **53**, 503.
Maingot R., *Abdominal Operations*, 1961, 4 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.
Màrquez del Prado J. E., *Prensa Med. Argent.*, 1967, **54**, 1103.
Mirizzi P. L., *Lithiase de la voie biliaire principale*, 1957, Masson, Paris.
Pribram B. O., *Urgent Surgery of Liver and Bile Ducts*, in Spivack J. L., *Urgent Surgery*, 1946, Thomas, Springfield.
Russell I. S. *et al.*, *Brit. J. Surg.*, 1968, **55**, 161.
Salen G., Nicolau G., Shefer S., (*Abstr.*) *Clin. Res.*, 1973, **21**, 523.
Savino L., *La calcolasi della colecisti*, 1967, Minerva Medica, Torino.
Schulenburg C. A. R., *Operative Cholangiography*, 1966, Butterworths, London.
Sherlock S., *Diseases of the Liver and Biliary System*, 1963, Blackwell, Oxford.
Smith R., Sherlock S., *Surgery of Gallbladder and Bile Ducts*, 1964, Butterworth, London.
Tagliaferri G., de Sanctis C., Conti A., *Chir. Gastroent.*, 1968, **2**, 184.
Thistle J. L., Hofmann A. F., *New Eng. J. Med.*, 1973, **289**, 655.
Thistle J. L., Schoenfield L. J., *J. Lab. Clin. Med.*, 1969, **74**, 1020.
Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, II, 167, UTET, Torino.
Van der Linden W., *Acta Chir. Scand.*, 1961, suppl. **269**.
Williams R., in *Surgery of Gallbladder and Bile Ducts*, 1964, Butterworths, London.

CESARE DE SANCTIS

COLEMIA

F. *cholémie*. - I. *cholaemia*. - T. *Cholämie*. - S. *colemia*.

Termine usato come sinonimo di ittero in modo improprio e inconsueto, per indicare la condizione che consegue all'accumulo di bilirubina nel sangue al di sopra dei livelli normali (v. BILIRUBINEMIA). Talora si parla anche di colemia, con significato in realtà più aderente alla derivazione etimologica del termine (presenza nel sangue dei costituenti della bile, cioè in particolare sia dei pigmenti sia dei sali biliari), nella sindrome da ostruzione delle vie biliari, quando appunto sia i pigmenti sia i sali biliari ritenuti nel fegato vengono riassorbiti nel sangue e producono marcata colorazione giallastra della cute e delle mucose, accompagnata da sintomi tossici e da prurito cutaneo (v. ITTERO).

V. BILE (II, 2223); BILIARI ACIDI (II, 2226); BILIARI PIGMENTI (II, 2232); COLALEMIA; FEGATO E VIE BILIARI.

CARMELA TORRE

COLEPERITONEO

F. *choléperitoine*. - I. *chaleperitoneum*. - T. *Choleperitonäum*. - S. *coleperitoneo*.

È il versamento nella cavità peritoneale di bile asettica ed è caratterizzato da un particolare quadro chimico; si differenzia dalla peritonite biliare (v. PERITONITI) che si ha nei casi di versamento biliare settico.

Esso può verificarsi come conseguenza di rottura della cistifellea o di altra sezione delle vie biliari in seguito a traumi diretti quali schiacciamenti, investimenti, o vaste contusioni addominali. La rottura si verifica, di solito, per lo scoppio di un segmento delle vie biliari sottoposte ad un aumento improvviso della tensione intracanalicolare conseguente ad una compressione violenta e subitanea, trasmessa attraverso le parti molli. Può accadere anche che la lesione avvenga per traumi indiretti, quali, ad es., le cadute dall'alto (cadute sui piedi, sulle ossa ischiatiche, etc.). Si tratta di lesioni da contraccolpo, il cui meccanismo potrebbe essere rappresentato (Hildebrandt) da una violenta proiezione del fegato verso il diaframma con stiramento del coledoco che, trattenuto dalla sua inserzione duodenale, si stende e si lacera. La bile che, conseguentemente, si versa nel peritoneo è spesso asettica e, in tal caso, si produce un coleperitoneo. Alcune volte può riconoscersi una causa iatrogena per interventi sulle vie biliari (deiscenza del moncone del dotto cistico, dopo colecistectomia) o in seguito a puntura transparietale del fegato (per biopsia o colangiografia transepatica).

La sintomatologia iniziale si differenzia poco da quella delle contusioni dell'addome in generale: dopo i fenomeni dello shock iniziale (pallore, dolore, polso piccolo e frequente, vomito, difesa muscolare) lo stato del paziente migliora, l'addome resta dolente, ma senza una vera difesa. Dopo alcuni giorni appare un ittero leggero, con decolorazione delle feci; il ventre aumenta di volume, il polso si fa bradicardico e si osservano i segni di un versamento endoaddominale. L'esame delle urine da questo momento dimostra la presenza di sali e pigmenti biliari. In un secondo tempo il versamento aumenta e il malato deperisce, sia per l'acolia, sia per l'intossicazione dovuta all'assorbimento della bile. La morte sopravviene, per inanizione, in un tempo variabile da 2 a 3 mesi se non si è intervenuti precocemente. Altre volte tale termine è più lontano (2 anni in un caso di Jaboulay), oppure molto più vicino, cioè nei primi giorni dopo il trauma.

La sintomatologia del c. è, però, molto spesso meno precisa. L'ittero e la decolorazione delle feci possono mancare; la bradicardia non è sempre presente; rimangono i segni di un versamento endoaddominale, la cui natura potrà essere sospettata per il riscontro di sali e pigmenti biliari nelle urine. In alcuni casi, pur essendo il versamento asettico, si ha una reazione peritoneale a tipo fibrinoplastico con formazione di aderenze e successiva delimitazione della raccolta, cosicché, invece di osservarsi un c. libero, si ha una particolare forma di c. incistato, a cui Pick dette il nome di *calocele*. In questi casi, dopo il periodo di shock iniziale, il paziente non presenta più alcun segno addominale, ma, dopo un intervallo libero di 2-3 settimane, appaiono i segni di un versamento sottofrenico o iliaco destro, che si può confondere con una peritonite incistata o con un ematoma della retrocavità degli epiploon da contusione del pancreas.

È interessante ricordare che, accanto a c. e peritoniti biliari, in cui la lesione della cistifellea o delle vie biliari è evidente, si riscontrano, talvolta, quadri consimili con imponenti versamenti settici o asettici senza che sia pos-

Digitized by Google

sibile, all'intervento, riscontrare alcuna lesione apprezzabile delle vie biliari. La patogenesi di questi versamenti è ancora oscura. Alcuni AA. ritengono che essi siano in relazione a trasudazione di bile a livello della vescichetta per mezzo dei canali di Luschka o per mezzo dei linfatici; ma una prova di ciò non è stata ancora data. Altri AA. (Lenormant) hanno sollevato l'ipotesi di una necrosi vescicolare per reflusso di succo pancreatico nelle vie biliari. Questa ipotesi poggia su constatazioni cliniche: coesistenza di una citosteatonecrosi del peritoneo e presenza di tripsina e amilasi nella bile della vescichetta. Esperienze di Axel Blad e, in Italia, del Dominici sembrano appoggiare altresì questa ipotesi: dopo legatura del coledoco di un cane, l'iniezione di succo pancreatico nella cistifellea riesce a favorire la trasudazione della bile, e l'esame istologico mostra una necrosi della vescichetta. Tuttavia questa spiegazione deve essere confermata da prove più convincenti.

Posta la diagnosi di c., l'intervento chirurgico s'impone. Se il c. è la conseguenza di una lesione traumatica della via biliare principale, s'impone la riparazione di questa; se invece è in causa una rottura della parete colecistica, è forse inutile tentare la sutura della breccia per il rischio di andare incontro successivamente ad una colecistite postraumatica, ed è preferibile eseguire un colecistectomia. Se invece il c. è dovuto a causa infiammatoria, o alla patologia di organi vicini, la terapia chirurgica sarà impostata caso per caso.

V. anche: FEGATO E VIE BILIARI.

PAOLO BERNAROINI*

COLERA

F. *choléra*. - I. *cholera*. - T. *Cholera*. - S. *colera asiático*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 401). - **Etiologia** (col. 401). - **Epidemiologia** (col. 403). - **Patogenesi** (col. 408). - **Anatomia patologica** (col. 409). - **Sintomatologia** (col. 410). - **Diagnosi** (col. 412). - **Terapia** (col. 413). - **Profilassi** (col. 416).

Definizione e generalità

Il colera è una malattia contagiosa caratterizzata da diarrea profusa con feci scolorate di aspetto simile all'acqua di riso, vomito, crampi muscolari, anuria e collasso circolatorio con algidismo.

Etiologia

L'agente etiologico del c., *Vibrio cholerae*, è stato identificato da Robert Koch nel 1883 in numerosi casi della malattia verificatisi in India: il germe fu isolato sia dall'intestino dei colerosi sia dall'acqua da essi usata per bere. *V. El Tor* che oggi è considerato una varietà del *V. cholerae* (*V. cholerae*, biotipo *El Tor*) fu scoperto da Gotschlich nel 1906: mentre in passato fu ritenuto apatogeno, attualmente non solo è documentata la sua capacità di determinare il c., ma il tipico *V. cholerae* è gradualmente soppiantato da questa variante anche nelle classiche zone endemiche (v. anche: VIBRIO GENERE).

I vibrioni colerici hanno una forma allungata, con caratteristico aspetto a virgola, per cui sono stati anche chiamati *V. comma*. Le dimensioni vanno da 1,5 a 4 μ di lunghezza e da 0,3 a 0,4 μ di larghezza (fig. 1). In ogni preparato si può riscontrare una notevole variabilità morfologica: alcuni elementi non presentano la curvatura a virgola; altre volte si osservano forme ad S e, nelle vecchie colture, elementi assai lunghi, avvolti a spirale. Piccole dosi di penicillina possono impedire la segmentazione trasversale, per cui compaiono forme filamentose.

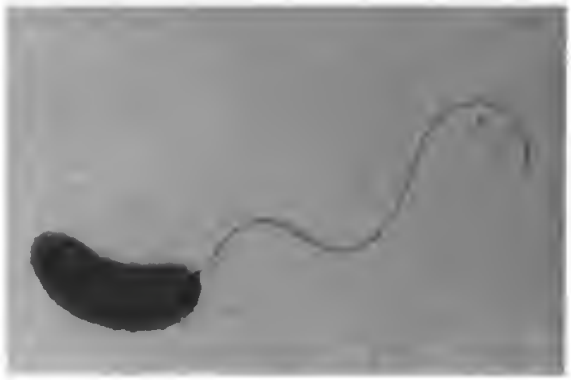


Fig. 1. Vibrione del c.; fotografia al microscopio elettronico che dimostra il tipico ciglio polare. (*Osservazione Babudieri*).

Il vibrione del c. è gramnegativo e dotato di vivacissima mobilità, per la presenza di un ciglio ad un estremo. È molto labile all'azione degli agenti chimici, al calore, all'essiccamento; particolare sensibilità esso dimostra verso gli acidi: anzi la principale esigenza colturale è costituita da una reazione nettamente alcalina, con *optimum* di sviluppo fra pH 8,0 e 9,0. Questa caratteristica è molto utile per l'isolamento, che viene effettuato su particolari terreni, sufficientemente alcalini per inibire le altre specie batteriche. I vibrioni del c. vanno incontro con facilità ad autolisi e non danno emolisi: fa eccezione a questa regola il ceppo *El Tor*, che è fortemente emolitico, pur essendo agglutinato dal siero anticolerico.

Numerose sono le specie del genere *Vibrio* che si possono trovare in condizioni naturali, come contaminanti delle acque, saprofiti dell'uomo, agenti patogeni specifici degli animali. La loro sistemazione tassonomica è ancora incompleta, ma è presumibile che gli oltre 100 tipi sierologici oggi noti siano destinati ad aumentare col procedere delle ricerche, come è avvenuto per il genere *Salmonella*.

Per distinguere il vibrione del c. da questi altri vibrioni non patogeni, ci si avvale del rilievo delle sue proprietà colturali, biochimiche e antigeniche. Tutti i ceppi patogeni liquefanno la gelatina, formano indolo e riducono i nitrati in nitriti; inoltre fermentano il sucroso e il mannoso senza produzione di gas, ma non l'arabinoso (tab. I).

Nei vibrioni, a somiglianza di altri germi ciliati, esistono due gruppi di antigeni: quelli ciliari, termolabili, e quelli somatici, termostabili. Gli antigeni ciliari o H del vibrione del c. danno spesso reazioni crociate con diversi vibrioni apatogeni che si

TAB. I. CARATTERI DIFFERENZIALI TRA VIBRIONI COLERIGENI E VIBRIONI NON PATOGENI

Caratteri	Vibrioni colerigeni	Vibrioni non patogeni
Liquefazione della gelatina	+	—/+
Produzione di indolo	+	—/+
Riduzione dei nitrati	+	—/+
Fermentazione degli zuccheri:		
(a) sucroso	+	—/+
(b) mannoso	+	—/+
(c) arabinoso	—	+/—
Agglutinazione con sieri anti-Ogawa e anti-Inaba	+	—

Digitized by Google

isolano dall'acqua; sono in genere antigeni deboli, e non si prestano pertanto ad essere utilizzati per la diagnosi di specie. Gli antigeni somatici (O), termostabili, godono di maggiore specificità: ne sono stati identificati 14 (Burrows), ma tre sono i più importanti, indicati con le lettere A, B, C. L'antigene A è presente in tutti i vibrioni patogeni (*V. cholerae*, *V. El Tor*), l'antigene B si trova solo nei cosiddetti ceppi « Ogawa » e l'antigene C nei cosiddetti ceppi « Inaba ». Ambedue questi tipi antigenici (AB = Ogawa; AC = Inaba) sono rappresentati sia nell'ambito di *V. cholerae* sia in quello di *V. El Tor*. Con un siero misto anti-Ogawa e anti-Inaba è quindi possibile diagnosticare tutti i ceppi che producono c. e distinguerli dagli altri vibrioni, impropriamente chiamati « NAG » (non agglutinabili). In effetti i vibrioni « NAG » non sono agglutinati dai sieri anti-Ogawa e anti-Inaba, ma lo sono dai sieri omologhi. È incerto se esistano ceppi intermedi di vibrioni colerici, con mosaico antigenico ABC (ceppi « Hikojima »).

V. cholerae e *V. El Tor*, come è stato già ricordato, non presentano differenze sostanziali per quanto riguarda il mosaico degli antigeni O. Essi invece si distinguono l'uno dall'altro per una serie di proprietà colturali e metaboliche (tab. II). *V. El Tor*, a differenza di *V. cholerae*, dà una reazione di Voges-Proskauer positiva, emolizza le emazie mediante una emolisina termolabile, agglutina le emazie di pollo, non viene lisato dai batteriofagi del gruppo IV, è resistente alla polimixina B.

I vibrioni del c. sono soggetti con una certa facilità a variazioni di fase e a mutazioni antigeniche. I ceppi Ogawa, mediante coltura in presenza del siero monospecifico anti-Ogawa, possono essere trasformati in ceppi Inaba. Dai convalescenti di c. sono stati isolati dei vibrioni in fase R (ruvida), senza gli antigeni somatici propri della forma S. Vibrioni apatogeni sono stati isolati da cloni di tipici vibrioni colerici.

TAB. II. CARATTERI DIFFERENZIALI TRA V. CHOLERAE E V. EL TOR

Caratteri	*V. cholerae*	*V. El Tor*
Reazione di Voges-Proskauer	—	+
Emolisi	—	+
Agglutinazione delle emazie di pollo	—	+
Lisi da parte di fagi del gruppo IV	+	—
Resistenza alla polimixina B	—	+

Dato che i vibrioni « NAG » hanno antigeni H in comune con i tipici vibrioni del c., è stata avanzata da Shrivastava l'ipotesi che tali vibrioni non agglutinabili possano trasformarsi in ceppi Ogawa (patogeni), questi in ceppi Inaba (pure patogeni), da cui deriverebbero le varianti R, apatogene, che si isolano nel periodo della convalescenza. Il ciclo potrebbe essere completato dalla trasformazione delle varianti R, apatogene, in veri e propri ceppi « NAG », i quali prevalgono nei periodi interepidemici. Appare chiara l'importanza che tale ciclo potrebbe avere per la persistenza di germi potenzialmente patogeni al di fuori delle ondate epidemiche. Questa ipotesi tuttavia non è ancora suffragata da dati sperimentali probativi.

Epidemiologia

I vibrioni del c. sono patogeni solo per l'uomo, che rappresenta l'unica fonte naturale dell'infezione. Oggi si dà maggiore importanza, nella trasmissione dell'infezione, al contagio da parte dei portatori asintomatici che alla trasmissione da parte dei malati con tipico c. Viene infatti ammesso che le infezioni subcliniche da vibrioni del c., anche nel corso di un'epidemia, siano di gran lunga più frequenti dei casi di c. conclamati, nel rapporto di ca. 90: 1. Possibile fonte di contagio possono essere anche i portatori convalescenti: superata la malattia, infatti, il coleroso elimina con le feci il vibrione colerico per ca. 1-3 settimane, al massimo un mese. Nell'epidemia egiziana del 1947 fu trovato tra i convalescenti, dopo 15 giorni, il 2,5% di reperti positivi.

Recenti indagini nel corso dell'epidemia di *V. El Tor* in India hanno dimostrato che i convalescenti, anche se non eliminano vibrioni con le feci, possono continuare ad essere portatori del germe a livello dell'apparato digerente per lunghi periodi di tempo, fino a 1 anno. I vibrioni colerici presenti in questi soggetti possono essere isolati dal succo duodenale, specie dopo lo svuotamento della colecisti: è probabile che essi trovino un ambiente idoneo proprio nella cistifellea. Anche le feci, in questi casi, ridiventano positive dopo una purga salina.

I portatori sono di solito soggetti di oltre 50 anni, che non hanno ricevuto un adeguato trattamento antibiotico: da essi si isolano in prevalenza le forme « ruvide » (R) dei vibrioni rispetto a quelle « lisce » (S). Questi portatori convalescenti potrebbero rappresentare la riserva di *V. cholerae* in periodo interepidemico.

Importanza notevole spetta alla *trasmissione indiretta* del contagio, per via idrica, con gli alimenti, gli indumenti e gli insetti. La responsabilità dell'acqua nella trasmissione del c., già in precedenza sospettata, fu dimostrata in maniera inoppugnabile da Koch, che in India coltivò questo germe da acque consumate nelle collettività infette. Un esempio tipico di epidemia idrica è rappresentato da quella di Amburgo del 1892. Il c. ebbe inizio tra i lavoratori del porto e si diffuse in maniera esplosiva nella città, a causa dell'inquinamento dell'acqua della rete idrica, attinta dal fiume Elba senza filtrazione. La vicina Altona, che pure attingeva l'acqua dall'Elba, anzi ancora più a valle rispetto ad Amburgo, ma la sottoponeva a filtrazione, rimase pressoché indenne dall'epidemia (fig. 2). I casi di Altona riguardarono per lo più persone che si erano infettate ad Amburgo.

La pericolosità degli alimenti dipende da diversi fattori e soprattutto dal loro contenuto di acqua e dalla loro reazione. Verdure e frutta possono essere inquinate dal vibrione colerico, che sopravvive su di esse per qualche giorno. Altri alimenti, come il riso e lo zucchero, sono in pratica privi di pericoli; lo stesso può dirsi degli agrumi, che per la loro reazione acida costituiscono un ambiente poco adatto alla sopravvivenza dei vibrioni. I latticini, e specialmente il latte, nel quale i vibrioni si moltiplicano attivamente, costituiscono pericolose sorgenti di infezione. I pesci e i frutti di mare inquinati possono rimanere infettanti per 2-5 giorni a temperatura ambiente, per 7-10 giorni in frigorifero. I vibrioni colerici sono assai sensibili al calore e all'essiccamento: nell'epidemia del 1958 in Tailandia la morbilità tra i cinesi fu del 50% inferiore alla media, probabilmente perché i cinesi consumano cibi cotti e bevande riscaldate.

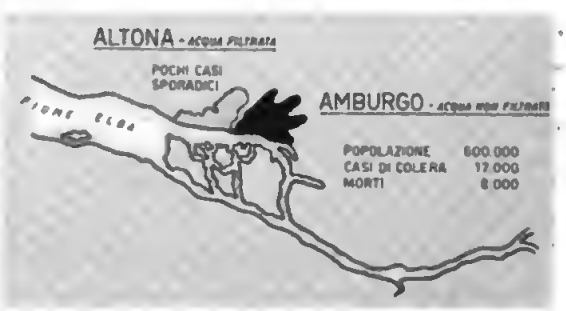


Fig. 2. Importanza delle fonti idriche nell'epidemiologia del c.: epidemia del 1892 di Amburgo e di Altona. (*Da Carlinfanti*).

Digitized by Google

Fig. 3. Diffusione di *Vibrio El Tor* dall'isola di Celebes (cerchietto punteggiato) nell'Indonesia e nel continente asiatico dopo il 1960. Sono indicati con punteggio i paesi in cui *Vibrio cholerae* fu prevalente tra il 1948 e il 1960.

Le mosche possono avere una parte importante nel diffondere l'infezione meccanicamente, imbrattando gli alimenti poco dopo che sono state in contatto con materiale infetto, specialmente con feci colerose.

Anche la biancheria sporca può essere causa di contagio, specie quando essa sia sottratta all'aerazione e conservi un certo grado di umidità; ne è prova anche il fatto che le lavandaie hanno sempre offerto un precoce e cospicuo contingente alla morbilità colerica.

La mancanza di un approvvigionamento idrico indenne da inquinamento fecale, l'assenza di un sistema di fognature adeguato sono le principali cause della persistenza dell'endemia colerica in paesi come l'India. Gli anni di siccità contribuiscono ad accrescere la contaminazione delle acque superficiali e quindi pongono le premesse delle epidemie, che esplodono con l'inizio dei monsoni e delle grandi piogge. La diffusione del c. che si verifica dopo le piogge trova spiegazione nel fatto che le acque piovane a contatto con il terreno inquinato, filtrando attraverso ad esso, si contaminano ed inquinano a loro volta pozzi, sorgive, acquedotti, etc.

L'ipoalimentazione, con carenza soprattutto di proteine e di vitamine, i parassiti intestinali e le infezioni intestinali croniche predispongono alla malattia.

Non esiste predilezione per determinate età, ma la letalità è maggiore nelle età estreme. L'uomo si ammala più frequentemente della donna, ma questa presenta di solito una più alta letalità.

Il c. è diffuso fin dall'antichità in India, che ancor oggi rappresenta il focolaio endemico per eccellenza dell'infezione e che a buon diritto merita il nome di «casa del c.» (*home of cholera*). È colpito soprattutto il delta del Gange e del Brahmaputra, nel basso Bengala e nel Pakistan orientale (Bangladesh). Centri endemici minori si trovano in Malesia, Indonesia, Indocina e nella Cina meridionale. La propagazione epidemica segue le vie di migrazione e quelle dei pellegrinaggi ai luoghi sacri indù e musulmani. La Mecca ha rappresentato la stazione di rifornimento del c. tra il Bengala e l'Europa e la trasmissione dell'infezione spesso si è avuta per via marittima.

Dal 1817 al 1923 il c., partendo dall'India, ha causato comples-

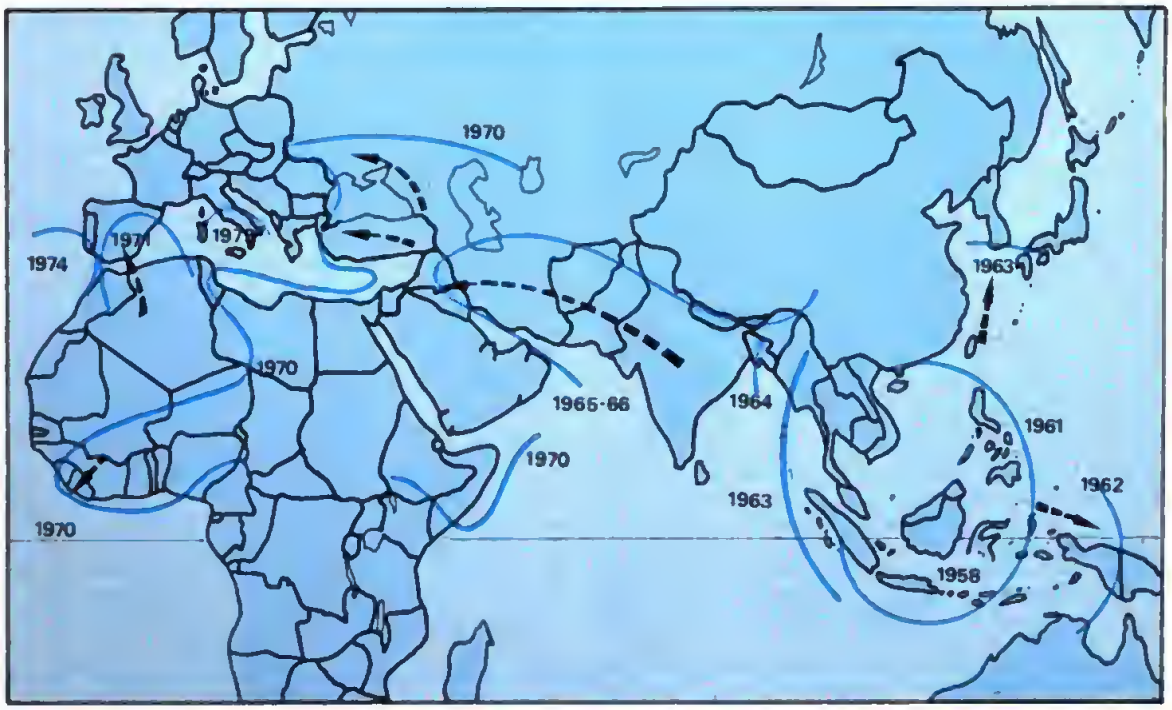


Fig. 4. Diffusione della settima pandemia di c. dal 1958 al 1974. In Italia l'infezione derivò probabilmente dalla Tunisia (sierotipo Ogawa, biotipo *El Tor*), in Portogallo (primavera-estate 1974) l'infezione derivò probabilmente dall'Africa occidentale (sierotipo Inaba, biotipo *El Tor*).

Digitized by Google

sivamente 6 pandemie, che hanno colpito vaste zone dell'Asia, Europa, Africa e America. La sesta, provenendo dalla Russia e dalla Mecca, entrò in Italia per via marittima (1911) e per via terrestre sull'Isonzo, nel corso della I guerra mondiale (1915).

Nel corso della II guerra mondiale il c. penetrò in Europa tra il 1942 e il 1943 provenendo da est, fino all'Ucraina e alla Volinia. Nel 1947 si ebbe un'improvvisa epidemia in Egitto, forse introdotta per via aerea, con 32.978 casi di malattia e 20.472 morti, ma l'infezione fu bloccata prima di raggiungere l'Europa.

La situazione epidemiologica del c. ha cambiato aspetto dopo la comparsa e la diffusione del *V. El Tor* (*V. cholerae*, biotipo *El Tor*). Il primo focolaio fu identificato a Sulawesi, nell'isola di Celebes, nel 1960, e da questa isola il nuovo ceppo si è gradualmente diffuso a vaste regioni dell'Asia. Nel 1961 esso colpì Giava, Sumatra, le Filippine (con 15.000 casi di c. e 2.000 morti) e la Cina; nel 1962 raggiunse Formosa e la Nuova Guinea occidentale; nel 1963 la Malesia, la Cambogia, la Tailandia, la Birmania, il Bangladesh e il Bengala: in tal modo *V. El Tor* invase il vecchio focolaio endemico del c. (fig. 3). Nel 1964 l'epidemia si estese al Sud-Vietnam, alle regioni occidentali dell'India, al Pakistan occidentale; nel 1965 all'Afghanistan, alla Persia, alle regioni meridionali della Russia e all'isola di Bahrein; nel 1970-71 l'infezione si propagò alla Turchia, Russia meridionale, Medio Oriente, Africa nordoccidentale e casi sporadici furono segnalati in Spagna e in Cecoslovacchia. È quindi chiaro che ci troviamo di fronte alla 7ª pandemia di c. (fig. 4).

La settima pandemia di c., già presente da tre anni sulle coste del Mediterraneo, determinò in Italia i primi casi di malattia batteriologicamente accertati a partire dal 21.8.1973, con punto di partenza a Torre del Greco, Ercolano e Torre Annunziata. In pochi giorni altri casi comparvero a Napoli e provincia, in Puglia e a Cagliari. In un mese si ebbero complessivamente oltre 260 casi, confermati dalla diagnosi batteriologica, e 25 morti.

Fin dai primissimi giorni si potè escludere l'origine idrica (acqua potabile) dell'infezione, mentre risultò subito evidente che l'ultimo vettore dell'infezione era costituito da cozze e molluschi consumati crudi dalle popolazioni locali.

I casi sporadici (Roma, Firenze, Milano, Bologna e Tivoli) riguardavano soggetti che erano stati tutti, nei 5 giorni precedenti le manifestazioni cliniche, in zone infette. Tipico il caso di Milano che presentò i primi sintomi 24 h dopo lo sbarco da una nave che 3 giorni prima era partita da Tunisi.

In tutti i casi l'esame coprologico dimostrò che l'agente infettante era *V. cholerae Ogawa*, biotipo *El Tor*. Mentre non è stato possibile isolare tale microrganismo dalle cozze di Napoli o dai molluschi di Bari, esso venne trovato nelle arselle (bivalve molto simili alle cozze) pescate il 3.9.1973 nello stagno di Santa Gilla a Cagliari. In questa città un'indagine epidemiologica sistematica potè dimostrare che tutti i 14 casi di malati di c. con coprocoltura positiva per il vibrione colerico avevano consumato nei giorni precedenti le arselle pescate nello stagno di Santa Gilla, mentre altri 60 pazienti ricoverati in quel periodo per enterocoliti acute e clinicamente sospette, ma con coprocolture negative, non avevano consumato tale alimento.

È interessante notare che l'infezione, al contrario di quanto normalmente avviene nei paesi ad endemia colerica, ha colpito in Italia con netta prevalenza gli adulti e pochissimi sono stati i casi di giovani tra i 10 e i 21 anni; e che un ruolo importante hanno avuto le condizioni individuali favorenti l'infezione: ad es. c'è stata un'alta percentuale di infezioni tra i gastroresecati e gli ipocloridrici.

L'infezione si estinse definitivamente il 10.9.1973 ed analisi successive estese sia alla possibile presenza di portatori che all'ambiente (fogne, alimenti, acqua di pozzo, acque marine costiere) risultarono costantemente negative, e ciò anche nel 1974.

Si può pertanto concludere che questo episodio epidemico fu dovuto ad un vettore alimentare (cozze e altri molluschi, coltivati in ambienti fortemente contaminati dalle fogne prive di sistemi di depurazione). L'immediata sospensione della distribuzione di tali alimenti fu sufficiente ad interrompere il ciclo orofecale e a debellare l'epidemia.

È molto interessante notare che le misure igieniche adottate e la sospensione del consumo dei molluschi hanno determinato, nelle zone interessate dal c., una netta diminuzione (oltre il 70%) dei casi denunciati di febbre tifoide, la quale ha evidentemente, nella scarsa igiene alimentare e soprattutto nel consumo di molluschi non coltivati secondo precise norme igieniche, il suo principale vettore di infezione.

Dall'aprile al settembre 1974 si sono avuti in Portogallo oltre duemila casi di c.: il ceppo responsabile è stato identificato in *V. cholerae Inaba*, biotipo *El Tor*, diverso quindi dal ceppo che nel 1970 si era presentato nel bacino del Mediterraneo.

Alcuni caratteri biologici di *V. El Tor* hanno indubbiamente delle implicanze in campo epidemiologico. Infatti questo nuovo ceppo si dimostra più resistente del *V. cholerae* tipico e lo soppianta con rapidità nelle colture miste *in vitro*. Anche nei confronti degli altri enterobatteri, *V. cholerae* si manifesta più debole rispetto a *V. El Tor*. A Calcutta, dove *V. El Tor* comparve nel 1964, esso ha in larga misura soppiantato *V. cholerae*, tanto che per ogni caso di infezione da *V. cholerae* se ne osservano oltre 10 da *V. El Tor*.

Inoltre è da rilevare che la malattia da *V. El Tor* è in genere meno grave di quella causata da *V. cholerae*; il rapporto tra casi di malattia conclamata e infezioni inapparenti è spostato a favore delle infezioni inapparenti. D'altra parte, *V. El Tor* compete meglio con la normale flora batterica intestinale e quindi ha la tendenza, dopo un'infezione, a persistere nell'intestino umano più a lungo che non i vibrioni colerici tipici. Parallelamente esso dimostra una forte tendenza a diventare endemico nelle regioni in cui si diffonde ed esiste quindi il pericolo che anche altri paesi, finora risparmiati, diventino zone di endemia cronica.

Patogenesi

I vibrioni del c. introdotti per via orale giungono nell'intestino, dove colonizzano e si moltiplicano. Essi non penetrano nei tessuti, eccettuati gli strati più superficiali della mucosa intestinale, e tanto meno in circolo, ma esercitano la loro azione patogena liberando sostanze tossiche, forse anche per autolisi del corpo batterico.

I dati a favore della patogenesi tossica del c. sono numerosi e convincenti, mentre la teoria allergica del c. spiega con difficoltà i risultati delle ricerche sperimentali.

È stato documentato che né i vibrioni del c., né le sostanze tossiche da essi liberate sono in grado di causare la desquamazione (epitallassi) dell'epitelio intestinale: questa si verifica solo in conseguenza di un prolungato collasso circolatorio, ma non ne è la causa, e deve pertanto essere considerata la conseguenza di un'autolisi dei tessuti.

Le feci colerose hanno uno scarso contenuto di proteine (ca. 0,1 g%), e quindi non rappresentano un essudato.

L'Evans blu e il polivinilpirrolidone inoculati per via endovenosa nei colerosi non si ritrovano nelle loro feci in concentrazione maggiore rispetto alle persone sane.

L'infezione ottenuta con vibrioni colerici in un'ansa esclusa dell'intestino del coniglio adulto provoca un'imponente raccolta di liquidi, mentre l'epitelio rimane perfettamente intatto. Il supernatante di colture di vibrioni colerici e gli estratti del loro corpo batterico sono in grado di dare una diarrea coleriforme nel coniglio neonato e nel cane dopo inoculazione per via intragastrica o direttamente nell'intestino tenue.

Digitized by Google

Infine i reperti bioptici ottenuti a vari livelli dall'intestino di colerosi hanno confermato che il rivestimento epiteliale è integro.

Utilizzando il modello dell'ansa ileale esclusa nel coniglio, Coleman e coll. hanno elaborato un metodo quantitativo per caratterizzare e titolare la tossina del c. Essa è risultata una lipoproteina, di p. m. attorno a 12.000, ricca di glicina, ma povera di metionina e aminoacidi aromatici, termolabile (è inattivata alla temperatura di 56 °C per 15 min). Questa tossina è differente dalla neuraminidasi contenuta nelle brodocolture dei vibrioni colerici. È dotata di potere antigenico: alti livelli di anticorpi antitossici si trovano nei sieri dei soggetti convalescenti dal c. e nei portatori asintomatici dell'infezione. Secondo Finkelstein e Lo Spalluto invece il coleragen è una proteina pura di p.m. 84.000, che viene attaccata dalla pronasi, ma non dalla tripsina; si inattiva a pH inferiore a 6; è formata da due differenti tipi di subunità. La tossina produce un abnorme passaggio di liquidi e di elettroliti dal plasma al lume intestinale, senza alcun blocco del potere assorbente dell'intestino. In effetti il coleroso può assorbire, se non li vomita, i liquidi e i cibi che ingerisce.

Le feci dei colerosi rappresentano una soluzione salina quasi isotonica, assai simile al dialisato del plasma. La concentrazione del sodio nelle feci dei colerosi adulti è di ca. 126 mEq/l; la concentrazione di potassio (19 mEq/l) e quella di bicarbonato (47 mEq/l) sono invece rispettivamente quasi il quadruplo e il doppio di quella del plasma. È stato calcolato che una grave diarrea della durata di 4-5 giorni può causare la perdita del 15-30% dell'intero contenuto di potassio nell'organismo. Nei bambini colerosi le feci hanno un minore contenuto di sodio (98 mEq/l) e di bicarbonato (32 mEq/l) e un maggior contenuto di potassio (27 mEq/l).

La perdita di acqua e di elettroliti è sufficiente a spiegare tutta la grave sintomatologia del c. La disidratazione condiziona la diminuzione della massa di sangue circolante e l'aumento della sua densità e viscosità: si possono riscontrare all'ematocrito valori fino al 70%. La protidemia può raggiungere un tasso di 14 g%. È chiaro quindi il meccanismo che porta allo shock.

L'insufficienza acuta renale, che in certi casi acquista un'importanza preminente, è condizionata, oltre che dal collasso circolatorio e dalla vasocostrizione renale reattiva, anche dall'ipocaliemia.

L'acidosi è in stretto rapporto con la profusa perdita di bicarbonati.

Considerando i fattori patogenetici non legati al parassita, ma all'ospite, è da osservare che la sindrome colerica grave rappresenta l'eccezione tra le infezioni da *V. cholerae* e colpisce quasi esclusivamente le popolazioni povere e denutrite e soprattutto le persone con malattie croniche o infezioni varie del tratto intestinale (ad es. la bilharziosi intestinale). È stata notata una correlazione tra incidenza del c. e frequenza di malattie che determinano ipocloridria, come ad es. la pellagra. Questo comportamento dipende forse da una mancata o ridotta inattivazione delle tossine coleriche, in questi individui, a livello intestinale.

Anatomia patologica

Il cadavere del coleroso ha un aspetto caratteristico. La magrezza e la retrazione a barca dell'addome che lasciano sporgere le ossa sotto la cute, la profondità dei bulbi nelle orbite, la secchezza della cornea e della congiuntiva, non coperte dalle palpebre, il raggrinzimento della cute delle mani e dei piedi, il colorito bluastro della pelle costituiscono caratteri tipici del soggetto morto in stadio algido. La rigidità insorge precocemente e si risolve piuttosto tardivamente. Talvolta si osservano movimenti postmortali, fibrillazioni muscolari o addirittura disposizioni degli arti in strane posizioni che fanno pensare talvolta che il soggetto sia stato sepolto vivo. All'autopsia tutti i tessuti appaiono spiccatamente disidratati. I muscoli risaltano per il loro colorito rosso scuro; i polmoni sono secchi e raggrinziti; il cuore destro può trovarsi pieno di sangue scuro, gelatinoso e viscoso. Le alterazioni più importanti si trovano nell'addome: l'omento appare secco, ricoperto di un essudato appiccicoso, filante; gli intestini hanno l'aspetto di carta vetrata con un colore lilla-rosa del tenue, che è in contrasto con il colore normale dell'intestino crasso. L'intestino tenue presenta vasodilatazione, edema e piccole emorragie. All'esame microscopico si rilevano zone necrotiche superficiali o con desquamazione dell'epitelio; numerosi vibrioni sono presenti negli strati superficiali e all'interno delle ghiandole di Lieberkühn. Sono del tutto assenti fenomeni infiammatori. La mucosa intestinale è congesta e il lume è pieno di un liquido risiforme, con pH tra 8,0 e 9,0, privo di pigmenti biliari.

A carico dei reni si osservano congestione della parte midollare del rene e fenomeni degenerativi a carico dei tubuli urinari. Solo nell'uremia postcolerica le lesioni renali sono più spiccate e sono rappresentate da una combinazione di necrosi tubulare acuta e di nefropatia ipocaliemica.

La vescica urinaria appare vuota e contratta. Si nota spesso compromissione della cistifellea.

Sintomatologia

Il periodo d'incubazione è di solito da 1 fino a 5 giorni, normalmente non più di 3; come eccezione può arrivare fino a 10 giorni. I sintomi premonitori sono la diarrea, un senso di peso alla regione gastrica e talvolta nausea e vomito (*stadio della diarrea premonitoria*): in molti casi i sintomi premonitori mancano e comunque il paziente giunge per lo più al medico quando questo stadio è già superato. L'inizio di un attacco tipico durante l'epidemia è spesso improvviso, con diarrea, vomito, crampi muscolari e senso di profonda astenia.

Questi sintomi dominano il periodo acuto della malattia (*stadio delle grandi evacuazioni*), che di solito dura da alcune ore ad alcuni giorni. Le scariche diarroiche sono di solito frequenti, abbondanti, ma senza dolori colici né, a differenza della dissenteria, tenesmo. Anzi, le feci sono spesso emesse con un senso di sollievo; ciò che caratterizza la diarrea è il senso di prostrazione che accompagna e segue ogni scarica. Da principio le scariche sono fecali, ma presto assumono un carattere risiforme e si fanno più frequenti e abbondanti (3-15 l/*pro die*). La designazione di feci *risiformi* è veramente appropriata, perchè i fiocchi di cellule epiteliali e di muco, sospesi in un liquido acquoso e leggermente opaco, somigliano molto all'acqua di riso. L'odore non è fecale, ma *sui generis*, simile a quello delle colture di vibrioni colerici. In genere, subito dopo la diarrea, comincia il vomito: dapprima viene emesso il contenuto gastrico, poi il vomito assume un carattere somigliante a quello delle feci; esso viene emesso quasi inavvertitamente dalla bocca del paziente, e può diventare leggermente ematico. Ogni introduzione di alimenti liquidi o solidi eccita il vomito: in questo stadio insorgono spesso violenti crampi ai muscoli dei polpacci, dei piedi, delle cosce e delle braccia, che determinano gravi sofferenze al paziente. La maggior parte dei pazienti è afebbrile.

In poche ore possono essere emessi parecchi litri di liquido attraverso l'intestino e attraverso lo stomaco. Ciò determina una disidratazione dei tessuti e del sangue, una diminuzione della massa sanguigna, che porta ad una caduta della pressione e ad una riduzione della temperatura cutanea; la cute diviene pallida. Contemporaneamente si ha una diminuzione della funzionalità renale. La riserva alcalina del sangue comincia a diminuire gradualmente. La perdita di cloruri nelle 24 h può raggiungere qualche decina di grammi. Il numero dei globuli rossi può raggiun-

Digitized by Google

Fig. 5. C. asiatico: paziente nello stadio del collasso. (*Da Oliver e Boyd*).

gere i 7-8 milioni per mm³ e quello dei globuli bianchi i 15.000-30.000 talvolta perfino i 50.000 per mm³. Intanto l'aspetto del paziente cambia rapidamente; la pelle diventa secca e grinzosa, specialmente sul viso, dove i bulbi oculari, con le congiuntive congeste, si infossano nella cavità orbitaria, mentre il naso diviene affilato e le ossa della faccia sporgono sotto i tessuti disidratati (fig. 5). La cianosi delle labbra, gli occhi cerchiati e l'espressione apatica contribuiscono a determinare quella che è nota come *facies colerica*. Ben presto la cianosi diviene evidente alle dita delle mani e dei piedi, le mani assumono l'aspetto cianotico che ha indotto alcuni a chiamarle *mani da lavandaie*. Insorgono una sete invincibile e un singhiozzo molto fastidioso per il paziente. Le mucose labiali, orali e faringee sono secche. La coscienza viene conservata. La diminuzione progressiva della temperatura cutanea segna l'aggravarsi della malattia e l'avviarsi del malato verso la fase più grave, quella del collasso circolatorio (*stadio del collasso*): questo è caratterizzato dal rallentamento della circolazione e può prolungarsi anche per qualche giorno. Il polso, che può raggiungere le 120 o perfino le 160 pulsazioni, diviene sempre più piccolo, aritmico e poi del tutto impercettibile talvolta anche nelle grandi arterie. I toni cardiaci divengono deboli e irregolari. La perdita di liquidi attraverso l'intestino è assai notevole, la diuresi è scarsa, la pressione arteriosa diminuisce rapidamente. La voce diviene debole, finché il paziente può soltanto mormorare a mala pena qualche parola. Il respiro diventa superficiale e irregolare. Quando non sopravviene la morte, in genere al 3° giorno ha inizio lo stadio del miglioramento, nel quale i sintomi della fase acuta cominciano a sparire, le feci divengono più o meno consistenti e cominciano a contenere tracce di pigmenti (*stadio della reazione*). La pelle diviene meno fredda e la temperatura orale e rettale può essere notevolmente elevata. Ricompare il polso, che può farsi dicroto, scompare la cianosi ed aumenta la diuresi. Nei casi favorevoli il malato giunge con sorprendente rapidità a completa guarigione. In parecchi casi tuttavia si verifica una nuova caduta della funzione renale e si giunge così al 5° stadio della malattia (*stadio dell'insufficienza renale*).

L'uremia insorge una volta superata la fase del collasso circolatorio, quando la temperatura comincia a salire, ed è responsabile di quasi la metà dei casi di morte: si manifesta con la soppressione spesso completa della funzione renale e con l'insorgenza dei sintomi cerebrali come l'agitazione, il delirio, le convulsioni, nei casi gravi; la cefalea, i disturbi visivi, i sussulti muscolari, la nausea, il vomito, nelle forme più lievi. Importante, dal punto di vista diagnostico, è l'elevazione della pressione arteriosa che può raggiungere i 170 mmHg. L'urina contiene albumina e cilindri e l'azotemia è notevolmente elevata.

Oltre ai casi gravi di c., si osservano quadri con diarrea meno abbondante e casi abortivi o inapparenti. Si ammette che solo il 5-10% dei casi di malattia clinicamente manifesta presenti il quadro tipico del c. Specialmente nel periodo iniziale e in quello finale dell'epidemia si possono osservare molti casi lievi, alcuni dei quali addirittura ambulatori, che presentano soltanto lievi disturbi gastrointestinali con diarrea. Altri pazienti possono avere una diarrea risiforme per 48 h, ma senza anuria e crampi muscolari: sono i casi che vanno sotto il nome di *colerina*. Questi pazienti possono, in un secondo tempo, andare incontro a sintomi acuti e anche gravi di c. Nei vecchi si può avere una forma di c., detto *cholera secca*, nella quale si ha la morte con sintomi di collasso improvviso, prima che compaiano i sintomi di diarrea e vomito. La prognosi è più grave per i casi che si verificano nelle età estreme della vita: i lattanti hanno una letalità di quasi il 100%.

Tra le complicazioni, le più rilevanti sono le *infezioni batteriche secondarie*: broncopolmonite, sepsi, otite media, infezioni urinarie.

Nella gravidanza il c. causa di regola l'aborto. Una complicazione temibile è rappresentata dalle trombosi.

Diagnosi

La diagnosi clinica di c., nei casi gravi verificatisi durante un'epidemia, è generalmente facile. L'insorgenza improvvisa, la diarrea e il vomito di materiale risiforme; la prostrazione spiccata, il collasso circolatorio, la *facies colerica*, i crampi muscolari e la riduzione della diuresi costituiscono un quadro clinico tipico e inconfondibile. La diagnosi può divenire difficile nei casi lievi e nei casi sporadici che precedono l'epidemia: ed è ben evidente l'importanza di un rapido orientamento diagnostico.

I casi di c. possono essere simulati dalle *infezioni intestinali* da altri batteri, soprattutto salmonelle e shighelle, dal *cholera nostras*, dagli *avvelenamenti* da funghi, arsenico, mercurio, antimonio e dalle *intossicazioni* con tossine batteriche liberate dallo *Staphylococcus* e dal *Clostridium botulinum*. Anche l'esplosione epidemica del c. può essere simulata quando un gruppo di persone abbiano preso parte ad un pasto infettante: il periodo di incubazione in questi casi è breve e l'insorgenza della malattia improvvisa. In mancanza di reperti batteriologici e sierologici, occorre tener presente che queste forme morbose di regola si associano ad aumento di temperatura, difficilmente ad algidismo. Le feci sono liquide, talvolta acquose, ma mai completamente prive di pigmenti, come nei casi gravi di c. Fin dai primi stadi del c. si ha leucocitosi, che manca, invece, nelle forme di intossicazione alimentare.

I gravi casi di *dissenteria bacillare* possono essere difficili da differenziare clinicamente dal c., ma in genere la quantità di sangue e di muco presente nelle feci è molto cospicua nei dissenterici, ed è presente tenesmo.

Nel *botulismo*, i primi sintomi possono essere costituiti da disturbi gastrici, da vomito, da nausea e qualche volta da diarrea. Tuttavia fin dal principio della malattia si osserva per lo più stipsi; le paralisi, specialmente oculari, costituiscono il sintomo centrale della malattia.

L'intossicazione da funghi può presentarsi con un quadro coleriforme, ma è caratterizzata in genere da violenti dolori addominali, da epatite grave e da ittero.

Digitized by Google

L'intossicazione da arsenico o da mercurio può somigliare clinicamente al c., ma in questi casi si hanno dolori addominali violenti e le feci sono in genere pigmentate; il sapore metallico avvertito dal paziente può aiutare nella diagnosi.

Anche la malaria da *Plasmodium falciparum* e la trichinosi possono esordire con una sintomatologia coleriforme. Talora anche il colpo di calore può presentarsi con crampi muscolari, collasso e diarrea acquosa.

Diagnosi di laboratorio

L'isolamento e l'identificazione di *V. cholerae* nello stadio acuto della malattia è relativamente facile. Maggiori difficoltà si incontrano con i portatori convalescenti e i portatori clinicamente sani, poichè l'eliminazione dei vibrioni è in questi casi intermittente e talora occorre procedere a esami ripetuti.

La dimostrazione diretta dei vibrioni nelle feci risiformi, in base alla loro spiccata motilità nel preparato a goccia pendente e in base alla loro morfologia e ai caratteri tintoriali nello striscio colorato, non permette una diagnosi di sicurezza ed ha un valore puramente orientativo. Maggiore importanza ha l'esame microscopico dello striscio colorato con anticorpi fluorescenti specifici o l'esame in campo scuro del preparato nativo, dopo aggiunta di antisiero specifico, che immobilizza gradualmente i vibrioni.

La diagnosi batteriologica di sicurezza viene raggiunta solo con l'esame colturale, le prove biochimiche e sierologiche. I risultati migliori vengono ottenuti mediante l'inoculo del materiale fecale in acqua peptonata a pH 8,0-9,0, contenente eventualmente sali biliari e tellurito di potassio: in queste condizioni si ha in poche ore l'arricchimento dei vibrioni colerici. Si forma una pellicola che si preleva per eseguire un esame microscopico diretto e una subcoltura di isolamento su terreno solido TCBS o su quello di Monsur. Le tipiche colonie gialle e piatte nel primo terreno, trasparenti, piatte, di colore grigio-bluastro nel secondo, vanno quindi studiate con le reazioni di agglutinazione. Prima delle reazioni sierologiche è conveniente eseguire una prova orientativa con il test dell'ossidasi.

Le ricerche sulle frazioni antigeniche del vibrione colerico hanno reso più facile e più sicura la sua identificazione sierologica. L'uso di un siero anti-O specifico (anti-Inaba e anti-Ogawa), ottenuto mediante immunizzazione con sospensioni batteriche riscaldate per 2 h a 100°C, permette di distinguere i vibrioni sicuramente colerigeni da quelli ad azione patogena scarsa o nulla. I sieri anti-H possono invece agglutinare, oltre ai vibrioni colerici, anche altri vibrioni non patogeni.

Per differenziare *V. cholerae* da *V. El Tor*, ambedue agglutinati dagli stessi sieri anti-O specifici, si ricorre alle prove illustrate nella tab. II.

La dimostrazione di anticorpi agglutinanti specifici nel siero dei pazienti ha scarso valore sia da un punto di vista clinico-diagnostico, dato che essi fanno la loro comparsa solo tardivamente, al 4°-5° giorno di malattia, sia ai fini di ricerche epidemiologiche, dato che i titoli raggiunti sono piuttosto modesti e si annullano rapidamente.

È stato messo a punto un nuovo metodo per titolare gli anticorpi diretti contro la tossina termolabile del c., in base all'agglutinazione di emazie sensibilizzate con tale tossina. Questa tecnica comincia ora ad essere impiegata nello studio delle infezioni umane.

Terapia

Il coleroso non muore per intossicazione o per setticemia, ma per le perdite ingenti di acqua e sali che si determinano con la diarrea e con il vomito. La disidratazione, la diminuzione del volume e l'aumento della viscosità del sangue circolante, l'acidosi dovuta alla perdita di bicarbonati, l'ipocaliemia sono infatti le cause dello shock circolatorio e dell'insufficienza renale secondaria che causano la morte del paziente. La terapia sostitutiva, per via parenterale, diretta a compensare le perdite di acqua e di elettroliti, è sufficiente, se attuata prima che si istituiscano lesioni organiche irreversibili, a ridurre la letalità dei colerosi dal 60% dei casi non trattati a valori prossimi a zero.

Le feci dei colerosi rappresentano una soluzione salina quasi isotonica, assai simile al dialisato del plasma. Le concentrazioni di potassio (19 mEq/l negli adulti; 26 nei bambini) e di bicarbonato (47 mEq/l) sono invece nettamente superiori. Una grave diarrea della durata di 4-6 giorni può causare la perdita del 16-30% dell'intero contenuto in potassio dell'organismo. La perdita di bicarbonati porta all'acidosi.

La perdita di acqua e di elettroliti è sufficiente a spiegare tutta la grave sintomatologia del c. In base a queste considerazioni è chiaro quale debba essere la terapia: essa deve mirare a compensare la perdita di acqua e di elettroliti, causata dalla diarrea e dal vomito. È una terapia patogenetica, non etiologica, ma è l'unica veramente indispensabile. Nella terapia del c. la somministrazione degli antibiotici è un procedimento del tutto accessorio.

La *via di somministrazione* endovenosa è la più adeguata e, quando il vomito e la diarrea sono incoercibili e il polso radiale impalpabile o debolissimo, è indispensabile. Ottimi risultati sono stati ottenuti con la somministrazione per via orale, per ingestione dei liquidi o mediante sondino, nei casi di media gravità o lievi in cui la via orale può essere quindi l'unica modalità di somministrazione: tutto dipende dalla possibilità di mantenere un bilancio positivo tra i liquidi introdotti e quelli persi.

Una regola efficace, seppure empirica, per reidratare un paziente in stato di shock, il cui polso sia impalpabile o ai limiti delle percepibilità, è l'immediata somministrazione per via endovenosa di una quantità di liquido equivalente a ca. il 10% del peso corporeo misurato al momento del ricovero, sia che si tratti di adulto o di bambino. Tale somministrazione endovenosa, nella dose sopraindicata, deve essere completata entro 60-90 min (*sic!*).

Nei pazienti che presentino al momento del ricovero una sintomatologia non gravissima e un polso soltanto debole, la quantità di liquido può essere limitata al 5% del peso corporeo (misurato sempre al momento del ricovero).

Nel caso invece di pazienti con polso ancora forte, il trattamento può essere limitato alla sola via orale.

Se si vuole impiegare un metodo più preciso per calcolare l'entità della disidratazione (rispetto a quello empirico sopracitato e più spesso impiegato in situazioni di emergenza), ci si può basare sul peso specifico del plasma che di norma è di 1,025. La quantità di liquido da somministrare immediatamente è uguale a 4 ml della soluzione salina per kg di peso corporeo per ogni incremento di 0,001 del peso specifico. Ad es., un soggetto di 70 kg con peso specifico del plasma di 1,052 deve ricevere al più presto 4 × 70 × 27 ml di soluzione salina, cioè ca. 7,5 l. Questa quantità di liquido va somministrata immediatamente, in ragione di 100 ml/min (*sic!*), per via endovenosa. Contrariamente a quanto si potrebbe sospettare, non c'è il pericolo che si manifesti edema polmonare. Nel Pakistan qualche caso c'è stato, ma è risultato con chiarezza che esso non era dovuto alla velocità di somministrazione della soluzione salina sostitu-

Digitized by Google

tiva, ma all'acidosi: l'impiego di soluzione fisiologica senza bicarbonato può scatenare l'edema polmonare nei casi più gravi di c., invece l'uso adeguato di soluzioni isotoniche ricche di bicarbonato non dà edema polmonare.

Tra le soluzioni reidratanti impiegate con largo successo citiamo la cosiddetta « Dacca solution », elaborata dal gruppo di ricerche sul c. del Pakistan-SEATO, nel Pakistan orientale (Bangladesh), che viene così preparata: a un litro di acqua, distillata di recente, si aggiungono 5 g di NaCL, 4 g di $NaHCO_3$, 1 g di KCl. Il NaCl e il KCl aggiunti all'acqua distillata possono essere autoclavati e il $NaHCO_3$ può essere aggiunto, in situazioni di emergenza, appena prima dell'uso. Tale soluzione reidratante corrisponde da vicino alla composizione delle feci colerose.

Analoga soluzione, impiegata con successo nella terapia del c., è costituita da 5 g di NaCl, 6,5 g di Na acetato, 1 g di KCl. Questa soluzione può essere autoclavata.

La soluzione di Ringer-lattato ha trovato anch'essa largo impiego nella terapia per via endovenosa del c. Quando si curano bambini colerosi con questa soluzione, è necessario però aggiungere altro potassio per portare la concentrazione di quest'ultimo a 15 mEq/l.

I bambini con peso inferiore ai 20 kg perdono meno sodio (e cloruri) e più potassio rispetto agli adulti. La soluzione salina impiegata in questi casi dev'essere leggermente ipotonica e più ricca di potassio. È inoltre necessario, più che nell'adulto, che sia aggiunto anche del glicoso, perché un'ipoglicemia grave non è un evento raro nei piccoli bambini con diarrea profusa. La composizione della soluzione salina da somministrare a questi bambini è la seguente: sodio 94 mEq/l (invece dei 133 mEq/l per l'adulto), cloruri 64 mEq/l; potassio 15 mEq/l; acetato o bicarbonato 45 mEq/l; glicoso 20 g/l.

Corretta rapidamente la grave disidratazione, si cercherà di mantenere in equilibrio il ricambio idrosalino, misurando le perdite rappresentate dalle feci, dal vomito e dalle urine e somministrando un ugual volume di liquidi. Occorre tener conto anche delle perdite insensibili di acqua, valutate a 1 ml/kg/h. In questa seconda fase il trattamento reidratante può essere praticato per bocca o per sondino naso-gastrico. La formula delle soluzioni impiegate per via orale è molto vicina a quelle impiegate per la via endovenosa con l'aggiunta di glicoso, che è essenziale per la sua efficacia.

Nalin (1974) consiglia la seguente formula per la terapia orale: acqua 1 l; glicoso 20 g; NaCl 4,2 g; $NaHCO_3$ 4 g; KCl 1,8 g.

Come già detto, la terapia orale può essere impiegata fin dall'inizio, evitando cioè la terapia endovenosa, nei pazienti con sintomi non gravi di c.

Con questi trattamenti l'ammalato risorge, riacquista energia e si sente relativamente bene. La diarrea risiforme continua, anche per alcuni giorni, ma se le perdite di liquidi e di elettroliti continuano ad essere compensate, e se non si è già avuto un danno renale irreversibile, la guarigione è la regola.

Il malato va tenuto a riposo completo. La dieta dovrà essere normale, appena ritorna l'appetito, perché la diarrea non viene influenzata dall'ingestione dei cibi.

La terapia antibiotica non è determinante nell'aver ragione del grave quadro morboso, ma ha dimostrato di eliminare più rapidamente i vibrioni del c. dall'intestino e di ridurre in maniera considerevole la durata e l'entità della diarrea. Tra gli antibiotici e chemioterapici efficaci contro *V. cholerae* (tetracicline, furalazina, trimetoprim-sulfametossazolo, furazolidone, cloramfenicolo, aminosidina) va data la preferenza alle tetracicline, somministrate alla dose di 2 g *pro die*, per 2 giorni. In caso di vomito incoercibile, le tetracicline sono efficaci se somministrate per via endovenosa.

L'insufficienza renale acuta va trattata come la necrosi tubulare da altre cause.

Profilassi

La *profilassi individuale* consiste anzitutto nell'evitare le cause predisponenti, specialmente gli errori dietetici. La scrupolosa igiene personale, soprattutto delle mani, è di importanza essenziale, specie per chi è a stretto contatto con i colerosi. Negli ospedali, e in genere nei luoghi infetti, l'uso di tappetini impregnati di disinfettanti evita che avvenga il trasporto di vibrioni con le suole delle scarpe. Per quanto riguarda gli alimenti, oltre a consumare acqua bollita e protetta da inquinamenti, oppure trattata con disinfettanti chimici, converrà consumare soltanto alimenti cotti da poco, con stoviglie e posate previamente bollite o disinfettate con mezzi chimici (ad es. con acidi, anche con limone). Le verdure da consumare crude dovranno essere disinfettate con una soluzione acida (ac. citrico o ac. cloridrico all'1 %); il pane dovrà essere riscaldato a 70-80 °C quando si sospetti una possibilità di contaminazione. La disinfezione degli oggetti di uso e di arredamento non presenta difficoltà, data la labilità del vibrione colerico. Una soluzione all'1-2% di sublimato corrosivo lievemente acidificato con ac. cloridrico è sufficiente per distruggerlo.

Più difficile è la *profilassi collettiva* e in specie l'eliminazione delle fonti d'infezione, derivanti dai malati o dai portatori. La base essenziale della profilassi del c. è la diagnosi precoce della malattia, sia alla sua comparsa come durante un'epidemia. Anche nel semplice sospetto di c., prima dell'accertamento etiologico, sono obbligatori la denuncia e l'isolamento rigoroso, essendo l'isolamento fiduciario del tutto inammissibile in questa malattia. Dopo l'accertamento batteriologico, si devono ricercare i vibrioni colerici nelle feci delle persone che sono state in contatto con il malato per scoprire eventuali portatori. La contumacia di queste persone può essere limitata a 5 giorni. La ricerca del vibrione nei portatori andrà ripetuta per 3 volte, a distanza di 24 h o più, prima che vengano rilasciati dai locali di isolamento; la stessa regola vale per i convalescenti.

Le feci dei colerosi e dei portatori e il materiale vomitato dai primi vanno trattati con latte di calce al 20% usato fresco o con le creoline al 10%, in parti uguali, per almeno 2 h. Per la biancheria e per le stoviglie è sufficiente la lisciviatura a caldo. La disinfezione degli ambienti va fatta con vapori di formalina.

Una stretta sorveglianza va esercitata sulle acque e sugli alimenti, sottoponendo a periodici esami batteriologici tutte le acque potabili, di cui si curerà inoltre la maggiore possibile protezione, anche con la clorazione. Anche gli alimenti andranno debitamente protetti da inquinamenti con disposizioni di carattere generale ed eventualmente con la distruzione di quelli pericolosi. Un cenno particolare merita la lotta contro le mosche, che oggi può essere condotta a fondo con mezzi efficaci.

1. *Profilassi internazionale.* – Il c. è una delle 5 malattie (vaiolo, peste, c., febbre gialla e tifo esantematico) sottoposte a misure di sorveglianza internazionale in base ad accordi delle nazioni interessate (Convenzione sanitaria internazionale di Parigi del 1926, confermata a Washington nel 1944; Convenzione del 1952 dell'OMS). Le misure di controllo si riferiscono ai trasporti navali, terrestri ed aerei. Inoltre, ognuna delle nazioni interessate in cui non sia presente il c. allo stato endemico ha l'obbligo di segnalare alle altre nazioni ogni caso di c. che si verifichi

nel suo territorio. Le navi provenienti da paesi in cui esista il c. vengono dichiarate infette se si è verificato un caso di c. a bordo negli ultimi 5 giorni prima dell'arrivo, sospette se casi di c. si sono avuti ma in epoca precedente agli ultimi 5 giorni, indenni quando nessun caso di c. si sia verificato.

Le navi infette, prima di essere ammesse a libera pratica, sono sottoposte alle seguenti misure: visita medica, sbarco dei malati di c., osservazione sanitaria in isolamento per la durata di 5 giorni, disinfezione delle parti e ambienti infetti della nave.

Per le navi sospette si procede allo stesso modo, salvo che le persone, dopo la visita medica, sono ammesse a sbarcare e segnalate telegraficamente alle autorità dei comuni dove sono dirette, per essere quivi sottoposte a vigilanza per 5 giorni. Anche per le navi indenni, provenienti da porti infetti, è obbligatoria la visita medica.

2. *Profilassi vaccinica.* – L'uso della vaccinazione si è affermato durante la I guerra mondiale e negli ultimi anni si è esteso su larga scala, pur non offrendo una protezione assoluta. I germi uccisi al calore sono sospesi in soluzione fisiologica allo 0,5% di fenolo, alla concentrazione di 8 miliardi/ml, metà del sierotipo Ogawa e metà del sierotipo Inaba.

Nel corso della prima vaccinazione vengono praticate 2 iniezioni, con un intervallo di 8 giorni; sono inoculati sottocute 0,5 ml con la prima dose e 1 ml con la dose successiva. L'immunità compare ca. 6 giorni dopo la prima iniezione e si prolunga fino al 6° mese. In seguito, se si vuole mantenere l'immunità, occorre procedere a rivaccinazioni ogni 6 mesi, inoculando un'unica dose di 1 ml di vaccino. Questo procedimento è in genere assai ben tollerato. La vaccinazione anticolerica è obbligatoria per le persone che si recano nelle zone di endemia colerica e anche per i viaggiatori che provengono da zone infette.

La vaccinazione, come è stato rilevato anche dal Comitato internazionale della sorveglianza delle malattie trasmissibili, non è una misura efficace per interrompere la propagazione dell'infezione. L'impiego del vaccino probabilmente non diminuisce la frequenza delle infezioni inapparenti. Il grado di protezione contro il c. clinicamente conclamato è, nei soggetti vaccinati nei 6 mesi successivi all'inoculo, di ca. il 50%.

Non ci si può attendere quindi che la vaccinazione di massa di una popolazione colpita da epidemia colerica blocchi tale epidemia. Tuttavia in tale evenienza è opportuno che si proceda alla vaccinazione delle popolazioni residenti nelle zone contigue a quelle infette, nelle regioni litoranee e in quelle sovrappopolate in condizioni igieniche non ottimali.

Attualmente si cerca di elaborare nuovi vaccini, tra cui merita ricordare:

a) un'anatossina, che ha dimostrato di conferire una buona protezione nel cane contro il c. sperimentale;

b) l'antigene lipopolisaccaridico purificato, che ha offerto un'efficace protezione nell'uomo contro il c. da ceppi omologhi (Inaba).

Sono inoltre in studio un vaccino attivo per via orale e vaccini mescolati ad adiuvanti (adiuvante oleoso, idrato d'alluminio), per potenziarne e prolungarne l'attività protettiva.

3. *Chemioprofilassi.* – A differenza della vaccinoprofilassi, la chemioprofilassi, se attuata in maniera razionale, oltre a proteggere il singolo individuo dal c., può contribuire a bloccare un'epidemia.

Possiamo distinguere una *chemioprofilassi mirata* da una *chemioprofilassi di massa.*

La chemioprofilassi mirata va attuata nei soggetti che sono venuti a contatto con colerosi, soprattutto familiari e conviventi, e rappresenta un'indicazione assoluta.

La chemioprofilassi di massa è invece da limitare ai paesi a basso tenore igienico, in cui è esplosa un'epidemia a prevalente contagio interumano, la cui propagazione non riesce ad essere controllata con le misure di profilassi generale.

Gli schemi di chemioprofilassi sono i seguenti, per i soggetti adulti:

a) dimetossi-4-pirimidil-sulfanilamide (N. R: Fanasil): 2 g in un'unica somministrazione. Basta un'unica dose per assicurare una protezione di 15 giorni; non è indicata l'assunzione di più di due dosi, a distanza di 2 settimane. Questo farmaco è controindicato nei soggetti con nefropatie, cardiopatie, epatopatie acute o croniche o con intolleranza e allergia ai sulfamidici. Anche se è meno efficace delle tetracicline e del trimetoprim-sulfametossazolo nel bloccare completamente l'eliminazione di vibrioni con le feci, è il preparato più indicato nei tentativi di chemioprofilassi di massa;

b) tetracicline: 1 g al giorno per 5-7 giorni;

c) trimetoprim-sulfametossazolo: 2 compresse 2 volte al giorno per 5-7 giorni, equivalenti a 320 mg di trimetoprim e 1600 mg di sulfametossazolo *pro die.*

d) furazolidone: 200 mg 2 volte al dì per 7 giorni.

Nelle donne gravide può essere preso in considerazione, per evitare danni al feto, anche l'impiego dei sulfamidici intestinali insolubili (non assorbibili): ftalilsulfatiazolo e succinilsulfatiazolo a dosi fino a 6 g *pro die.*

Occorre rilevare infine l'opportunità che nel corso delle epidemie di c. sia saggiata la sensibilità dei vibrioni ai vari antibiotici e chemioterapici impiegati nella profilassi, per depistare in maniera tempestiva le eventuali varianti antibioticoresistenti. È questa dell'acquisizione di resistenza da parte dell'agente del c. un'evenienza possibile: è infatti nota la possibilità di trasmissione di episomi e plasmidi, medianti la resistenza ad antibiotici e chemioterapici, anche al vibrione colerico.

Bibliografia

Atti del Seminario Internazionale su Diffusione e Trattamento dell'infezione colerica, 24-25 aprile 1974, Ist. Superiore di Sanità, Roma.
Barua D., Burrows W., *Cholera*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Beeson P. B., McDermott W., *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Coleman W. H. *et al.*, *J. Bact.*, 1968, **96**, 1137.
Collotti C., Vella L., Vicari G., *Ann. Ist. Sup. Sanità*, 1971, **7**, 501.
Dubos R. J., Hirsch J. G., *Bacterial and Mycotic Infection of Man*, 1965, Pitman, London.
G. Mal. Infett., 1974, **26**, 141.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, I, 1973, Vallardi, Milano.
Gsell O., Mohr W., *Infektionskrankheiten*, 1968, Springer, Berlin.
Guenther O., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1963, **88**, 2310.
Pierce N. F. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1970, **72**, 357.
World Health Organisation, *International Sanitary Regulations* (WHO regulations n. 2), 1951, Techn. Rep. Ser. 41.

SERGIO PAULUZZI

COLERETICI E COLAGOGHI

F. *cholérétiques.* - I. *choleretics.* - T. *Choleretica; gallentreibende Mittel.* - S. *coleréticos.* - F. *cholagogues.* - I. *cholagogues.* - T. *Cholagoga.* - S. *colagogos.*

Coleretici

I *coleretici* sono così denominati per similitudine con i diuretici e debbono esser considerati come farmaci capaci di aumentare la secrezione di bile da parte del fegato; sono anche detti *colocrini* o *colagoghi secretori* per differenziarli dai *colocrini* o *colagoghi escretori*, i quali attivano

Digitized by Google

la motilità delle vie biliari escretrici e favoriscono l'escrezione della bile contenuta nella cistifellea.

Nell'ambito dei coleretici si impongono alcune distinzioni preliminari relative al meccanismo di azione (coleretici *diretti* o *indiretti*) ed alle modificazioni della composizione della bile (*coleretici completi* o *veri*, *coleretici acquosi* o *idrocoleretici* e *coleretici solidi*).

Coleretici diretti sono quei composti capaci di aumentare la secrezione di bile da parte del parenchima epatico soltanto dopo l'assorbimento; *coleretici indiretti* vanno considerati i farmaci capaci di provocare un aumento della secrezione biliare soltanto se somministrati per via orale, siano essi assorbibili o meno. Difatti i coleretici indiretti agiscono provocando irritazione della mucosa duodenale e stimolando la produzione (e quindi il passaggio nel sangue) di secretina la quale costituisce un vero coleretico fisiologico. Molti dei coleretici impiegati attualmente in pratica clinica posseggono un meccanismo misto. Relativamente alle modificazioni del volume e della composizione della bile operate dai coleretici, questi vanno distinti in *coleretici completi* o *veri*, *coleretici acquosi* o *idrocoleretici* e *coleretici solidi*.

Per *coleretici veri* o *completi* si intendono composti capaci di aumentare la produzione della bile in ugual misura nella sua parte acquosa e nella sua parte solida: in primo luogo pigmenti e sali biliari, composti cioè capaci di aumentare la secrezione di bile, facendo rimanere immutato o aumentando il rapporto fra parte acquosa e parte solida della bile stessa.

All'opposto gli *idrocoleretici* o *coleretici acquosi* portano all'escrezione di una bile più diluita, per un incremento prevalente della parte acquosa. La maggior parte dei coleretici a nostra disposizione è rappresentata da idrocoleretici. Invece i *coleretici solidi* aumentano soltanto la parte solida della bile.

Non possono esser formulate leggi generali in merito al rapporto fra costituzione chimica ed attività coleretica, tuttavia sono stati acquisiti al riguardo dati di notevole interesse. In effetti, sostanze di natura e proprietà molto diverse fra loro, come il cloralio, il cloralosio, alcoli alifatici, fenoli, ematossilina, possono presentare attività coleretica.

È degno di rilievo che anche sostanze molto semplici della serie grassa possono produrre un aumento dell'attività coleretica. Anche acidi N-acilaminoacetici, come l'ac. N-α-(γ-etilbutirril)aminoacetico, posseggono una forte attività. Tuttavia il maggior numero di coleretici si ritrova fra composti nelle cui molecole figurano uno o più nuclei aromatici portatori di una o più catene carboniose, le quali, come pure le sostituzioni fatte sia su questa catena sia sul nucleo (o sui nuclei), hanno importanza molto spesso decisiva ai fini dell'attività coleretica. Di regola sostanze con nucleo eterociclico non posseggono tale attività, anzi la sostituzione, in una molecola attiva, del nucleo benzenico con un nucleo eterociclico (ad es., piridinico) può far perdere ogni attività coleretica. Va però ricordato che l'ac. fenilchinolincarbonico, sostanza eterociclica, possiede una potente attività coleretica. Possiamo fornire le seguenti precisazioni circa i rapporti fra struttura chimica ed attività coleretica di composti a nucleo benzenico, fra i quali si annoverano molti importanti coleretici. Gli acidi benzoico, fenilacetico, fenilpropionico, fenilbutirrico e cinnamico sono praticamente sprovvisti di attività coleretica, ovvero la posseggono in misura trascurabile. Qualora, però, invece di una funzione acida vi sia, più o meno vicina al nucleo, una funzione alcolica, compare un'indubbia attività coleretica (1-feniletanolo), che cresce (1-fenilpropanolo) fino ad un certo termine (1-fenil-1-idrossi-*n*-pentano), mentre per termini superiori tende ad attenuarsi (1-fenil-1-idrossi-*n*-esano). Sostituzioni sul nucleo con —OH, —OCH_3, Br, Cl fanno addirittura comparire l'attività coleretica nel caso di acidi aromatici. Uno o due sostituenti alifatici, N-acilaminici, aromatici, purché in posizione α rispetto ad un carbossile legato attraverso uno o più atomi di carbonio ad un nucleo benzenico, comportano un forte potenziamento dell'attività coleretica: ricordiamo l'ac. feniletilacetico, l'ac. α-fenil-*o*-metossicinnamico, etc. In questo tipo di composti può anche risultare favorevole l'inserimento sul nucleo di uno o due —OH, —OCH_3 ovvero Cl; con tali sostituzioni, la presenza di legami etilenici nella catena carbonica legata al nucleo, specie se sostituita in posizione α, è apparsa anche vantaggiosa.

Secondo alcuni AA. la sostituzione in posizione α risulterebbe particolarmente favorevole perché verrebbero a realizzarsi composti presentanti indubbie analogie strutturali con l'anello D del nucleo ciclopentanoperidrofenantrenico dei sali biliari e la catena ed esso legata. La sostituzione di un nucleo benzenico con un nucleo saturo (cicloesilico), ovvero naftilico, ovvero con un difenile, può in alcuni casi essere vantaggiosa, facendo comparire (caso degli acidi difenilacetico e naftilacetico rispetto al fenilacetico) o rinforzando l'attività. Per quanto riguarda la sostituzione del nucleo benzenico con altri aromatici valga quanto detto a proposito delle sostituzioni nel caso di derivati benzenici a funzione acida. La ciclizzazione di una catena carboniosa legata ad un nucleo benzenico spesso annulla o diminuisce l'attività, così la saturazione di una catena insatura. La sostituzione di atomi di O con atomi di S non pare svantaggiosa. Anche negli aminofenoli si riscontra una buona e talora ottima attività coleretica; ad es. la *p*-idrossifenilsalicilamide può rientrare in composti di questo tipo.

I farmaci coleretici, in base alla loro origine, si possono suddividere in quelli: *a*) di *tipo fisiologico*, comprendenti

FARMACI COLERETICI

Denominazione	N. R.	Via di somministrazione e dosi giornaliere in g
Bile bovina:		
estratto molle		*per os* 0,5-4
bile depurata e ispessita		*per os* 0,5-1,5
bile depurata secca		*per os* 0,3-1
bile cristallizzata di Plattner		*per os* 0,3-1
Ac. glicocolico		*per os* 0,3-1
Ac. taurocolico		*per os* 0,3-1
Ac. deidrocolico	Bilidren, Deidrocolo Decholin	*per os* 0,5-1,5 *endovena* 1-3 (sale sodico)
Ac. 1,4 dicaffeilchinico	Listrocol	*per os* 0,25-1
Divanillidencicloesanone	Divanil	*per os* 0,15-0,5
p-tolilmetilcarbinolcanforato di dietanolamina	Bilesintol	*per os* 0,1-0,4 *endovena* 0,25
3,3-diidrossibutiletere	Dis-cinil, Liver-chol	*per os* L-C gtt
1-fenilpropanolo	Bilergon	*per os* 0,2-0,4
1-fenil-1-idrossi-*n*-pentano		*per os* 0,1-0,5
Ac. α-(idrossi-1-cicloesil) butirrico	Hebucol	*per os* 0,5-1
Ac. α-(1-idrossi-4-fenilcicloesil) butirrico	Verecolene, Biligen	*per os* 0,4-0,6 *endovena* 0,03
2,4,4'-trimetossicalcone	Solvocolo, Choligen	*per os* 0,5-1,5
Florantirone	Bilyn	*per os* 0,25-0,75
p-metossifenil tritiopropene	Trition	*per os* 0,02-0,7

Digitized by Google

sostanze biologiche o agenti con un meccanismo fisiologico come bile, estratti biliari, acidi biliari e derivati, secretina, etc.; *b*) di *derivaziane vegetale a minerale*, quali purganti antrachinonici, il carciofo, la curcuma, i purganti salini. Molte acque minerali (v. IDROLOGIA MEDICA) sono fornite di attività coleretica; in particolare sarebbero attive le bicarbonato-alcaline, le bicarbonato-alcalino-terrose (Vichy, Sangemini, etc.) e le bicarbonato-solfate (Chianciano, Casciano Terme, etc.); *c*) di *sintesi*, comprendenti numerosissimi prodotti di cui solo alcuni sono entrati nella pratica terapeutica. Nella tabella sono elencati alcuni dei coleretici impiegati più comunemente.

Colagoghi

Sono quei farmaci che hanno la capacità di aumentare la quantità di bile che si riversa nell'intestino. I colagoghi o *coleretici escretari* si distinguono in: *colecistacinetici* se agiscono aumentando la peristalsi delle vie biliari e svuotando la colecisti, oppure facendo rilasciare lo sfintere di Oddi, e *fluidificanti biliari* se agiscono modificando le caratteristiche chimiche e chimicofisiche della bile, in maniera che essa, diminuendo la sua viscosità, possa più facilmente scorrere e riversarsi nell'intestino. È invalso l'uso di denominare colagoghi prevalentemente i colecistocinetici. Molto di frequente questi ultimi hanno pure azione colocrina ed i colocrini azione colecistocinetica. È da tener presente che, nel caso che lo svuotamento della colecisti sia impedito da un calcolo o da uno spasmo del coledoco, possono esplicare azione colagoga anche gli antispastici, i quali possono risolvere l'ostruzione e permettere alla bile di fluire nell'intestino.

Calecistocinetici

I più importanti sono rappresentati dai seguenti farmaci.

1. *Purganti antrachinonici* (v. ANTRACENE E ANTRACENICI PURGANTI). – *a*) *Alae* (v.): si somministra, *per os*, alla dose di 0,05 g in pillole o preparato in elisir. *b*) *Rabarbara* (v.): si usa, polverato, *per as*, a dosi di 0,05-0,30 g in cartine, pillole, infusi, etc. *c*) *Sena* (v.): è meno usata e, in genere, a dosi inferiori a 1 g. *d*) *Cascara sagrada* (v.): è usata alla dose di 0,1 g. *e*) *Frangula* (v.): si somministra alla dose di 1-5 g in decotto o come tintura, vino, sciroppo, etc.

2. *Glicoresine purgative*. – *a*) *Podofillina* (v.): si usa alla dose di 0,01-0,02 g in pillole, 2-3 volte al giorno. *b*) *Gialappa* (v.), *gamma-gatta* (v. GOMME): tutte impiegate a dosi refratte di 0,01-0,03 g, in pillole o in cartine. *c*) *Evonimina* (glicoside ricavato dalla radice dell'*Evonymus atropurpurea*): alla dose di 0,05 g, 2-3 volte al giorno, in pillole o in cartine.

3. *Purganti salini*. – Solfato di Mg; solfato di Na: 3-7 g, al mattino a digiuno.

Hanno, inoltre, azione colecistocinetica le acque minerali solfate e quelle bicarbonato-sodiche-acidule-clorurate o saline. Tra gli alimenti hanno azione colecistocinetica il latte, il tuorlo d'uovo, l'olio d'oliva, il caffè, il vino, etc.

Fluidificanti biliari.

Tra questi vanno ricordati il *salicilata* e il *benzoata di Na*; il *boldo*.

Molto di frequente questi farmaci si usano associati tra loro, specialmente in pillole o in cartine, più di rado in elisir, vini, tinture.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattata di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano
Preziosi P., *Epatolagia*, 1962, 8, 280.

EMILIO MARMO

COLESTEATOMA

F. *cholestéatame*. - I. *chalesteatama*. - T. *Cholesteatam*. - S. *colesteatoma*.

Il colesteatoma venne descritto inizialmente da Cruveilhier sotto il nome di « tumore perlaceo ». Il termine di c., attualmente in uso, fu introdotto pochi anni dopo da Müller (1838), ed è piuttosto ambiguo perchè con esso si designano formazioni epiteliali di natura differente contenenti colesterina: alcune sono neoplasmi, mentre altre derivano da processi di origine infiammatoria.

Il c. vero è un tumore del sistema nervoso, che si sviluppa da residui embrionali ectodermici, dotati potenzialmente della capacità di formare epidermide; si tratta in fondo di una cisti epidermoide congenita. I c. secondari, o pseudocolesteatomi, sono per la grande maggioranza associati all'otite media cronica.

Il c. del sistema nervoso è un tumore raro nell'uomo, comprendendo meno dello 0,5% di tutti i tumori del S.N.C., mentre è frequente nei plessi corioidei dei ventricoli laterali del cavallo; in questo caso, però, alcuni AA. lo considerano una lesione degenerativa e non un vero tumore. La sua sede comune è mediana, nella falce o in relazione con la pia madre; altro punto di elezione è l'angolo pontocerebellare. C. piccoli sono stati osservati nella dura o fra essa e l'osso occipitale; eccezionali sono quelli del midollo spinale, che si associano nella quasi totalità a spina bifida o ad altri segni di imperfetta o anomala chiusura dorsale del tubo neurale e delle sue membrane.

Macroscopicamente si presentano come tumori singoli o raggruppati: rotondi od irregolari quando si insinuano e si adattano fra le formazioni cerebrali e la superficie interna delle ossa craniche, di grandezza varia da un pisello ad un pugno, presentano la caratteristica di avere la superficie liscia, lucida, iridescente come la madreperla, donde il già citato nome di tumori perlacei, e la consistenza e la malleabilità della cera. Sono sempre in relazione con le pie meningi od i plessi corioidei e possono approfondarsi molto nella sostanza cerebrale, essendo limitato il loro accrescimento nello spazio subaracnoideo; si distaccano facilmente dai tessuti circostanti.

La struttura istologica è anche caratteristica e consiste in uno strato fibroso esterno, al quale sono dovute la lucentezza e la levigatezza del neoplasma, cui segue uno strato di cellule piatte con granuli di cheratoialina, ma quasi sempre senza processi spinosi; più internamente, uno strato di cellule poligonali senza nuclei, chiare, ridotte ai soli contorni, come cellule vegetali, e quindi strati concentrici di lamelle cornee; al centro, detrito cellulare grasso e cristalli di colesterina (fig. 1).

Il tumore è privo di vasi; il nutrimento arriva dalla capsula fibrosa, per cui la parte centrale è malnutrita e muore: in seguito al disfacimento della cheratoialina compare colesterina.

L'origine di questi neoplasmi è stata molto discussa nel passato: oggi ne viene generalmente ammessa la derivazione da inclusione di germi embrionali epidermici. La stretta relazione fra epidermide e sistema nervoso nei primi stadi dello sviluppo di quest'ultimo, le complicate fasi della formazione del cervello e dei ventricoli cerebrali e dello sviluppo e saldamento delle ossa craniche offrono numerose possibilità alla dislocazione, inclusione e spostamenti anche profondi, nel cervello, di cellule epidermiche. Questo fenomeno è convalidato dal fatto che tumori dermoidi si ritrovano nelle stesse sedi del c.

Tuttavia Willis più recentemente ha considerato possibile per il c. una duplice origine, e cioè da dislocazione di epidermide durante la formazione e la chiusura del tubo neurale oppure da eteroplasia o anomala differenziazione di tessuto

Digitized by Google

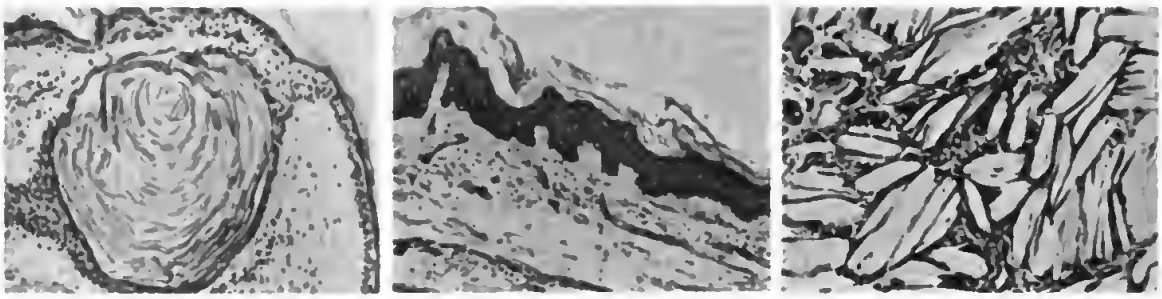


Fig. 1. C. *A sinistra*: evidenti lo strato esterno fibroso, il rivestimento epiteliale e l'aspetto concentrico delle lamelle cornee. *Al centro*: parete di c. *A destra*: cristalli di colesterina contenuti nell'interno di un c.

neurale in via di sviluppo; a favore di questa seconda possibilità stanno l'occasionale reperto di epitelio squamoso stratificato che tappezza parte del rivestimento ventricolare e la situazione di alcuni c. nella sostanza midollare.

I c. hanno un decorso clinico lento; si rendono manifesti tra i 20 e i 50 anni e preferiscono il sesso maschile; sono da considerare tumori di natura benigna, sebbene la sede intracranica presenti spesso gravi difficoltà alla loro rimozione. Se l'asportazione è completa, non si riproducono; sono da considerare del tutto eccezionali i casi di Ernst e di Rossknecht, nei quali da un c. si sviluppò un cancro a cellule piatte metastatizzante.

Colesteatoma dell'orecchio o pseudocolesteatoma

In passato si riteneva che questo tumore si sviluppasse solo nei casi di otite media associata a perforazione del timpano e lo si considerava derivato dalla proliferazione dell'epidermide del condotto uditivo esterno nella cavità timpanica. In seguito si è giustamente rilevato che pseudocolesteatomi si possono sviluppare anche nei casi in cui la membrana del timpano è intatta. Nella patogenesi entrano in gioco essenzialmente due fattori: un arresto della pneumatosi mastoidea e un'iperplasia della mucosa dell'orecchio medio. Solo di rado si osserva comparsa di pseudocolesteatomi in casi di normale pneumatosi mastoidea.

Gli pseudocolesteatomi vengono divisi in tre gruppi:

a) lo pseudocolesteatoma primitivo che si instaura in seguito ad una otite media cronica con timpano intatto ed è dovuto a proliferazione della membrana timpanica attratta verso l'interno, con metaplasia piatta del suo rivestimento epiteliale;

b) lo pseudocolesteatoma secondario che trae origine dall'epidermide della parte posterosuperiore del condotto uditivo esterno proliferante attraverso una perforazione marginale del timpano;

c) lo pseudocolesteatoma traumatico, in cui si verifica l'associazione fra rottura marginale della membrana del timpano e frattura del condotto uditivo esterno.

I c. secondari dell'orecchio medio proliferano nelle strutture ossee circostanti, distruggendo il canale di Falloppio e le formazioni che proteggono il labirinto.

Macroscopicamente lo pseudocolesteatoma appare come una massa rotonda, poltacea, la quale riempie il lume dell'orecchio medio e si estende nelle cellule mastoidee. Istologicamente appare circondato da una capsula fibrosa ricca di vasi e tappezzata da epitelio squamoso e lamelle cornee a strati concentrici. Nel centro della formazione si notano detriti cellulari e cristalli aghiformi di colesterina; nelle pareti sono presenti focolai di flogosi cronica granulomatosa con cellule giganti del tipo da corpo estraneo.

I sintomi clinici sono in rapporto alla sede: i c. che si estendono nel condotto uditivo sono meno pericolosi di quelli della mastoide e dell'attico, i quali, pur progredendo lentamente, raggiungono il seno laterale e le meningi.

Le complicazioni più frequenti sono la labirintite, la tromboflebite dei seni intracranici, gli ascessi cerebrali e la meningite otogena.

Bibliografia

Bailey P., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1920, 8, 31.
Bhende Y. M., Dhayagude R. G., *Arch. Path.*, 1947, 43, 6.
Bostroem E., *Zbl. Allg. Path.*, 1897, 8, 1.
Erdheim J., *Arch. Wiss. Wien*, 1904, 93, 537.
Saphir O., *A Text on Systemic Pathology*, 1958, Grune & Stratton, New York.
Willis R., *The Borderland of Embryology and Pathology*, 1962, Butterworths, London.

ALDO BIGOTTI

COLESTERINA: v. COLESTEROLO.

COLESTERINEMIA: v. COLESTEROLEMIA.

COLESTEROLEMIA

F. *cholestérolémie*. - I. *cholesterolemia*. - T. *Cholesterinämie*. - S. *colesterolemia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 424). - **Determinazione della colesterolemia** (col. 426): *Tecnica*. - *Attendibilità dei risultati*. - *Valori normali*. - **Variazioni della colesterolemia e loro importanza diagnostica** (col. 429).

Definizione e generalità

Il colesterolo (v.) è presente nel sangue circolante sia come colesterolo libero che sotto forma di esteri del colesterolo; il plasma di un individuo normale a digiuno contiene ca. 200 mg/100 ml di colesterolo del quale ca. 3/4 sono esterificati con acidi grassi polinsaturi a catena lunga. Le proporzioni relative degli esteri di colesterolo presenti nel plasma sono differenti nelle varie specie animali, ma nella maggior parte dei vertebrati si osserva una netta prevalenza di linoleato di colesterile che nell'uomo raggiunge il livello di ca. il 40% di tutti gli esteri di colesterolo contenuti nel plasma. La composizione degli esteri di colesterolo umani presenta delle variazioni nelle popolazioni di differenti paesi, variazioni che vengono interpretate come dovute a fattori genetici ed ambientali ancora non completamente definiti, ma probabilmente indipendenti dall'alimentazione che è invece ritenuta responsabile delle differenze piuttosto sensibili del contenuto di colesterolo totale del plasma in individui di differenti nazionalità.

Digitized by Google

Come tutti i lipidi, il colesterolo libero e gli esteri di colesterolo sono praticamente insolubili in acqua: il meccanismo che mantiene queste sostanze, e gli altri lipidi, in soluzione nel plasma è rappresentato dal sistema delle lipoproteine. Si tratta di complessi lipoproteici costituiti da catene polipeptidiche altamente specializzate che, interagendo con i vari lipidi presenti nel plasma, svolgono una complessa funzione di stabilizzazione e di trasporto estremamente importante per il metabolismo lipidico e che probabilmente, secondo i concetti più recenti, intervengono in altri meccanismi attualmente meno conosciuti quali ad es. il ricambio delle membrane lipoproteiche così ampiamente presenti nell'organismo. Nel plasma normale esistono diverse e ben definite specie di questi complessi macromolecolari che in base alla mobilità elettroforetica sono stati classificati in chilomicroni, pre-β-, β- ed α- lipoproteine ed in base alla loro densità, messa in evidenza dall'ultracentrifugazione, vengono distinti in: lipoproteine a densità molto bassa (V.L.D.L.), corrispondenti alle pre-β-lipoproteine; lipoproteine a bassa densità (L.D.L.), corrispondenti alle β-lipoproteine; lipoproteine ad alta densità (H.D.L.), corrispondenti alle α-lipoproteine. Tutto il colesterolo sia libero che esterificato presente nel plasma è legato alle lipoproteine. Le β-lipoproteine (L.D.L.) contengono la maggior parte, ca. l'80%, di esso mentre il rimanente 20-25% è distribuito nelle altre classi lipoproteiche; per quello che riguarda la proporzione di colesterolo presente come colesterolo esterificato è stato dimostrato che questa varia a seconda delle classi lipoproteiche con un rapporto fra colesterolo libero ed esterificato che diminuisce progressivamente con l'aumentare della densità delle lipoproteine; la più alta proporzione di colesterolo esterificato è pertanto contenuta nelle lipoproteine ad alta densità (H.D.L. o α-lipoproteine). La composizione delle varie lipoproteine e quindi il loro contenuto percentuale di colesterolo libero e di esteri di colesterolo non sembrano essere soggetti a variazioni indipendentemente dalle variazioni di concentrazione nel siero delle diverse lipoproteine; il contenuto dei diversi esteri di colesterolo è molto simile in tutte le lipoproteine, pur esistendo delle piccole, ma statisticamente significative, differenze fra le varie classi lipoproteiche. Pur essendo la composizione in colesterolo ed esteri di colesterolo delle varie classi lipoproteiche piuttosto rigida e costante, essa è il risultato di un continuo equilibrio e di un continuo scambio sia fra il colesterolo libero ed il colesterolo esterificato presente nel plasma, sia fra il colesterolo del plasma e quello contenuto nei tessuti. Il colesterolo del plasma fa quindi parte di un *pool* di colesterolo nell'interno del quale si verificano scambi continui e che è esteso praticamente in tutto l'organismo. Questo *pool* è soggetto ad un ricambio molto attivo dovuto all'eliminazione di colesterolo nelle feci che viene rimpiazzato dal colesterolo endogeno sintetizzato nel fegato ed in altri tessuti e dal colesterolo esogeno assorbito con gli alimenti. La quantità di colesterolo presente nel plasma, quindi, come del resto avviene per la maggior parte dei componenti plasmatici, è l'espressione di un equilibrio dinamico risultante da uno scambio continuo fra tutte le fonti di colesterolo dell'organismo e, in senso più esteso tramite la mediazione delle lipoproteine, fra tutti i lipidi contenuti nell'organismo compresi probabilmente quelli, di fondamentale importanza fisiologica e biochimica, che fanno parte dei complessi lipoproteici delle membrane biologiche. Pertanto le variazioni del colesterolo nel siero sono l'espressione, come vedremo, di condizioni fisiologiche e patologiche che influenzano l'equilibrio derivante dall'interazione di tutti i parametri cui si è accennato ed il valore diagnostico e prognostico della determinazione del contenuto di colesterolo nel siero è evidentemente in rapporto con le informazioni che da questo parametro possono essere dedotte sulle sue determinanti fisiologiche e patologiche.

Determinazione della colesterolemia

Il contenuto di colesterolo negli eritrociti non subisce variazioni nei differenti stati fisiologici o patologici che influenzano il livello plasmatico del colesterolo, pertanto la determinazione della c. viene eseguita nel plasma o, preferibilmente, nel siero.

In generale i numerosi metodi proposti per la determinazione del colesterolo nel siero sfruttano alternativamente due tipi di reazioni colorate: 1) la *reazione di Liebermann e Burchard* che per il dosaggio utilizza la colorazione verde che si sviluppa aggiungendo una miscela di ac. solforico ed anidride acetica al campione contenente colesterolo; 2) la *reazione di Zak* che sfrutta la colorazione rosa che appare quando il colesterolo viene a contatto con una miscela di ac. solforico e cloruro ferrico. Altri metodi di dosaggio del colesterolo quali ad es. quello turbidimetrico di Michaels *et al.* e quello titrimetrico di Schmidt-Thome *et al.* non hanno portato a risultati soddisfacenti e sono stati pertanto abbandonati. Tuttavia le due reazioni colorate sopraddette non sono completamente specifiche: con quella di Liebermann e Burchard, ad es., può interferire la presenza nel siero di concentrazioni di bilirubina superiori alla norma; inoltre il maggiore svantaggio di ambedue le reazioni è rappresentato dal fatto che l'intensità del colore sviluppato dagli esteri di colesterolo è maggiore di quello prodotto da una concentrazione equivalente del colesterolo libero: pertanto il risultato della determinazione potrebbe essere influenzato dalla presenza, in campioni differenti, di differenti proporzioni di esteri. Per ovviare a questo inconveniente sono state introdotte numerose modificazioni dei metodi originali basate su diverse tecniche di estrazione del colesterolo o di idrolisi dei suoi esteri (saponificazione) tutte dirette a far sì che le reazioni colorate avvengano fra il reagente ed il colesterolo libero. Quando poi si voglia determinare il rapporto tra il colesterolo libero ed il colesterolo esterificato è necessario ricorrere alla precipitazione del colesterolo libero con digitonina su una aliquota del campione mentre su un'altra aliquota viene determinato il colesterolo totale dopo saponificazione.

Tra i numerosi metodi proposti per la determinazione della c. sembra opportuno consigliare i seguenti.

1. *Metodo di Abell e Kendall.* – Ormai universalmente accettato come metodo di riferimento, che impiega la reazione di Liebermann e Burchard e con il quale è anche possibile determinare il rapporto colesterolo libero/colesterolo totale. Si presta molto bene per scopi di ricerca.

2. *Metodo di Pearson, modificato da Watson.* – È basato anche questo sulla reazione di Liebermann e Burchard. Si tratta di un metodo diretto, il colesterolo totale viene cioè determinato direttamente sul campione senza che questo venga prima sottoposto a saponificazione; l'eccellente corrispondenza dei risultati di questo metodo con quelli di riferimento del metodo di Abell e Kendal è dovuta all'azione dell'ac. dimetilbenzensolfonico sugli esteri di colesterolo. Il metodo è molto adatto per le determinazioni di routine poiché di esecuzione relativamente facile.

3. *Metodo di Zlatkis et al., modificato da Henly.* – Impiega la reazione di Zak al cloruro ferrico. È anche questo un metodo di facile esecuzione indicato per le determinazioni di routine: non è propriamente un metodo diretto perché la reazione è preceduta dalla precipitazione delle proteine. Pur con le limitazioni di precisione dei

Digitized by Google

metodi indiretti, la tecnica di Zlatkis *et al.* ha su quella di Watson l'innegabile vantaggio di una sensibilità notevolmente superiore.

Recentemente con l'affermarsi dell'automazione nel campo delle analisi cliniche, sono state proposte alcune tecniche per la determinazione automatica della c. totale fra le quali quella di Kenny e Jamieson che consiste in una modificazione del metodo di Pearson e quella di Van der Honing *et al.* derivata dal metodo di Abell.

Tecnica

Poiché il metodo di Abell e Kendall ed il metodo di Zlatkis *et al.* sono di esecuzione piuttosto complicata e richiedono 3 e 2 h rispettivamente per essere completati, sembra più opportuno descrivere in questa sede il metodo di Pearson modificato da Watson, di più semplice esecuzione e che richiede minor tempo dei due precedenti, rimandando per gli altri alla bibliografia.

1. *Reagenti.*

a) *Standard di colesterolo*: pesare accuratamente 200 mg e 400 mg di colesterolo (quattro volte ricristallizzato da alcol; punto di fusione tra 149,5 e 150 °C). Sciogliere a 40-45 °C in due palloni tarati da 100 ml con ca. 80 ml di ac. acetico glaciale p.p.a. Raffreddare e portare al volume di 100 ml.

b) *Ac. acetico glaciale p.p.a.*

c) *Ac. dimetilbenzensolfonica 0,25 M*: sciogliere 5,55 g di ac. 2,5-dimetilbenzensolfonico (diidrato) in 100 ml di ac. acetico glaciale p.p.a.

d) *Anidride acetica p.p.a.*

e) *Ac. solforico concentrato p.p.a. (d. 1,84).*

f) *Reagente di Watson*, mescolare:

3 volumi di anidride acetica;
1 volume di ac. dimetilbenzensolfonico 0,25 *M*;
3 volumi di ac. acetico.

Il reagente è stabile per 3 mesi in frigorifero a 4 °C.

g) *Acqua ossigenata in ac. acetico*, mescolare:

1 volume di H_2O_2 (a 100 volumi) con 9 volumi di ac. acetico.

Il reagente è sufficientemente stabile in frigorifero.

2. *Procedimento.* – È consigliabile eseguire la reazione in beute da 25 ml a chiusura ermetica. Allestire 3 di queste beute, per il bianco, per lo standard e per il campione rispettivamente, secondo le modalità indicate di seguito:

		Bianco	Standard	Campione
acqua distillata	ml	0,2	0,2	—
ac. acetico	ml	0,2	—	0,2
soluzione standard (200 o 400 mg)	ml	—	0,2	—
siero	ml	—	—	0,2
reagente di Watson	ml	5	5	5

Tutte le beute vengono subito agitate, tappate e poste in frigorifero. Dopo 15 min aggiungere a ciascuna beuta 0,6 ml di ac. solforico. Agitare immediatamente fino a completa dissoluzione del precipitato. Lasciare a temperatura ambiente per 20 min, quindi leggere la D. O. a 500 mμ, sia dello standard che del campione azzerando sul bianco. È consigliabile allestire gli standard basso ed alto in doppio campione: la D.O. della prima serie di essi si legge subito, quella dell'altra serie dopo che sono state lette le D.O. di tutti i campioni.

Nel caso che si debba eseguire la determinazione del colesterolo in campioni di siero emolitico o ad alto contenuto di bilirubina, è necessario allestire un bianco per ciascuno dei campioni aventi le suddette caratteristiche:

Bianco sieri	siero	0,2 ml
	H_2O_2 in ac. acetico	0,2 ml
	reattivo di Watson	5 ml

Anche in questo caso agitare, tappare e lasciare in frigorifero per 15 min. Omettere l'aggiunta di ac. solforico e leggere dopo 20 min contro il bianco reagenti.

3. *Calcolo.*

$$\frac{\text{D.O. campione} - \text{D.O. del bianco siero}}{\text{D.O. standard}} \times \text{concentrazione standard}$$

— colesterolo in mg/100 ml.

Ovviamente nel calcolo viene usata la D.O., e la rispettiva concentrazione, dello standard che risulterà di volta in volta più vicina a quella del campione.

Attendibilità dei risultati

Che i metodi correntemente usati per la determinazione del colesterolo nel siero non siano del tutto soddisfacenti è provato sia dal fatto che vengono continuamente proposte nuove tecniche per tale determinazione, sia dalla constatazione che molti laboratori non sembrano in grado di raggiungere nella determinazione stessa un'accuratezza pari a quella che ottengono nella determinazione di altre sostanze.

Effettivamente le cause di errore nella determinazione del colesterolo sono numerose: è stato sopra sottolineato come gli esteri di colesterolo abbiano un coefficiente di estinzione superiore a quello del colesterolo libero e come la presenza nel siero di quantità elevate di bilirubina possa interferire nella reazione di Liebermann e Burchard. Inoltre tutti i metodi diretti, quelli cioè nei quali i reagenti vengono direttamente mescolati con il campione, vengono disturbati dal colore a volte anche piuttosto intenso dei sieri sui quali viene effettuato il dosaggio. Per di più è tutt'altro che provato che altre sostanze presenti nel siero non diano una reazione colorata con i vari reagenti impiegati per la determinazione del colesterolo.

Tuttavia recenti indagini condotte negli U.S.A. sul piano sia nazionale che internazionale hanno dimostrato che le variazioni che si osservano paragonando le determinazioni di colesterolo eseguite su uno stesso siero da differenti laboratori sono dovute in larghissima misura ad un errore sistematico, mentre gli errori di precisione sono relativamente insignificanti. In altre parole le differenze che si riscontrano fra i vari laboratori sono dovute ad un errore unidirezionale nell'accuratezza dei dosaggi, intendendosi per accuratezza la concordanza della misura con il valore effettivo della quantità misurata, mentre la precisione, cioè la riproducibilità delle misure, accurate o meno che esse siano, nell'ambito dello stesso laboratorio è in genere accettabile. L'errore sistematico è largamente dovuto al fatto che più di 25 metodi vengono correntemente usati per la determinazione della c.; contribuiscono inoltre a produrre un errore sistematico l'incongrua calibrazione degli strumenti e le difficoltà che si incontrano nella standardizzazione delle tecniche. È evidente che questo errore sistematico è particolarmente dannoso quando sia necessario paragonare dati relativi allo stesso individuo provenienti da laboratori differenti. Per questo motivo è stato proposto che il metodo di Abell venga usato come metodo di riferimento; sui dati ottenuti con questo metodo sarebbe possibile correggere i valori ottenuti con gli altri metodi in base ad un fattore di correzione specifico per ciascun laboratorio che potrebbe essere matematicamente derivato dai risultati ottenuti nel corso di controlli regionali come proposto da Wenk e da Copeland, e anche per controlli successivi con il metodo di riferimento nell'ambito di un singolo laboratorio. Inoltre è stata di recente resa disponibile dallo United States Bureau of Standards una preparazione di colesterolo puro (99,7%) denominata *Standard Reference Material* 911 (Meincke). Sembra così avviato a soluzione il problema di mettere in relazione i dati ottenuti con i metodi clinici rapidi per la determinazione della c. con quelli ottenuti con i metodi di riferimento, allo scopo di raggiungere una buona paragonabilità dei risultati della c. proveniente da laboratori differenti ed anche da differenti regioni.

Valori normali

Secondo gli studi più recenti eseguiti su vasti campionamenti di individui normali in varie parti del mondo il

Digitized by Google

valore medio del colesterolo plasmatico si aggira intorno ai 220 mg/100 ml; non si discosta pertanto dall'antico valore proposto da Boyd nel 1942 e da quelli più recenti di Morris e di Adlersberg.

Le variazioni individuali sono comunque molto ampie e sono dovute oltre che a fattori fisiologici ambientali ed alimentari anche all'età ed al sesso. È noto infatti che il contenuto ematico di colesterolo, molto basso nei neonati, tende ad aumentare progressivamente con l'età; secondo Lopez l'incremento medio per anno della c. è di ca. 3,2 mg/100 ml. Al disotto dei 20 anni i valori delle femmine sono leggermente superiori a quelli dei maschi; dai 20 ai 45-50 anni il colesterolo plasmatico continua ad aumentare con il crescere dell'età raggiungendo però valori più alti nei soggetti di sesso maschile; in seguito la c. delle femmine tende di nuovo a superare quella dei maschi della stessa età, probabilmente a causa dell'effetto ipercolesterolemizzante della menopausa. Finalmente nelle età più avanzate, sempre secondo i dati di Lopez, si osservano valori più bassi della c., probabilmente in conseguenza di un processo di selezione, poichè gli individui con valori più bassi tendono a sopravvivere più a lungo.

Come è noto i limiti di una popolazione « normale » rispetto ad un parametro fisiologico qualsiasi vengono comunemente espressi come i valori minimo e massimo di quel parametro fra i quali sono contenuti i valori presentati dal 95% degli individui presi in considerazione che non presentano alcuna malattia capace di influenzare il valore di quel parametro. Secondo questo criterio, in base ai dati raccolti da Lopez dovrebbero essere considerati valori normali della c. quelli compresi tra 100 e 280 mg/100 ml, tuttavia dal punto di vista pratico non sembra che nel caso della c. si debba attribuire molta importanza a questo limite.

Il rapporto fra colesterolo libero e colesterolo esterificato nel plasma si mantiene relativamente costante indipendentemente dalle variazioni piuttosto ampie che, come si è detto, si osservano nella c. totale. Il colesterolo esterificato rappresenta ca. l'80% del colesterolo totale e tende ad aumentare con il crescere dell'età, parallelamente all'aumento del colesterolo totale, così che il rapporto esteri di colesterolo/colesterolo libero è di ca. 3:1 nell'individuo normale per tutto il corso dell'esistenza.

Variazioni della colesterolemia e loro importanza diagnostica

Poiché il contenuto di colesterolo nel plasma è determinato, come è stato detto, dall'equilibrio dinamico di tutte le fonti di colesterolo dell'organismo, anzi, in senso più largo attraverso la mediazione delle lipoproteine, dal metabolismo lipidico, numerose sono le cause fisiologiche e patologiche che possono influenzare la c.

Negli ultimi anni notevole interesse è stato suscitato dalle differenze del contenuto ematico del colesterolo legate alla razza che hanno messo in evidenza come la c. possa essere influenzata da fattori genetici ed ambientali non ben definiti, oltre che dall'alimentazione, che del resto anch'essa deve avere notevole importanza nel determinare queste differenze razziali. Per quello che riguarda appunto l'alimentazione, mentre è fuori di dubbio che essa abbia una notevole importanza nel determinare i valori della c., molto ancora si discute su quali fra i vari componenti della dieta abbiano maggiore importanza nell'influenzare questo parametro: un elevato contenuto nella dieta di lipidi, di glicidi e perfino di proteine è stato di volta in volta indicato come responsabile di un aumento del colesterolo ematico. In realtà secondo Portman e Stare la c. viene influenzata non solo da molti fattori dietetici ma anche da un complesso equilibrio di interazioni dei vari fattori dietetici sia fra loro, sia con altri fattori come la razza, l'età, il sesso, etc.

Fra le variazioni fisiologiche della c. oltre a quelle legate all'età di cui si è parlato sopra, sono da ricordare quelle che si osservano nella donna in rapporto con il ciclo mestruale, l'ipercolesterolemia, del resto lieve, che si riscontra nel corso della gravidanza e l'ipercolesterolemia indotta dalla menopausa cui si è già accennato.

Una ipercolesterolemia di grado in genere notevole si osserva nelle iperlipoproteinemie del tipo II e III secondo la classificazione di Fredrickson. Si tratta di due distinte forme morbose caratterizzate da un'anomalia nel contenuto ematico delle pre-β- e delle β-lipoproteine alle quali ultime, come abbiamo visto sopra, è legato ca. il 60% del colesterolo presente nel sangue. L'iperlipoproteinemia di tipo II o ipercolesterolemia familiare xantomatosa è caratterizzata dal punto di vista elettroforetico da un aumento della banda delle β-lipoproteine quando l'anomalia è del tipo puro (*tipo a*) e da un aumento delle zone delle pre-β- e delle β-lipoproteine nel tipo composto (*tipo b*). In questo tipo pertanto oltre all'ipercolesterolemia è presente ipertrigliceridemia. L'ipercolesterolemia familiare di *tipo a*, e probabilmente anche quella di *tipo b*, viene trasmessa tramite un gene mendeliano autosomale singolo (Khachadurian) per cui in una stessa famiglia possono essere presenti omozigoti, eterozigoti ed individui normali. L'iperlipoproteinemia di tipo III che colpisce con larga prevalenza soggetti di sesso maschile è caratterizzata da un'unica larga banda nella zona delle β-lipoproteine, banda che comprende le pre-β- e le β-lipoproteine; in questa anomalia, probabilmente determinata dalla presenza di una apolipoproteina anomala e che quindi dovrebbe anche essa risalire ad un'anormalità genetica, si osservano ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e la presenza di xantomi cutanei e di altre manifestazioni xantomatose. Da quanto è stato detto non sembra che la determinazione del colesterolo abbia un valore pratico nel riconoscimento di queste anomalie che è largamente basato sulla elettroforesi delle lipoproteine; potrebbe rivelarsi di una certa utilità nel controllare l'effetto dell'appropriata terapia, in particolare sull'iperlipoproteinemia di tipo III che è particolarmente sensibile al trattamento con medicamenti ipocolesterolemizzanti (Mishkel).

Anche l'ipercolesterolemia secondaria che si osserva nel diabete non sembra avere particolare importanza dal punto di vista pratico poiché si instaura nel diabete grave quando la diagnosi di questo disturbo non presenta alcuna difficoltà; la determinazione del colesterolo nel corso del diabete può rivelarsi di una certa utilità quando ad un miglioramento degli altri parametri chimicoclinici che si ottiene con la terapia appropriata non corrisponda una diminuzione dell'ipercolesterolemia: questa evenienza sembra debba essere considerata un elemento prognostico sfavorevole, premonitore di complicazioni quali la cataratta, la retinite diabetica, la formazione di ascessi e naturalmente l'arteriosclerosi e la malattia coronarica.

Un'ipercolesterolemia spesso molto elevata, ma anche questa di scarso valore pratico, si instaura nell'ostruzione delle vie biliari sia intra- che extraepatica. Più che alla ritenzione del colesterolo contenuto nella bile ed al suo riassorbimento in circolo, l'ipercolesterolemia, che supera a volte i 1000 mg/100 ml, è dovuta ad un meccanismo omeostatico diretto ad evitare che gli acidi biliari raggiungano nel sangue una concentrazione superiore a 20-40 mg/100 ml data la loro azione citotossica ed emolitica: in questo caso si arresta la trasformazione del colesterolo in

Digitized by Google

acidi biliari, ma, almeno fino a quando la funzione epatica non è gravemente compromessa, l'esterificazione del colesterolo resta normale e si osserva quindi un normale rapporto colesterolo totale/esteri di colesterolo.

Un aumento del colesterolo ematico, di entità minore, si osserva nell'ipotiroidismo; anche in questi casi il valore pratico della determinazione del colesterolo è assai scarso. Una certa importanza è stata attribuita al dosaggio del colesterolo nei bambini ipotiroidei, la cui diminuzione potrebbe servire come un indice dell'efficacia della terapia sostitutiva.

Un interesse esclusivamente teorico riveste l'ipercolesterolemia che si instaura nella nefrosi lipoidea e nella nefrite con screzio nefrosico: in queste malattie si osserva, oltre all'ipoalbuminemia e all'ipoproteinemia, dovute alle gravi perdite proteiche subite dall'organismo, anche un aumento della lipemia: quest'ultima si ritiene dovuta ad un distacco dei lipidi, rappresentati quasi esclusivamente dal colesterolo, dai complessi che essi formano con le α- e le β-globuline. Queste globuline che non sono da identificare, pur avendone la stessa mobilità elettroforetica, con le α- e le β-lipoproteine, verrebbero rapidamente scisse in molecole più piccole nel tentativo di compensare la grave caduta della pressione colloidosmotica dovuta alla perdita dell'albumina.

Ben nota è l'ipocolesterolemia nel corso degli stati cachettici provocati da ipoalimentazione prolungata e di malattie debilitanti quali la tbc ed il cancro; la concentrazione di colesterolo nel sangue scende intorno ai 100 mg/100 ml in conseguenza sia della diminuita assunzione degli alimenti e quindi di sostanze lipidiche, sia, con ogni probabilità, della diminuzione della sintesi e dell'aumento delle perdite di colesterolo, in particolare nel corso delle malattie debilitanti.

L'ipocolesterolemia si rileva anche nell'ipotiroidismo evidentemente in relazione all'aumento dei processi metabolici caratteristico di questa forma morbosa e nel morbo di Addison nel quale la sintesi delle sostanze steroidi è fortemente compromessa a causa delle gravi lesioni a carico della corteccia surrenale.

Mentre in tutti i casi fino ad ora enunciati la diminuzione del colesterolo ematico non sembra rivestire alcuna importanza pratica, un certo significato può essere attribuito all'ipocolesterolemia che si instaura nel corso delle malattie parenchimatose del fegato come l'atrofia gialloacuta, i casi gravi di ittero catarrale e gli episodi acuti della cirrosi epatica. In queste forme morbose il tasso ematico di colesterolo scende anche al disotto di 100 mg/100 ml, ma di particolare importanza è la notevole diminuzione della percentuale di colesterolo esterificato dovuta alla diminuzione dell'esterificazione enzimatica di esso che, come è noto, avviene nel fegato; alla discesa della percentuale di colesterolo esterificato al disotto del 40-30% viene attribuito un significato prognostico assai sfavorevole a causa della grave compromissione del parenchima epatico che essa sottintende.

In realtà l'importanza pratica della determinazione della c. è quasi esclusivamente legata al significato che il tasso ematico del colesterolo assume nella prevenzione e nella terapia, più che nella diagnosi e nella prognosi, di alcune malattie quali l'aterosclerosi, la xantomatosi, il colesteatoma, la colelitiasi, che sono sempre accompagnate da un accumulo di colesterolo in differenti tessuti senza che sia necessariamente presente un aumento della c.

Che l'aterosclerosi sia dovuta ad un difetto nel metabolismo dei lipidi ed in modo particolare del colesterolo con un'alterazione dell'equilibrio fra le varie fonti endogene ed esogene del colesterolo ed un conseguente deposito di esso nelle pareti vasali è un fatto ormai accertato; a questo proposito è significativo che l'aterosclerosi sia più frequente nei soggetti con ipercolesterolemia, e certamente meno diffusa fra le popolazioni che, a causa di particolari condizioni alimentari e ambientali, presentano un livello medio della c. particolarmente basso. Tuttavia è noto che i livelli di colesterolo nel siero non sono «di per sé» infallibili nella diagnosi dell'aterosclerosi e che l'abbassamento della c., ottenuto con la dieta e con mezzi terapeutici, non sempre influenza il decorso dell'aterosclerosi quando questa è ormai manifesta, e ciò è comprensibile poiché l'instaurarsi dell'aterosclerosi è un fenomeno subdolo e la malattia si manifesta chiaramente solo quando la funzione delle arterie diviene insufficiente ed incominciano a comparire le varie complicazioni. Queste considerazioni sono particolarmente valide per l'aterosclerosi delle coronarie che è causa di gran parte dei casi della malattia coronarica del cuore, ed effettivamente le numerose indagini epidemiologiche condotte negli ultimi decenni (Drake *et al.*, Dawber *et al.*, Keys e Fidanza, Oglesby *et al.*, Keys *et al.*, Thomas *et al.*) hanno messo in evidenza che questa particolare forma di aterosclerosi si manifesta anche in individui con c. normale e perfino ai limiti inferiori della norma; tuttavia questi studi hanno provato che l'incidenza della malattia coronarica del cuore aumenta con l'aumentare del contenuto di colesterolo nel siero; secondo Truett *et al.* l'incremento dell'incidenza ha un andamento esponenziale con una potenza = 2,5-3. Questo fatto se non aggiunge nulla al valore diagnostico della determinazione del colesterolo nell'aterosclerosi e nella malattia coronarica del cuore, aumenta il valore di questo parametro nella prevenzione della suddetta malattia in quanto un intervento terapeutico diretto a riportare entro valori accettabili la c. quando questa superi un «livello decisionale» secondo Barnett potrebbe diminuire il rischio di andare incontro alle complicazioni dell'aterosclerosi delle coronarie. Tale livello decisionale potrebbe essere tentativamente fissato intorno ai 250 mg/100 ml in base ai risultati delle indagini epidemiologiche di cui si è parlato sopra.

Il riconoscimento che la determinazione del colesterolo nel siero non ha, come si è detto, un valore diagnostico ben definito, ha indotto alla ricerca di analisi composte come il rapporto colesterolo/fosfolipidi, la determinazione delle β-lipoproteine, ed il rapporto β-/α-lipoproteine o il rapporto fra le quantità di colesterolo presenti nelle β- e nelle α-lipoproteine. Una valutazione dei risultati ottenuti in numerose indagini su queste analisi composte è stata fatta da Straus *et al.* nel tentativo di stabilire degli «indici aterogenici», intendendosi in generale come indice un valore numerico derivato da una serie di osservazioni che implicano la misura di uno o più parametri «indicatori» di un fenomeno specifico. Questi AA. hanno concluso che fra gli indici aterogenici presi in considerazione il più attendibile è rappresentato dal rapporto β-/α-lipoproteine mentre il livello ematico del colesterolo non sembra avere da questo punto di vista un grande valore. È necessario però tenere in considerazione il fatto che la determinazione del rapporto β-/α-lipoproteine mediante elettroforesi delle lipoproteine è ancora di esecuzione piuttosto delicata e non alla portata di tutti i laboratori tanto che Iammarino (1971) ha sottolineato come la determinazione quantitativa delle lipoproteine sia ancora soggetta ad una notevole variabilità tra differenti laboratori — e si tratta di laboratori specializzati — dovuta a serie difficoltà nella standardizzazione della tecnica. Tenendo peraltro conto del fatto che la composizione chimica delle varie classi di lipoproteine non sembra sia sostanzialmente alterata nella maggior

Digitized by Google

parte dei soggetti affetti da aterosclerosi ed in particolare da aterosclerosi coronarica, la determinazione nello stesso paziente del colesterolo e dei trigliceridi può virtualmente fornire, con tecniche di più facile esecuzione e di maggior precisione, dati attendibili sul quadro lipidico del paziente. Infatti un aumento del rapporto β-/α-lipoproteine sottintende un aumento del contenuto ematico dei trigliceridi e del colesterolo poiché la parte lipidica delle pre-β-lipoproteine (V.L.D.L.) e delle β-lipoproteine (L.D.L.) è rispettivamente costituita in prevalenza di trigliceridi e di colesterolo.

Effettivamente, secondo Herman e Gorlin, il 54% dei soggetti affetti da aterosclerosi delle coronarie presentano un quadro lipoproteico alterato per la presenza di un'iperlipidemia di tipo II (iper-β-lipoproteinemia o ipercolesterolemia familiare xantomatosa) e di tipo IV (ipertrigliceridemia o iperlipoproteinemia *carbohydrate induced*) secondo la classificazione di Fredrickson, mentre l'iperlipidemia di tipo III (larga banda delle β-lipoproteine), del resto piuttosto rara, sembra essere associata all'aterosclerosi vascolare periferica. Poiché è noto che l'ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IV) è associata in modo primario con un'intolleranza ai carboidrati, appare evidente come la determinazione contemporanea del colesterolo e dei trigliceridi rivesta un'importanza non indifferente sia nello studio del processo aterosclerotico, che nell'indirizzare un'appropriata terapia, anche se, al momento attuale, non esistono ancora prove definite di una reale efficacia del trattamento antiperglicemico ed antipercolesterolemico proposto per l'iperlipoproteinemia di tipo IV e di tipo II rispettivamente.

In conclusione, mentre alla determinazione della c. da sola potrebbe essere attribuito il valore di «livello decisionale» per l'instaurazione di un trattamento terapeutico preventivo, lo studio del processo aterosclerotico richiede almeno la determinazione contemporanea della c. e della trigliceridemia.

Bibliografia

Abell L. L., Levy B. B. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1952, **195**, 357.
Adlersberg D., Schaefer L. E. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1956, **162**, 619.
Barnett R. N., *Amer. J. Clin. Path.*, 1968, **50**, 671.
Boyd M. E., *J. Biol. Chem.*, 1942, **143**, 131.
Cantarow A., Trumper M., *Clinical Biochemistry*, V, 1955, Saunders, Philadelphia, London.
Cook R. P., *Cholesterol*, 1958, Academic Press, New York.
Copeland B. E., in Astaldi G. *et al.*, *Standardization in Haematology and Clinical Pathology*, 1972, Archivi Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, p. 212.
Dade D. R., *Amer. J. Med. Techn.*, 1969, **35**, 367.
Dawber T. R., Moore F. E., Mann G. V., *Amer. J. Public Health*, 1957, **47**, 4.
Doyle J. T., Heslin, A. S. *et al.*, *Amer. J. Public Health*, 1957, **47**, 25.
Drake R. M., Burchley R. W., Preslow L., *Amer. J. Public Healt*, 1957, **47**, 43.
Fredrickson D. S., Levy R. I., Lees R. S., *New Eng. J. Med.*, 1967, **274**, 32; 94; 148; 215; 273.
Goodman D. S., *J. Clin. Invest.*, 1964, **43**, 2026.
Goodman D. S., *Physiol. Rev.*, 1965, **45**, 747.
Havel R. J., Carlson L., *Metabolism*, 1962, **11**, 195.
Herman M. V., Gorlin R., *Metabol. Dis.*, 1971, **5**, 329.
Hoffmann W. S., *The Biochemistry of Clinical Medicine*, 1954, Year Book, Chicago.
Hollinger N. F., Austin E. *et al.*, *Clin. Chem.*, 1959, **5**, 458.
Iammarino R. M., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XIX, 1971, Pergamon, Oxford, pp. 91; 255.
Kachadurian A. K., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XIX, 1971, Pergamon, Oxford, p. 315.
Kachadurian A. K., Uthman M. S., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XIX, 1971, Pergamon, Oxford, p. 323.
Kenny A. P., Jamieson A., *Clin. Chim. Acta*, 1964, **10**, 536.
Keys A., Fidanza F., *Circulation*, 1960, **22**, 1091.
Keys A., Taylor H. L. *et al.*, *Circulation*, 1963, **28**, 381.
Leren P., *Acta Med. Scand.*, suppl., 1966, **466**, 5.
Lopez S. A., Krehl W. A., Hodges R. E., *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1967, **20**, 808.
Meinke W. W., *Anal. Chem.*, 1971, **43**, 28A.
Mishkel M. A., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XIX, 1971, Pergamon, Oxford, p. 283.
Morris T. G., *J. Clin. Path.*, 1959, **12**, 518.
Myant N. B., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XVIII, 1970, Pergamon, Oxford, p. 149.
Oglesby P., Lepper M. H. *et al.*, *Circulation*, 1963, **28**, 20.
Oncley J. L., *Harvey Lect.*, 1956, ser. **50**, 71.
Pearson S., Stern S., McGavack T. H., *Anal. Chem.*, 1953, **25**, 813.
Peeters H., in Peeters H. ed., *Protides of the Biological Fluids*, XVIII, 1970, Pergamon, Oxford, p. 3.
Portman O. W., Stare F. J., *Physiol. Rev.*, 1959, **39**, 407.
Report of a Research Committee to the Medical Research Council, *Lancet*, 1968, II, 693.
Schmid-Thome J., Schettler G., Goebel H. Z., *Hoppe Seyler. Z. Physiol. Chem.*, 1948, 283:2, 63.
Schoenheimer R., Sperry W. M., *J. Biol. Chem.*, 1934, **52**, 495.
Thomas H. E., Kannel W. B. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1966, **274**, 701.
Tichy J., Denker S. J., *J. Chromatogr.*, 1968, **33**, 262.
Truett J., Cornfield J., Kannel W., *J. Chronic Dis.*, 1967, **20**, 511.
Van der Honing J., Saarloos C. C., Stip J., *Clin. Chem.*, 1968, **14**, 960.
Watson D., *Clin. Chim. Acta*, 1960, **5**, 637.
Wenk R., *Amer. J. Clin. Path.*, 1971, **55**, 311.
Zlatkis A., Zak B., Boyle A. J., *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, **41**, 486.

GEROLAMO VIVALDI

COLESTEROLO

F. *cholestérol.* - I. *cholesterol.* - T. *Cholesterol.* - S. *colesterolo.*

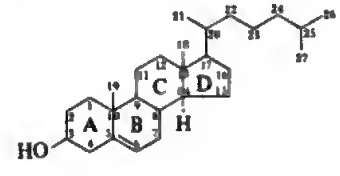
SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 434). - **Proprietà** (col. 435). - **Distribuzione** (col. 435). - **Assorbimento** (col. 436). - **Sintesi** (col. 437). - **Catabolismo** (col. 443).

Definizione e generalità

Il colesterolo o colesterina $C_{27}H_{46}O$, 5-colestene-3β-olo, è un alcol secondario, monovalente, insaturo, appartenente alla classe degli steroli.

Come si può osservare dalla formula di struttura riportata sotto, il c. è un derivato dell'idrocarburo saturo colestano, composto formato dal nucleo comune a tutti gli steroidi del ciclopentanoperidrofenantrene (tre anelli cicloesanici ed uno ciclopentanico condensati), ai cui atomi di carbonio in 10 e in 13 sono legati due gruppi metilici e a quello in 17 una catena isottilica. Il c. differisce dal colestano per un ossidrile al carbonio 3 con la β-configurazione e per un doppio legame tra i carboni 5 e 6. La disposizione spaziale degli anelli è: A/B *trans*, B/C *trans* e C/D *trans*. La notazione generalmente accettata per indicarne la struttura è quella qui di seguito riportata, in cui ogni angolo della formula corrisponde a un atomo di carbonio e a un numero di atomi di idrogeno sufficiente a saturarne le valenze; inoltre gli estremi della catena in 17 e le linee alle posizioni angolari 10 e 13 rappresentano gruppi metilici. Nella formula sono state anche indicate la numerazione convenzionale dei diversi atomi di carbonio e le lettere con cui si denominano gli anelli, che però di solito vengono sottintese.



5-colestene-3β-olo

Digitized by Google

Proprietà

Solido a temperatura ambiente, il c. fonde a 148,5 °C; può essere distillato sotto vuoto e fatto sublimare. Cristallizza in due forme: o in fini aghi incolori, se ottenuto da solventi anidri, o in tavolette madreperlacee monocline se cristallizzato da etanolo a 95 °C. È questa la forma monoidrata, che perde la molecola d'acqua di cristallizzazione per riscaldamento a 70-80 °C. Sostanza pressochè non polare, dati la struttura ad anello del nucleo steroideo, la catena alifatica laterale ed il solo gruppo polare dell'alcol secondario, è praticamente insolubile in acqua (ca. 0,2 mg/100 ml), facilmente solubile nei solventi dei lipidi, quali acetato di etile, etere, benzene, cloroformio, etere di petrolio, solfuro di carbonio, e meno facilmente nei solventi organici maggiormente polari, come l'etanolo, in cui si scioglie solo a caldo. Con acqua forma facilmente una soluzione colloidale stabile che si ottiene versando in essa una sua soluzione acetonica. Per la presenza di diversi centri di asimmetria, le soluzioni del c. sono dotate di attività ottica: la rotazione specifica è di —39,5° in cloroformio e —31,5° in etere.

Il c. del commercio è preparato mediante estrazione dal midollo spinale e dal cervello degli animali da macello. Per le preparazioni di laboratorio vengono di solito usati calcoli biliari o cervello di piccoli animali. Sono note anche diverse vie di sintesi chimiche piuttosto indaginose. Il c. forma facilmente esteri con acidi organici ed inorganici, utili per l'analisi, che vengono usati come substrati nelle indagini sul suo metabolismo. La presenza del doppio legame permette l'addizione di idrogeno con formazione di colestanolo, o diidrocolesterolo, e di alogeni con formazione di alogenoderivati usati per il suo riconoscimento e determinazione.

Con la saponina *digitonina* il c. forma un complesso molecolare, noto come colesterildigitonide, cristallino, molto stabile, insolubile in acqua, acetone, etere, benzene, difficilmente solubile in etanolo, facilmente in piridina. La reazione con digitonina, usata anche direttamente nella determinazione gravimetrica del c., è di grande utilità nell'isolamento dello sterolo in presenza dei suoi esteri, poichè questi ultimi non reagiscono. Non si tratta tuttavia di una reazione specifica, poiché altri steroidi, con la funzione ossidrilica libera in 3β, formano digitonidi insolubili. L'alcaloide *tomatina* è stato usato in questi ultimi anni in luogo della digitonina per formare con il c. un precipitato preferibile, secondo alcuni AA., al digitonide.

Trattato con acidi forti il c. dà origine a composti colorati adatti al suo riconoscimento e alla sua determinazione quantitativa. Nella reazione di Salkowski, alla soluzione cloroformica dello sterolo si aggiunge lentamente, senza agitazione, ac. solforico concentrato: nella zona tra i due liquidi si forma un anello giallo, mentre l'acido assume una fluorescenza verde. Particolarmente adoperata per la misura quantitativa del c. è la reazione di Liebermann-Burchard, in cui una soluzione cloroformica di c. è trattata con anidride acetica e quindi, a goccia a goccia, con ac. solforico concentrato: attraverso gradazioni intermedie, la soluzione assume un colore verde brillante. Anche il complesso formato con $FeCl_3$ in presenza di ac. solforico concentrato può servire alla determinazione colorimetrica dello sterolo. Tutte queste reazioni non sono tuttavia specifiche, poiché altri steroli insaturi formano, nelle stesse condizioni sperimentali, composti colorati. V. anche: COLESTEROLEMIA.

Distribuzione

Il c. è uno dei composti organici maggiormente diffusi nel regno animale, sia negli invertebrati che nei vertebrati. Negli organismi superiori si ritrova pressoché in tutte le cellule, con prevalenza nelle membrane, mentre in quelli inferiori non rappresenta lo sterolo predominante. I mammiferi ne contengono in genere 2 g/kg di peso corporeo, distribuiti in maniera non omogenea, ma tipica nei diversi tessuti. Particolarmente ricchi ne sono la corticale della surrenale e il tessuto nervoso, che ne presenta quantità maggiori nella sostanza bianca che in quella grigia; concentrazioni inferiori si ritrovano nel fegato, nel pancreas, nella milza, nel polmone, nella cute e nel tessuto adiposo. Muscoli e globuli rossi ne sono relativamente poveri. È pure presente nei liquidi organici, quali il plasma, il latte e la bile. È il costituente principale dei più comuni calcoli biliari, in cui è contenuto in ragione del 75-90% e in alcuni casi anche del 99%. Nel cervello, midollo spinale, globuli rossi e bianchi, nella bile e nei calcoli biliari si trova quasi esclusivamente nella forma libera; nella cute, nella surrenale e nel pancreas prevale la forma esterificata. Il contenuto di c. nei diversi tessuti, ove appare piuttosto stabile, si modifica lentamente e gradualmente in rapporto all'età degli individui. Come tutti gli altri costituenti dell'organismo, anche il c. si rinnova continuamente. La velocità con cui il fenomeno si compie, variabile da tessuto a tessuto, appare più rapida nel fegato, più lenta nel muscolo e quasi nulla nel cervello. Nel fegato umano la vita media del c., riferita da vari A A., è compresa tra le 14 e le 312 h; nel cane tra 7 e 144 h e nel ratto tra 24 e 144 h. Le grandi differenze nei valori riportati derivano soprattutto dalle metodologie adoperate, ancora inadeguate.

Assorbimento

Gli esteri del c. introdotti con gli alimenti non sono assorbiti come tali dalla mucosa intestinale, ma devono prima essere idrolizzati a c. libero e acidi grassi. Il processo si compie nel tenue ad opera di una colesterolesterasi pancreatica. Il pH ottimale dell'enzima è 6,6. Perché avvenga la reazione necessitano acidi biliari, che non sono sostituiti da altri agenti tensioattivi; l'ac. taurocolico si rivela il più efficace. L'assorbimento del c. libero, del quale solo una parte proviene dalla dieta, mentre l'altra, di natura endogena, è escreta nell'intestino con la bile, avviene nella parte più prossimale del digiuno, riversandosi esclusivamente nei linfatici. L'assorbimento, che si compie con grande lentezza, è generalmente incompleto, poiché soltanto il 40-60% del c. che si trova nel lume intestinale passa nella linfa. Indagini compiute nel ratto con c. ^{14}C hanno rivelato dopo 3 h la presenza del 90% dell'alcol nella mucosa intestinale e dopo 12 h ancora quella del 50%, mentre il 25% era ritrovato nel fegato e il 20% nel sangue. Nell'uomo, dopo somministrazione per via orale di c. radiattivo, il massimo di attività speci-

TAB. I. CONCENTRAZIONE DEL COLESTEROLO TOTALE IN DIVERSI TESSUTI DI UN INDIVIDUO ADULTO

	mg/g di tessuto		mg/g di tessuto
Corticale surrenale	100	Fegato	3
Cervello e tessuto nervoso	20	Milza	3
Midollo osseo	3	Cute	3
Tessuto connettivo	2	Muscolo	1
Rene	3	Tessuto osseo	0,1

Digitized by Google

fica compare nel sangue dopo 2-3 giorni, a causa della lenta liberazione del c. dalle cellule epiteliali.

Assolutamente indispensabili per l'assorbimento del c. sono gli acidi biliari, il più attivo dei quali, sotto questo aspetto, è l'ac. colico. Da solo il c. è scarsamente assorbito. Il processo diviene più intenso quando nella dieta sono presenti gliceridi: l'azione di stimolo è dovuta agli acidi grassi, in particolare agli ac. oleico e linolico. Il meccanismo dell'assorbimento del c. non è conosciuto: un'ipotesi verosimile suggerisce che l'alcol passi attraverso la membrana della cellula epiteliale per diffusione, sciogliendosi nella porzione lipidica della membrana con l'ausilio dei sali biliari essenziali per emulsionare le particelle riducendole a dimensioni molecolari. Entrato in forma libera nelle cellule epiteliali, il c. vi è poi esterificato lentamente.

Nel fegato i colesteridi sono idrolizzati a c. libero ed acidi grassi da due colesterolesterasi distribuite l'una nel citoplasma e l'altra nei microsomi: la prima è strettamente specifica e agisce più rapidamente sugli esteri del c. con gli ac. oleico e linolico, la seconda scinde anche esteri diversi dai colesteridi.

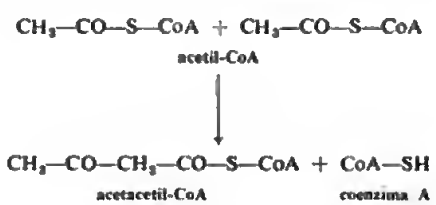
Colesterolesterasi si trovano pure nella corticale della surrenale.

Sintesi

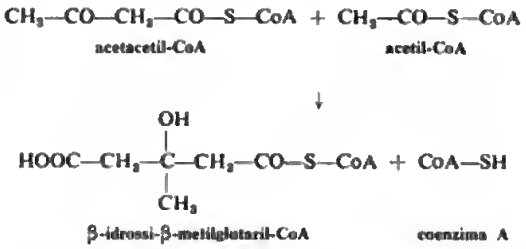
Gli organismi animali sono capaci di sintetizzare c. L'indagine con isotopi prova che il processo può svolgersi partendo da un composto assai semplice, quale l'ac. acetico: somministrando infatti a topi o a ratti acetato di sodio contenente deuterio, si forma deuteriocolesterolo contenente l'isotopo nella catena laterale e nel nucleo. In indagini *in vitro* con sezioni di fegato di ratto e ac. acetico marcato, $^{14}CH_3—COOH$, $CH_3—^{14}COOH$ e $^{14}CH_3—^{13}COOH$, è agevole isolare dal tessuto c. marcato con ^{14}C e ^{13}C. Con la degradazione chimica del c. così formato si è chiarita l'origine di tutti i 27 atomi di carbonio del composto nella sintesi da acetato. Il processo si svolge principalmente nel fegato, ma è stato pure dimostrato nel polmone, nella surrenale, nell'intestino tenue, nella cute, nell'aorta e negli eritrociti. La sintesi di c. nel ratto, ridotta dal digiuno, può essere corretta dalla somministrazione sia di glicidi che di lipidi. Una dieta ricca di glicidi e di trigliceridi aumenta la velocità di sintesi, che, nel ratto, dipende anche dal contenuto di c. negli alimenti. Data la limitata capacità del suo assorbimento, nell'uomo l'introduzione di un eccesso di sterolo con la dieta non ha alcun effetto sull'intensità della sua formazione.

Numerosi ormoni influenzano la sintesi del c.: l'insulina, così come gli estrogeni, la inibisce e riduce il contenuto ematico dello sterolo; gli ormoni tiroidei abbassano il livello del c. del sangue, probabilmente non modificandone la formazione, ma piuttosto favorendone l'assorbimento da parte dei tessuti.

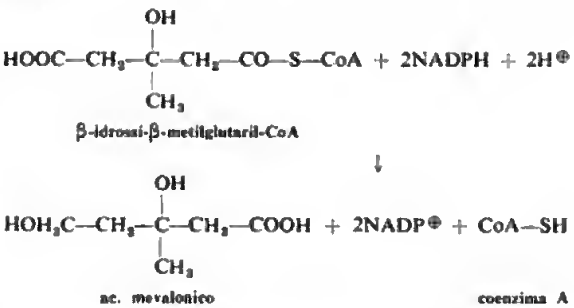
Il meccanismo di biosintesi prende l'avvio dalla condensazione ad acetacetil-CoA di 2 molecole di acetil-CoA, che origina per lo più nel catabolismo dei glicidi, degli acidi grassi e di certi aminoacidi. La reazione è catalizzata dalla acetil-CoA-acetiltransferasi, distribuita principalmente nei mitocondri.



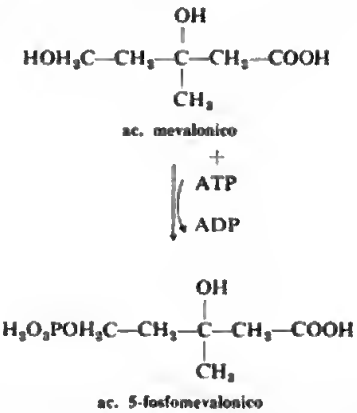
Una terza molecola di acetil-CoA reagisce quindi con l'acetacetil-CoA per catalisi della chetoacidoliasi idrossimetilglutaril-CoA-sintetasi, formando β-idrossi-β-metilglutaril-CoA e CoA. Il metile dell'acetil-CoA viene addizionato al doppio legame C=O dell'acetacetil-CoA, mentre il coenzima è liberato all'altro estremo della molecola. La reazione è irreversibile e avviene per la maggior parte nei mitocondri, in parte minore nei microsomi.



Tosto il β-idrossi-β-metilglutaril-CoA subisce una riduzione in corrispondenza del gruppo carbossilico esterificato —CO—S—CoA, promossa da un solo enzima distribuito nei microsomi, la idrossimetilglutaril-CoA-riduttasi, che ha come cofattore nicotinamideadenindinucleotidefosfato ridotto (NADPH). Dalla reazione originano coenzima A e mevalonato (β,δ-diidrossi-β-metilvalerianato), precisamente l'isomero (+), senza la formazione intermedia dell'aldeide. La reazione è irreversibile.



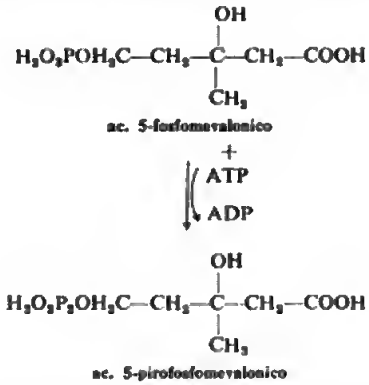
Per catalisi della mevalonatochinasi, che si trova nella frazione solubile della cellula, il mevalonato viene fosforilato in corrispondenza del gruppo alcolico primario. È cofattore l'ATP. La chinasi necessita di una elevata concentrazione di Mg^{2+}; sono attivatori anche Ca^{2+} e Mn^{2+}. La reazione è irreversibile.



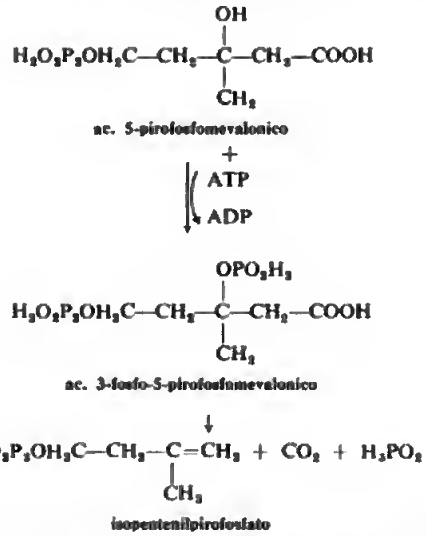
Il 5-fosfomevalonato è quindi fosforilato in 5-pirofosfomevalonato dalla fosfomevalonatochinasi, distribuita nella fra-

Digitized by Google

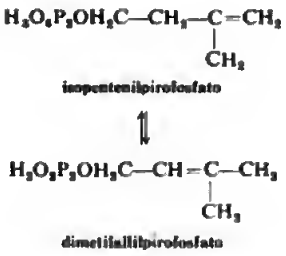
zione solubile della cellula. Cofattore è l'ATP. Per lo svolgersi della reazione, che è irreversibile, occorre Mg^{2+}.



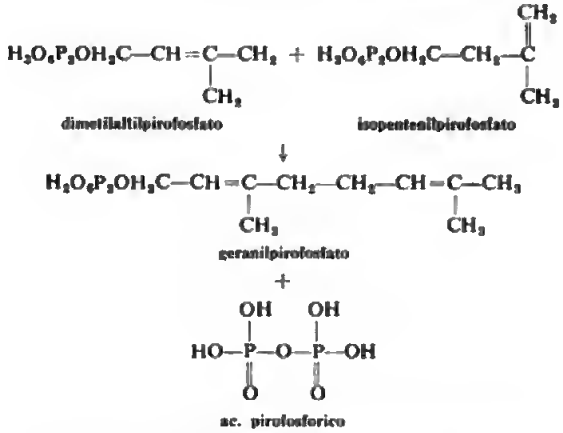
Alla fosforilazione del mevalonato segue, pure nella frazione solubile, la tappa estremamente complessa promossa dalla pirofosfomevalonatodecarbossilasi, che conduce all'isopentenilpirofosfato, cioè all'unità isoprenica biologica, per eliminazione del carbossile e dell'ossidrile terziario del 5-pirofosfomevalonato. Ne sono cofattori ATP e Mn^{2+}. Prodotti della reazione sono, oltre all'isopentenilpirofosfato, CO_2, ADP e *o*-fosfato. Probabilmente è composto intermedio il 3-fosfo-5-pirofosfomevalonato, formato per fosforilazione del gruppo ossidrilico terziario del 5-pirofosfomevalonato, essendo cofattore l'ATP. La reazione è irreversibile.



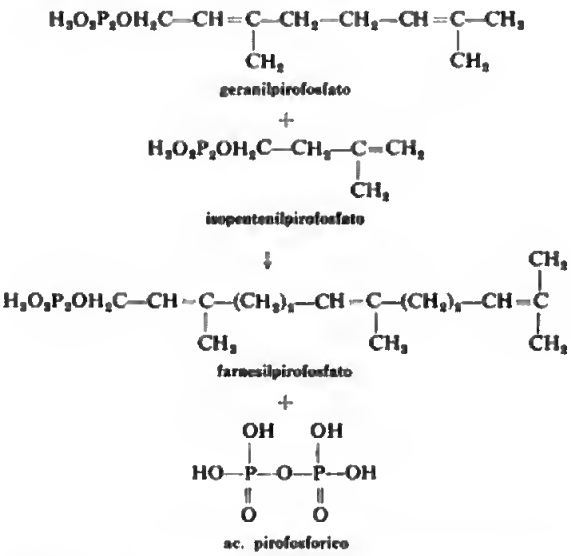
Per opera della isopentenilpirofosfatoisomerasi, distribuita nel citoplasma, l'isopentenilpirofosfato è trasformato in dimetilallilpirofosfato. Sono attivatori Mg^{2+} e composti sulfidrilici.



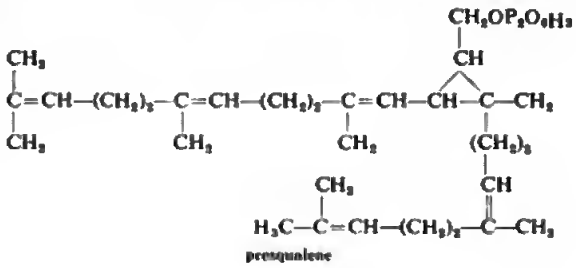
Successivamente, in una reazione di trasferimento, promossa da una dimetilallil transferasi citoplasmatica, il dimetilallilpirofosfato dona il dimetilallile all'isopentenilpirofosfato, formando, con meccanismo sconosciuto, *trans*-geranilpirofosfato.



Quindi, forse ancora per catalisi della dimetilallil transferasi, che si trova nel citoplasma, il geranilpirofosfato dona il geranile ad un'altra molecola di isopentenilpirofosfato, originando *trans,trans*-farnesilpirofosfato.

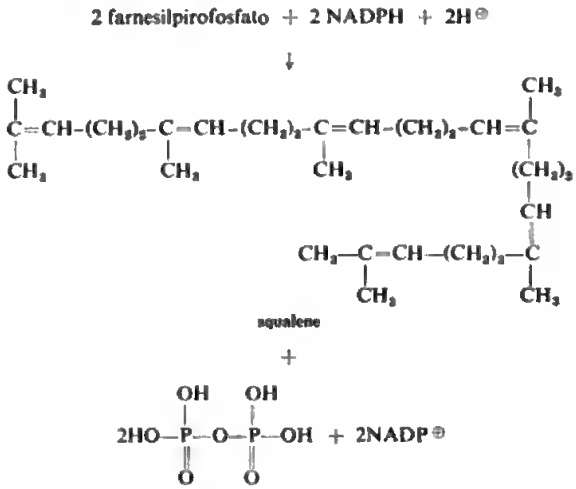


La dimerizzazione di due unità farnesiliche, fornite da 2 molecole di farnesilpirofosfato, origina infine lo squalene (*trans*). Il meccanismo del processo non è noto. Precursore pirofosforilato dello squalene è il presqualene dalla struttura seguente:

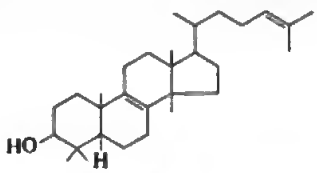


Digitized by Google

Dal presqualene si forma poi lo squalene in un processo riduttivo con la partecipazione di NADPH. La sintesi dello squalene da farnesilpirofosfato, così come tutte le reazioni seguenti fino alla sintesi del c., avviene nella frazione microsomale della cellula.

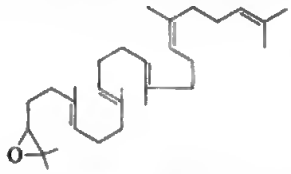


La trasformazione del triterpene alifatico squalene nell'alcol policiclico c. comprende dapprima la formazione dello sterolo lanasterolo (4,4,14-trimetil-8,24-colestadiene-3β-olo):



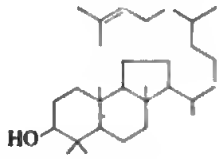
lanasterolo

La ciclizzazione dello squalene in lanasterolo ha inizio verosimilmente con la conversione del triterpene nel suo 2,3-monoepossido in una reazione che richiede ossigeno molecolare e NADPH, a cui seguono altre reazioni sconosciute:

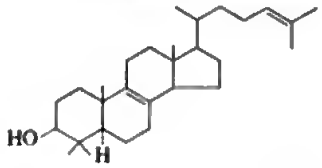


squalene-2,3-monoepossido

Composto intermedio isolato è un peridrociclopentan-α-naftalenderivato dalla struttura che segue:

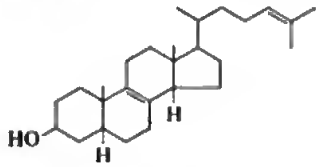


La trasformazione del lanasterolo in c., il cui meccanismo è poco noto, necessariamente comprende la rimozione dei metili legati al C in posizione 14 e 4, lo spostamento del doppio legame dalla posizione 8-9 a 5-6 del sistema anulare e la riduzione della catena isottenilica. Molto probabilmente precede il processo di demetilazione, prendendo l'avvio dal metile legato al C in posizione 14, originando il 14-norlanasterolo:



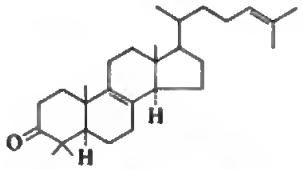
14-norlanasterolo

Segue probabilmente la rimozione dei metili legati al C in posizione 4, con la formazione dello zimosterolo (8,24-colestadiene-3β-olo), passando per un monometilderivato (4-metil-8,24-colestadiene-3β-olo):



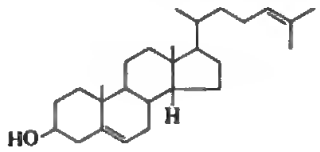
zimosterolo

La demetilazione è un processo ossidativo. Per il suo avvenimento sono necessari ossigeno molecolare e NADPH. I 3 atomi di carbonio eliminati compaiono come CO_2. Presumibilmente ciascuno dei tre metili è dapprima idrossilato in una reazione idrossilasica, poi ossidato ad aldeide ed infine a carbossile; da ultimo il carbonio carbossilico è allontanato per decarbossilazione. Forse la decarbossilazione relativa al C legato in posizione 4 è preceduta da una ossidazione in posizione 3, immediatamente successiva alla demetilazione in posizione 14, con la formazione del 4,4-dimetil-8,24-colestadiene-3-one:



4,4-dimetil-8,24-colestadiene-3-one

Dopo l'allontanamento dei due metili legati al C in posizione 4, il gruppo chetonico legato al C in posizione 3 verrebbe poi ridotto a gruppo alcolico secondario. Lo spostamento del doppio legame per la formazione del desmosterolo (5,24-colestadiene-3β-olo) comprende 3 reazioni: dapprima l'isomerizzazione del doppio legame dalla posizione 8 a 7, quindi l'introduzione di una seconda insaturazione nella posizione 5-6 e infine la riduzione del doppio legame tra i carboni in 7 e 8. L'introduzione del doppio legame in 5-6 è condizionata dal doppio legame in 7-8. La riduzione di quest'ultimo è promossa dalla 7,8-deidrocolesterolossidoriduttasi, che ha come cofattore NADPH ed è irreversibile.



desmosterolo

Finalmente segue la riduzione della catena laterale. Il desmosterolo è ridotto a c. per catalisi della desmosterolossidoriduttasi, che ha come cofattore NADPH.

Digitized by Google

La velocità con cui tutto il processo di sintesi si compie è regolata dalla concentrazione di c. nel fegato. La reazione attraverso cui il prodotto finale esercita la sua azione di controllo è quella catalizzata dalla β-idrossi-β-metilglutaril-CoA-riduttasi, che promuove la formazione di ac. mevalonico.

Distribuito nei mitocondri e nei microsomi della cellula epatica, si trova pure un sistema enzimatico capace dell'esterificazione del c. con acidi grassi, che partecipano al processo come derivati del CoA, secondo il meccanismo:

colesterolo + R—CO—S—CoA → colesteride + CoA—SH

La velocità relativa con cui si formano colesteridi da diversi acil-CoA e c. per catalisi della acil-CoA-colesterol-aciltransferasi è la seguente: colesteriloleato > colesteril-palmitato > colesterilstearato > colesterilinolato.

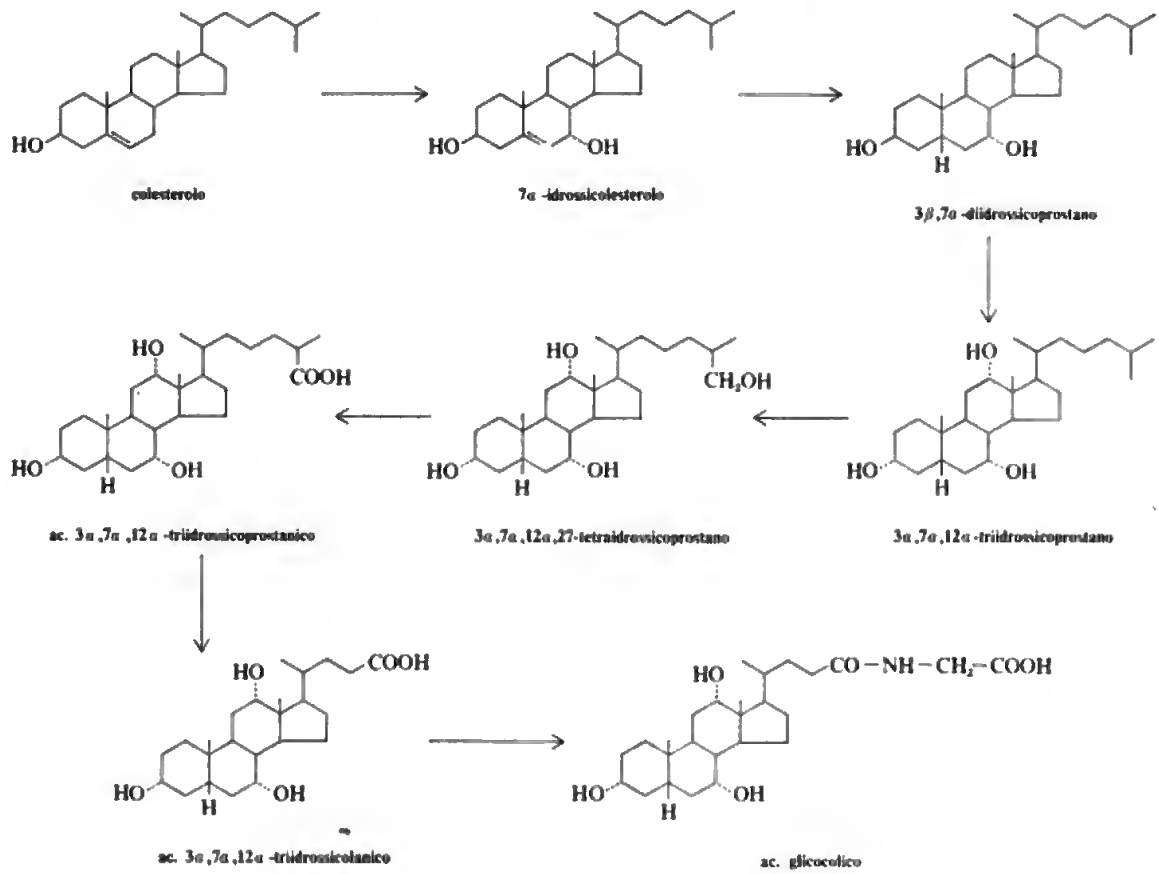
L'esterificazione del c. avviene anche nella surrenale attraverso un meccanismo analogo a quello del fegato.

Catabolismo

In organismi animali, quali l'uomo, la cavia, il coniglio e il cane, la demolizione del c. si compie attraverso trasformazioni della catena laterale e non con la degradazione del nucleo steroideo. Somministrando infatti ad animali da laboratorio c. marcato all'atomo di C in posizione 4 ed analizzando successivamente la radioattività dell'aria espirata, non si riscontrano in essa tracce di CO_2 radioattiva, mentre il composto vi appare in quantità notevole se il c. concesso agli stessi animali contiene ^{14}C nelle posizioni 26 e 27 della catena laterale.

Nel catabolismo del c. hanno origine per la massima parte acidi biliari, ormoni steroidei e provitamina D_3. Nei mammiferi gli acidi biliari rappresentano i prodotti più abbondanti della degradazione dello sterolo e ne costituiscono, coniugati con glicina o taurina, i prodotti terminali di escrezione. Iniettando intravena deuteriocolesterolo in cani o ratti, ai quali era stata praticata per via chirurgica una connessione tra vescichetta biliare e rene, si è dimostrato che almeno il 60% di c. viene trasformato in ac. colico. Nel ratto, dopo iniezione dello sterolo opportunamente emulsionato, il composto scompare dal plasma entro 12-24 h, accumulandosi principalmente nel fegato, mentre il contenuto di c. non si modifica in misura apprezzabile né nella bile né nell'intestino o nel polmone. Nell'animale epatectomizzato la scomparsa di c. dal plasma appare invece nettamente ritardata. La conversione del c. in acidi biliari si compie esclusivamente nel fegato. Gli enzimi che vi prendono parte sono distribuiti nella frazione mitocondriale e microsomale della cellula. Le singole reazioni del processo, che comprende il raccorciamento della catena isottilica ad una monocarbossilica a 5 atomi di carbonio, la saturazione del doppio legame, l'isomerizzazione alla configurazione α dell'ossidrile in 3β e la trasformazione nella configurazione *cis* dei nuclei A/B, sono ancora poco note. Anche l'ordine della loro sequenza non è stabilito con certezza.

TAB. II. SCHEMA DELLE REAZIONI IMPLICATE NEL CATABOLISMO DEL COLESTEROLO



Digitized by Google

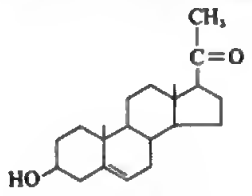
Un probabile schema di reazioni prevede all'inizio l'introduzione di un ossidrile nella posizione 7 con la formazione del 7α-idrossicolesterolo. L'ossidrile in 3 passa quindi nella configurazione α, probabilmente attraverso la formazione di un chetone intermedio, e solo a questo punto, o ancora dopo un'altra ossidrilazione in 12, ha inizio la parziale demolizione della catena laterale, che viene raccorciata attraverso un meccanismo di ω-ossidazione. Con l'ossidazione di uno dei metili terminali dapprima a gruppo alcolico e quindi a carbossile, hanno origine, nell'ordine, il 3α, 7α, 12α, 27-tetraidrossicoprostano e l'ac. 3α, 7α, 12α-triidrossicoprostanico, da cui, per il processo della β-ossidazione, si forma l'ac. 3α, 7α, 12α-triidrossicolanico o ac. colico. Il processo di trasformazione è riassunto nella tab. II. In realtà alcuni passaggi sono assai più complessi e comprendono più di una reazione enzimatica.

Nel fegato, gli acidi biliari sono coniugati con legame amidico alla glicina o alla taurina da enzimi microsomali, e come sali degli acidi glico- o tauroidrossicolanici sono secreti nella bile e trasferiti all'intestino. Da qui la maggior parte di essi è riassorbita nel sangue portale e ricondotta al fegato, che di nuovo li riversa nella bile (circolazione enteroepatica dei sali biliari). Nell'uomo la quantità che sfugge al circolo enteroepatico (150-350 mg al giorno) e che viene perduta con le feci è controbilanciata dalla formazione di una quantità analoga di acidi biliari formati dal fegato, cosicchè in un individuo in condizioni di equilibrio rispetto al c. la velocità di sintesi di nuovo sterolo è esattamente uguale alla velocità della sua escrezione. In questo modo la trasformazione del c. in acidi biliari è regolata dai sali biliari stessi: se sali biliari sono escreti in quantità elevata con le feci, sfuggendo al circolo enteroepatico, diminuisce la quantità che ritorna al fegato e aumenta di conseguenza la loro sintesi di c.; all'opposto, se l'escrezione è ridotta, il loro accumulo ne diminuisce la formazione nel fegato. La reazione, la cui velocità è controllata dai prodotti terminali del processo, è quella iniziale, cioè quella che conduce alla formazione del 7α-idrossicolesterolo.

Acidi biliari sono formati in quantità maggiore quando c. è introdotto in quantità elevata con gli alimenti. Il meccanismo di questa attivazione, che rappresenta un mezzo per evitare un aumento di c. nell'organismo, non è noto.

La conversione del c. in acidi biliari è regolata dagli ormoni tiroidei.

Dal c. hanno origine gli ormoni steroidei della corticale della surrenale, del testicolo, dell'ovaio e della placenta, attraverso la conversione a progesterone, intermedio comune a tutti questi composti. Il processo ha inizio con modificazioni della catena laterale, che portano alla formazione del 20α-idrossicolesterolo e del 20α, 22α-diidrossicolesterolo. Quindi viene scissa la catena laterale in corrispondenza del legame tra i carboni 20 e 22, originando lo steroide a 21 atomi di carbonio, 5-pregnene-3β-olo-20-one (pregnenolone), che conserva la β-idrossi-5-configurazione della molecola del c., e l'aldeide isocapronica, successivamente ossidata ad ac. capronico. Per la formazione del pregnenolone occorrono NADPH e ossigeno molecolare.



pregnenolone

Il pregnenolone è trasformato in 4-pregnene-3,20-dione (progesterone) attraverso l'ossidazione dell'ossidrile in 3 e la migrazione del doppio legame dall'anello B all'anello A. L'ossidazione dell'ossidrile a chetone è reversibile ed è catalizzata dalla 3β-idrossisteroidedeidrogenasi, il cui coenzima è il NAD. La migrazione del doppio legame è promossa da una steroideisomerasi. L'isomerizzazione procede mediante trasferimento intramolecolare di idrogeno dal carbonio in posizione 4 al carbonio in posizione 6, in una reazione irreversibile.

Il c. è deidrogenato a 7-deidrocolesterolo, o provitamina D_3, in una reazione reversibile, catalizzata da una deidrogenasi particolarmente attiva nella mucosa intestinale, ma che si trova anche nella cute e in altri tessuti.

Alcuni organi sono capaci di trasformare il c. nel composto corrispondente saturo diidrocolesterolo (colestanolo); nell'intestino ha origine invece il coprosterolo (3-β-coprostanolo), ad opera di una ossidoreduttasi di origine batterica.

Bibliografia

Florkin M., Stotz E. H., *Comprehensive Biochemistry. Sterols, Bile Acids and Steroides*, X, 1963, Elsevier, Amsterdam, London, New York.
Florkin M., Stotz E. H., *Comprehensive Biochemistry. Metabolism of Cyclic Compounds*, XX, 1968, Elsevier, Amsterdam, London, New York.
Lenti C., *Manuale di biochimica*, 1970, Minerva Medica, Torino.
Masoro E. J., *Physiological Chemistry of Lipids in Mammals*, 1968, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
Templeton W., *The Chemistry of Terpenoids and Steroids*, 1969, Butterworths, London.

NORA BARGONI

COLIBACILLOSI

F. *colibacillose*. - I. *colibacillosis*. - T. *Kolibakteriose*. - S. *colibacilosis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 446). - **Etiologia** (col. 446). - **Patogenesi** (col. 447). - **Quadri clinici** (col. 448). - **Diagnosi** (col. 449). - **Prognosi** (col. 450). - **Terapia** (col. 450).

Definizione

Infezioni causate dal colibacillo. Sotto questa voce si trattano anche le varie forme di infezione causate da batteri aerobi gramnegativi, che sono presenti normalmente nel tubo digerente insieme al colibacillo.

Etiologia

Il gruppo di batteri che causa le infezioni di cui si tratta in questa voce è costituito da numerosi microrganismi che possono essere isolati dalle feci di soggetti normali. Ci si limita ad elencarli, rimandando alle singole voci per una più approfondita descrizione dei vari componenti di questo gruppo di germi. Essi sono: *Escherichia coli* (*Bacterium coli* o colibacillo), *Paracolobactrum*, *Aerobacter aerogenes* (*B. lactis aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (*B. piocyaneus*) (v. ESCHERICHIA GENERE; PSEUDOMONAS GENERE; PROTEUS GENERE; AEROBACTER GENERE). Tutti questi germi, benchè differenziabili tra loro da un punto di vista batteriologico, sono capaci di produrre infezioni strettamente similari dal punto di vista clinico, il cui prototipo è rappresentato dalle infezioni causate da *E. coli* o colibacillo e che vengono indicate col termine comprensivo di colibacillosi. Tutti i germi sopra menzionati sono ospiti normali dell'organismo umano, e, in particolari condizioni, possono acquistare un potere patogeno, provocando così un'*autoinfezione*. Processi patologici che alterino i tessuti della parete intesti-

Digitized by Google

nale possono dar luogo ad infezioni di interesse chirurgico. Ciò si verifica nell'appendicite, nella colecistite, etc. Da ricordare sono pure le infezioni puerperali. Ma anche senza lesioni grossolane della parete intestinale, è possibile che i germi intestinali penetrino nel sangue e negli spazi linfatici, provocando un processo infettivo. Basta la semplice stasi intestinale cronica per rendere possibile il passaggio del colibacillo (o di un altro germe del gruppo) nel torrente circolatorio. Accanto alle infezioni di origine endogena, ora ricordate, sono pure possibili, ma eccezionali, quelle di *origine esogena*; così, ferite aperte possono infettarsi secondariamente con il colibacillo o con il proteo o, più frequentemente, con il piocianeo.

Patogenesi

Il colibacillo proveniente dall'intestino, dopo aver raggiunto il torrente circolatorio, viene eliminato dal rene. Per questo motivo è soprattutto a livello dell'apparato urinario che il germe ha possibilità di attecchire e di dare luogo ad infezioni, le quali sono pertanto infezioni discendenti (sindrome enterorenale di Heitz-Boyer).

Il colibacillo e gli altri bacilli enterici gramnegativi posseggono potenti endotossine, i cui effetti si manifestano sulla mucosa dell'intestino tenue, sulle ghiandole intestinali, sulla cellula epatica, sulla vescicola biliare, sulle capsule surrenali. Per il colibacillo si sono potute isolare due endotossine, una termolabile ed una termostabile (poco inattivata a 100 °C per 30 min), che differiscono tra loro anche per antigenicità, dializzabilità e suscettibilità alla neutralizzazione con antisieri.

Per la termolabile sono state descritte similarità antigeniche nei confronti dell'endotossina colerica, la qual cosa indurrebbe a prospettare affinità di meccanismo nella patogenesi delle sindromi diarroiche da *E. coli*. Il colibacillo produce inoltre un'esotossina neurotropa che ha una particolare affinità per il S.N.C. e per i nervi del sistema neurovegetativo. Queste tossine sono responsabili dei sintomi che seguono all'invasione del torrente circolatorio da parte dei bacilli sopra ricordati. La permanenza di questi germi nel circolo è, però, di solito fugace, poiché essi, a differenza dei bacilli della febbre tifoide, paratifoidei e del gruppo delle salmonelle in genere, hanno scarsa capacità di dar luogo a vere setticemie, ma tendono piuttosto a scomparire rapidamente dal sangue circolante per fissarsi nei vari organi e in modo particolare per essere prontamente eliminati attraverso il rene. Questo comportamento è importante dal punto di vista pratico, perchè rende ragione del fatto che non è facile isolare i germi enterici mediante l'emocoltura. Conseguentemente, l'assenza del colibacillo nell'emocoltura non costituisce un dato significativo contro la diagnosi di c. D'altra parte occorre tener presente che la colibacillemia può verificarsi come superinfezione in malati gravi affetti da altre forme morbose. Ricordiamo, ad es., le neoplasie in genere e le leucosi in particolare, le agranulocitosi, le collagenopatie, le disendocrinie più gravi e scompensate, etc. Nel caso di queste malattie l'insorgenza di c. viene favorita da una parte dalla diminuzione delle resistenze umorali e cellulari, che esse comportano, e dall'altra dalle terapie a base di citostatici, cortisonici ed immunosoppressori eventualmente istituite. Da qui la necessità di impiegare in questi pazienti a scopo profilattico antibiotici che sterilizzino i focolai di infezione naturalmente presenti nell'organismo, e in particolare agiscano sulla flora del tubo intestinale mediante associazioni di antibiotici per via orale, non assorbibili, attivi su gramnegativi, su grampositivi ed anche sui miceti. Ricordiamo infine che il colibacillo può associarsi all'enterococco, allo streptococco e ad altri germi diversi, acquistando la fisionomia di *germe di sortita*, vale a dire di microbo che esiste nell'organismo allo stato latente e viene evidenziato in seguito ad una malattia cachettizzante o ad un'infezione causata da germi diversi. Per talune localizzazioni, oltre che la via discendente, si deve ammettere, pur ritenendola più rara, anche la via ascendente: così è per talune infezioni urinarie e per talune infezioni delle vie biliari.

Quadri clinici

Due sono gli aspetti clinici che la c. può assumere: uno consistente nei sintomi di infezione circoscritta, l'altro caratterizzato dalla sintomatologia generale. Quest'ultimo si osserva nel modo più evidente nelle setticemie da colibacillo.

Si è già detto che la presenza del colibacillo nel sangue è dovuta a fugaci fasi batteriemiche nel corso di infezioni localizzate, più che a vere setticemie, le quali tuttavia in rari casi si verificano. Esse possono essere primitive o secondarie. Si parla di *setticemia colibacillare primitiva* quando le lesioni che ne sono all'origine passano inosservate; è riservato invece il termine di *setticemie secondarie* a quelle forme di sepsi colibacillare che intervengono come conseguenza di un'infezione localizzata, per lo più renale, biliare o appendicolare. La setticemia colibacillare primitiva è caratterizzata da febbre più o meno elevata, notevolmente irregolare, che spesso assume andamento fortemente remittente, con esacerbazioni accompagnate da intensi brividi. Alcune volte il quadro clinico può simulare quello di una febbre tifoide; altre volte invece sembra assumere le caratteristiche di una comune infezione intestinale. Non esiste pertanto un reperto clinico caratteristico e la diagnosi non può essere fatta che mediante l'emocoltura, la quale rivela la presenza del colibacillo nel sangue. Occorre, però, per le ragioni dette in precedenza, ripetere più volte l'emocoltura e confermarne la positività. Di solito queste sepsi colibacillari primitive hanno un'evoluzione benigna e tendono alla guarigione spontanea, la quale può intervenire dopo pochi giorni di decorso, oppure seguire e concludere una malattia durata alcune settimane. La colibacillemia appare pertanto la più benigna delle setticemie. Diversi sono il significato e il quadro clinico delle setticemie colibacillari secondarie, le quali, di solito, intervengono nella fase terminale di infezioni gravi colibacillari circoscritte. In questi casi è la sintomatologia del processo flogistico localizzato che domina il quadro clinico, e l'esistenza dello stato setticemico viene affermata sulla base della positività ripetuta dell'emocoltura, in malati che presentano gravi segni generali d'infezione. Le localizzazioni della c. ai diversi organi si manifestano con quadri clinici diversi a seconda dei territori colpiti. Alcune localizzazioni sono, però, più frequenti e più caratteristiche; tra queste ricordiamo le localizzazioni urinarie, quelle genitali, quelle epatobiliari. Si rimanda alle singole voci per un'estesa trattazione di queste circoscritte infezioni da colibacillo (v. CISTITI; COLECISTITE; PIELONEFRITE, etc.). Qui si ricordano soltanto alcuni dati più caratteristici e significativi di queste varie localizzazioni. Le *infezioni urinarie* dovute al colibacillo intervengono soprattutto in individui che presentano disturbi intestinali (stipsi cronica, enterocolite, etc.). Queste localizzazioni urinarie sono particolarmente frequenti nella donna. Le affezioni ginecologiche, gli interventi chirurgici ginecologici, la gravidanza sono tutte condizioni che facilitano l'impianto del colibacillo nell'apparato urinario. La sintomatologia di queste localizzazioni varia a seconda che siano prevalentemente colpiti la vescica, gli ureteri, i bacinetti renali o gli stessi reni. La pielonefrite è la più temibile

Digitized by Google

di queste localizzazioni. In rari casi essa può complicarsi con flemmone perinefritico. Eccezionalmente possono osservarsi ascessi corticali del rene dovuti al colibacillo; difficilmente diagnosticabili, essi costituiscono una prova convincente della localizzazione per via ematogena del colibacillo nell'apparato urinario.

Le localizzazioni genitali assumono aspetti diversi a seconda della sezione dell'apparato genitale che viene colpita. Dalle semplici uretriti colibacillari alle prostatiti, alle epididimiti, alle lesioni colibacillari dell'apparato genitale femminile, è tutta una serie di quadri morbosi diversi, che hanno un comune denominatore etiologico. La più importante delle localizzazioni colibacillari genitali è però la febbre puerperale colibacillare.

Le localizzazioni epatobiliari possono intervenire sia per infezione discendente d'origine ematica che per infezione ascendente d'origine enterica. Qualunque sia il cammino percorso dal colibacillo per giungere al fegato esso assume una parte importante nelle suppurazioni delle vie biliari, della colecisti e dei canalicoli biliari. In queste diverse localizzazioni è frequente l'associazione del colibacillo con lo streptococco, in modo particolare con lo streptococco fecale o enterococco.

Altre localizzazioni del colibacillo sono meno frequenti, ma, purtuttavia, possibili. Degne di menzione sono le localizzazioni polmonari, importanti soprattutto quelle di tipo broncopneumonico che complicano le gastroenteriti del lattante, le occlusioni intestinali e gli strozzamenti erniari dei vecchi. Le localizzazioni polmonari in particolare sembrano in aumento negli ultimi anni. Questo fenomeno potrebbe essere interpretato come un aspetto particolare del dismicrobismo da antibiotici, nel senso che l'impiego di farmaci attivi solo sui grampositivi condizionerebbe la predominanza di alcuni gramnegativi e la loro eventuale patogenicità. Oltre che polmonari, le localizzazioni possono essere pleuriche sotto forma di pleuriti purulente o sierofibrinose. In rari casi si è osservata la localizzazione cardiaca (endocarditi acute colibacillari); altre volte si tratta di localizzazioni venose (flebiti degli arti inferiori e dei seni). Una particolare importanza spetta alle localizzazioni nervose del colibacillo; esse possono interessare le meningi, sotto forma di meningite purulenta colibacillare, la quale è più frequente nell'infanzia, ma osservabile anche nell'adulto. In taluni casi le meningiti da colibacilli e da altri gramnegativi possono essere dovute ad introduzione diretta di bacilli nello speco vertebrale mediante punture lombari eseguite, in verità poco correttamente, a scopo diagnostico o terapeutico per varie malattie neurologiche. In altri casi si tratta di ascessi cerebrali, dal cui pus è isolabile il colibacillo in coltura pura. Oltre a queste vere e proprie localizzazioni nervose, sono state osservate manifestazioni a carico del sistema nervoso e della psiche, le quali hanno una genesi tossica. Si attribuisce la loro comparsa all'azione dell'esotossina colibacillare neurotropa. A questo gruppo di affezioni appartengono le psicosi colibacillari che si osservano nel corso di gravi affezioni renali, epatiche, peritoneali, etc., causate dal colibacillo. Sempre a genesi tossica si ritiene che siano le polinevriti e le mononevriti osservabili nel corso di infezioni colibacillari, generalizzate o circoscritte.

Diagnosi

La diagnosi di c. presenta quasi sempre notevoli difficoltà, quando non ci si accontenti di una pura e semplice presunzione clinica o della superficiale e spesso erronea interpretazione di un singolo reperto di laboratorio, ma si voglia conseguire l'effettiva dimostrazione che alla base dei fenomeni morbosi osservati si trovi effettivamente il colibacillo. Diverso appare il problema diagnostico a seconda che si tratti di un'infezione colibacillare localizzata o di una sepsi colibacillare. Nel primo caso la diagnosi scaturisce dagli esami di laboratorio eseguiti allo scopo di individuare l'agente etiologico della flogosi circoscritta. Allorché l'infiammazione assume carattere suppurativo, l'odore del pus, di solito fecaloide, e il colore verdastro permettono di sospettare la diagnosi. La presenza di pus colorato in azzurro depone per la contaminazione da bacillo piocianeo. Inoltre alcuni sintomi generali possono anch'essi far sospettare l'etiologia colibacillare e cioè le crisi febbrili ad insorgenza brusca, precedute da brividi scuotenti, accompagnate da cefalea, nausea e malessere generale. La leucocitosi con prevalenza di granulociti neutrofili, quando è presente, può fornire un utile ausilio. Occorre però tener presente che possono sussistere processi localizzati colibacillari infiammatori, anche purulenti, senza che compaia un'evidente leucocitosi. L'esame batteriologico dei diversi secreti od escreti, dell'eventuale pus, del sangue, è la ricerca fondamentale, la quale, mediante l'isolamento del colibacillo o degli altri bacilli enterici gramnegativi, permette di accertare definitivamente la diagnosi.

Prognosi

Si è già detto che la prognosi delle setticemie primitive colibacillari è abitualmente buona. La prognosi delle diverse localizzazioni colibacillari varia a seconda dell'organo colpito. Prognosi riservate comportano le localizzazioni nervose, talune localizzazioni renali e biliari con grave compromissione dei parenchimi dei rispettivi organi. Grave significato prognostico hanno sempre le setticemie colibacillari secondarie a processi flogistici localizzati.

Terapia

I sulfamidici sono stati utilmente usati, specialmente nella cura della c. urinaria. Di recente è stata introdotta in terapia l'associazione di un sulfamidico (sulfametossazolo) con un antifolico (trimetoprim), basata sul presupposto teorico che questi due farmaci agiscano su due diverse tappe della catena sintetica degli acidi nucleici. Anche con tale associazione sono stati riferiti buoni risultati nella terapia di infezioni da colibacilli, protei ed altri gramnegativi, esclusi abitualmente gli *Pseudomonas*.

Gli antibiotici che possono essere utilmente impiegati sono le streptomicine e gli altri oligosaccaridici (gentamicina, neomicina, kanamicina; i due ultimi, in quanto somministrabili per via orale, sono particolarmente utili nelle infezioni intestinali).

I maggiori successi, però, sono stati ottenuti con il cloramfenicolo, il quale appare particolarmente attivo, sia *in vitro* che *in vivo*, contro i bacilli gramnegativi intestinali. Esso viene usato alla dose di 2-4 g al giorno per via orale, divisa in 4 volte; la sumministrazione deve essere fatta per almeno 5-7 giorni. Risultati ottimali sono ottenuti quando l'urina è acidificata ad un pH di ca. 5,5. Meno efficaci sembrano essere le tetracicline, le quali tuttavia sono state anch'esse utilmente impiegate in talune infezioni da colibacillo, in particolare in quelle circoscritte delle vie urinarie. Anche le tetracicline si sono dimostrate attive *in vitro* nei confronti del colibacillo e della maggior parte dei ceppi di *A. aerogenes*, mentre appaiono piuttosto resistenti alla loro azione i protei e il piocianeo. Sembrerebbe pertanto che l'impiego di questi antibiotici possa riuscire utile, ma che la loro efficacia sia meno rilevante di quella del cloramfenicolo.

Nella terapia delle c. trovano indicazione anche le cefalosporine; in infezioni urinarie da ceppi sensibili può

Digitized by Google

essere usata la cefalexina (2-4 g/*die*), che presenta il vantaggio di essere somministrabile per via orale.

In infezioni generalizzate, sempre da ceppi sensibili, è invece preferibile impiegare cefalosporine per via parenterale e cioè la cefaloridina e la cefalotina (2-4 g/*die*): quest'ultima in particolare è da preferire, nei casi di infezioni generalizzate, perchè con essa si possono raggiungere dosi alquanto elevate, fino a 8-12 g/*die* per infusione venosa lenta, previo controllo della funzionalità renale. Nelle infezioni da *Pseudomonas* gli antibiotici più attivi sono la gentamicina, la colimicina e la carbenicillina: per i primi due è da tenere presente che non possono essere impiegati dosaggi molto elevati, a causa della potenziale tossicità dei farmaci; nel caso della carbenicillina invece si possono tranquillamente somministrare dosi di 30-40 g/*die* per infusione venosa lenta; questo farmaco oggi, anche secondo le nostre esperienze, sembra essere l'antibiotico di elezione nella terapia delle infezioni generalizzate da *Pseudomonas*. Occorre comunque tener presente che è stata descritta la possibilità di sviluppo di resistenza degli *Pseudomonas* alla carbenicillina. Gli anni futuri chiariranno la reale importanza di questo fenomeno.

Trattando della terapia sulfamidica e antibiotica delle c., è doveroso ricordare fruttuose ricerche degli anni a noi più vicini, eseguite particolarmente da AA. giapponesi, sulle possibilità di trasferimento della resistenza ad uno o più farmaci tra varie specie di *Enterobacteriaceae*. È noto infatti che tra ceppi di enterobatteriacee si può avere trasferimento di resistenza a chemioantibiotici ad opera di fattori detti « R », composti da DNA, i quali sono extracromosomali, vengono trasmessi abitualmente per contatto diretto fra cellule, e meno spesso con intervento di batteriofagi.

La resistenza mediata dei fattori R può riguardare sia un singolo antibiotico sia più di uno di essi, e non è dello stesso grado nelle diverse specie tra cui è trasmessa. Si può affermare che la frequenza con cui si riscontra in una regione un determinato tipo prevalente di resistenza da fattore R dipende dall'entità dell'impiego che viene fatto dei singoli antibiotici in quella determinata area geografica, nel senso che è più frequente per i farmaci più usati. Così in Giappone è particolarmente elevata l'incidenza di fattori mediante la resistenza al cloramfenicolo, mentre negli U.S.A. ed in Europa questi sono più rari, ed è invece più diffusa in questi paesi la presenza di fattori di resistenza alla neomicina. I principali chemioantibiotici per i quali può essere dimostrata la resistenza mediata da fattori R sono: sulfamidici, streptomicina, cloramfenicolo, tetraciclina, kanamicina, neomicina, penicillina, gentamicina.

L'importanza dei fattori R sta nel fatto che la loro diffusione può essere favorita dalle stesse terapie antibiotiche che agiscono eliminando la flora batterica sensibile; in secondo luogo i fattori R possono essere trasmessi da specie non patogene agli eventuali patogeni con cui vengono a contatto. È da sottolineare che, pur essendovi interessanti premesse sperimentali, non esiste al momento attuale la possibilità di eliminare *in vivo* i germi portatori di fattori R, ove si eccettui quella costituita dall'impiego di antibiotici ai quali essi sono sensibili.

Bibliografia

Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi-Soc. Ed. Libraria, Milano.
Gytes C. L., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, **176**, 314.
Kennedy R.P., Plorde J. J., Petersdorf R. G., *J. Clin. Invest.*, 1965, **44**, 193.
Watanabe T., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1971, **176**, 371.

GIUSEPPE GIUNCHI E FRANCO DE ROSA

COLICA

F. *colique*. - I. *colic*. - T. *Kolik*. - S. *cólico*.

Definizione

Sindrome dolorosa accessionale, su base funzionale, in rapporto o meno con un'alterazione organica a carico di un viscere cavo fornito di parete muscolare.

Caratterizzano la colica: *a*) il tipo del dolore profondo (viscerale) e le sue proiezioni superficiali; *b*) i fenomeni collaterali riflessi di tipo neurovegetativo, strettamente dipendenti dall'alterazione viscerale.

Etiopatogenesi

Le cause della c. possono essere organiche (corpi estranei nel lume del viscere, stenosi flogistiche o neoplastiche del lume, compressioni, etc.) o funzionali (discinesie, spasmi di strutture sfinteriche).

Nella patogenesi ha fondamentale importanza uno stato di spasmo e di ipertono che si instaura, con notevole rapidità, a carico delle strutture muscolari della parete del viscere. Il fenomeno è condizionato da un riflesso nervoso che si esplica attraverso un arco diastaltico (arco riflesso viscerale) che, in genere, si completa a livello midollare e le cui vie, afferente ed efferente, sono rappresentate da nervi vegetativi. Lo stimolo irritativo viscerale scatena impulsi nervosi che raggiungono le cellule delle corna laterali del midollo e quindi si immettono nei neuroni efferenti prengangliari.

A livello dei gangli prevertebrali (celiaco, mesenterico superiore, mesenterico inferiore) l'impulso viene trasmesso alle fibre efferenti postgangliari, che lo conducono agli effettori viscerali.

Oggi non è più accettabile la possibilità di pseudoriflessi assonici prengangliari un tempo sostenuta da Langley, il quale non ammetteva l'esistenza di fibre nervose viscerali afferenti; non è invece escluso che, per spiegare alcuni stati di ipertono muscolare liscio, si possano prendere in considerazione dei riflessi assonici postgangliari, nell'ambito dei sistemi nervosi autonomi intramurali. Questi spasmi delle strutture muscolari lisce possono persistere anche per lunghissimo tempo, soprattutto perchè la fibrocellula muscolare in ipertono non va soggetta, praticamente, a fenomeni di stanchezza, in quanto il consumo energetico è minimo.

Inizialmente lo spasmo è strettamente circoscritto alla zona parietale del viscere corrispondente all'ostacolo, quindi si estende – per propagazione dell'eccitamento – creando una condizione diffusa di ipertono che si oppone ad ogni tentativo di distensione da parte del suo contenuto endoluminale.

La patogenesi del dolore colico è fondamentalmente riconducibile a due elementi: lo spasmo delle strutture muscolari lisce e l'ipossia tessutale locale da ischemia. Queste situazioni sono abitualmente – ma non obbligatoriamente – tra loro connesse ed interdipendenti (Dorpat, 1952), in quanto, in genere, allo spasmo conseguono alterazioni circolatorie locali, che hanno la loro espressione nell'edema e nelle modificazioni metaboliche muscolari su base ipossica. L'ischemia, infatti, comporta la formazione e l'accumulo di cataboliti e di sostanze algogene, quali ac. lattico, istamina, bradikinine, etc. (Lewis, 1942; Dorpat, 1952; Guyton, 1968), nonchè cambiamenti del pH locale.

Negli organi cavi rivestiti da peritoneo partecipano al determinismo del dolore anche stimoli irritativi meccanico-umorali sulla sierosa soprastante.

L'aumento di tensione delle tuniche muscolari di un viscere cavo, dipendente dal mancato adattamento ad un brusco incremento della pressione intraluminale, è un fattore algogeno ormai riconosciuto.

Digitized by Google

Il dolore che deriva da tale situazione è tanto più intenso quanto più è alto il tono muscolare e quanto più è repentina la variazione della pressione all'interno del lume del viscere. In particolari condizioni, però, anche la semplice contrazione spasmodica, senza contemporanea distensione, può provocare dolore; in tal caso è necessario, in genere, che lo spasmo sia protratto e violento o che intervenga a crisi subentranti (Lunedei, 1953). È invece discutibile quanto la sola distensione sia in grado di provocare dolore soprattutto perché è stato dimostrato sperimentalmente che la distensione delle pareti dell'organo, per essere efficiente come stimolo algogeno, deve raggiungere entità notevoli. Per quanto riguarda le vie biliari, ad es., si è osservato che il dolore compare quando la cistifellea è distesa con una pressione di 54 cm di H_2O o quando la pressione nel coledoco ha raggiunto i 27 cm di H_2O (Best e Taylor, 1958).

Oggi è universalmente ammessa l'esistenza, nello spessore della parete dei visceri cavi, di recettori di diverso tipo, sia capsulati (tipo Golgi-Mazzoni), sia liberi (Kimura, 1966), che, se stimolati in numero sufficiente, possono captare e trasmettere anche sensazioni dolorose (Ruch e Patton, 1966).

Nella sottomucosa e nelle tonache muscolari delle vie biliari esistono terminazioni capsulate e non capsulate o libere.

Nell'apparato urinario, invece, sono state descritte solo terminazioni libere, arboriformi o a canestro, sia nel rene, in posizione perivascolare, sia in tutte le vie escretrici, dai calici all'uretra, con sede nella mucosa e nelle tonache muscolari (Kimura, 1966).

Strutture nervose sensitive sono ampiamente rappresentate anche in tutto il canale gastroenterico.

Nella mucosa e sottomucosa e negli strati muscolari dell'utero, come pure nelle pareti delle tube, sono state riconosciute solo terminazioni libere.

Dal punto di vista funzionale, questi recettori sono stati classificati da Iggo nel seguente modo: *a*) meccanocettori a lento adattamento, prevalentemente a sede nelle tonache muscolari, che vengono eccitati sia dalla distensione passiva che dalla contrazione attiva; *b*) meccanocettori a rapido adattamento stimolati dai normali movimenti della parete del viscere; *c*) chemocettori sensibili a variazioni del pH del mezzo, sia in senso alcalino che in senso acido.

Alcune di queste strutture vengono anche stimolate da determinate amine biogene, quali la serotonina, l'adrenalina, la noradrenalina e dall'acetilcolina (Paintal, 1964; Iggo, 1966, etc.).

Le alterazioni meccaniche ed umorali locali che sono alla base della c. stimolano questi recettori collegati a fibre nervose afferenti, con pirenofori nei gangli delle radici dorsali. Trattasi di fibre nervose simpatiche (splancnici) e parasimpatiche (nervi pelvici e vago), prevalentemente amieliniche e di nervi somatici provenienti dal peritoneo della parete addominale, del mesentere (Morley) e del diaframma.

Le vie afferenti neurovegetative del dolore per i principali visceri cavi sarebbero le seguenti (White, 1943): 1) esofago: nervo vago; 2) esofago terminale e stomaco: nervi splancnici (D_{VII}-D_{IX}); 3) vie biliari: nervi splancnici (D_{VII}-D_{IX}); 4) intestino tenue: nervi splancnici (D_{IX}-D_{XI}); 5) colon: nervi splancnici (D_{XI}-L_I); 6) utero: nervi splancnici (D_{XI}-L_I); 7) rene, ureteri e vescica: nervi splancnici (D_X-L_I).

Nella fase di c. conclamata, il dolore viscerale profondo viene proiettato in strutture più superficiali (muscoli) e nella cute (*dolore riferito* degli AA. anglosassoni o *dolore trasferito* degli AA. tedeschi), talvolta a distanza dalla zona d'origine (fig. 1).

Si distinguono due tipi di *dolore riferita*: uno generalmente avvertito nell'ambito del metamero o dei metameri in cui è compreso l'organo sede del processo algogeno; un altro che può, invece, estendersi ai metameri adiacenti.

L'interpretazione del dolore riferito è stata oggetto di ripetuti studi; ancora oggi, però, resta fondamentalmente valida la spiegazione avanzata dal cardiologo McKenzie, già nel 1912: e cioè che gli impulsi afferenti provenienti dal viscere creerebbero, nel segmento del midollo spinale al quale giungono, un « focolaio irritativo » per cui i normali stimoli sensitivi cutanei che raggiungono lo stesso segmento midollare sarebbero trasformati in sensazioni dolorose (teoria della convergenza-facilitazione).

Secondo Ruch (1965), invece, alcune fibre afferenti viscerali, deputate alla conduzione delle sensazioni dolorose, convergono con afferenti cutanee nello stesso neurone spinotalamico e gli impulsi risultanti sarebbero interpretati, a livello dei centri integrativi, come provenienti dalla cute (teoria della convergenza-proiezione).

Secondo Wolff (1963), infine, impulsi nervosi potrebbero transitare lungo le fibre afferenti in senso antidromico, comportando la liberazione o la formazione di sostanze algogene (kinine) a livello della cute, con conseguente stimolazione dei recettori specifici del dolore.

Inoltre, lo stimolo intenso proveniente dal viscere può provocare, a livello midollare, l'eccitamento di neuroni

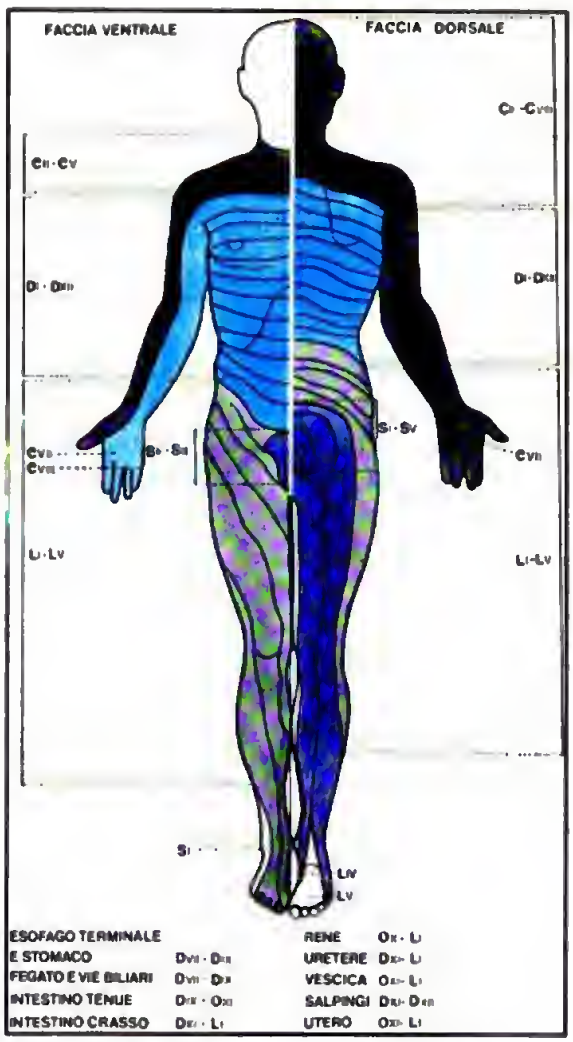


Fig. 1. Proiezioni dermatomeriche dei dolori viscerali.

Digitized by Google

motori con sede nello stesso metamero, con conseguenti situazioni di ipertono, più o meno evidente, della muscolatura striata parietale (riflesso visceromotore).

Sintomatologia

Il dolore insorge in pieno benessere, oppure preceduto da una sensazione di fastidio o da modesta dolenzia gravativa, riferite alla sede del viscere interessato.

Quindi, con rapida progressione, la sintomatologia dolorosa si accentua fino ad un'acme e, raggiunta la sua massima intensità permane, costante o più spesso con modeste oscillazioni, per un tempo variabile, anche di diverse ore. La remissione può aversi spontaneamente o in seguito a terapia adeguata; residua, però, in genere, un certo indolenzimento della parte. Talora il dolore non recede completamente ma si protrae, con brevi periodi di remissione alternati a fasi di esacerbazione, anche per più giorni.

L'episodio doloroso può restare isolato, soprattutto se si è avuta l'eliminazione della causa che l'ha provocato (ad es.: un calcolo); più spesso, invece, la sintomatologia si ripete a varia distanza di tempo con la stessa intensità o anche in forma più grave.

Il dolore viene riferito, quasi sempre, all'area cutanea corrispondente all'organo interessato e presenta irradiazioni patognomoniche.

Nella c. epatica il dolore parietale è localizzato all'ipocondrio destro o all'epigastrio, si irradia posteriormente alla base dell'emitorace e, da qui, verso l'alto fino alla regione scapolare ed alla spalla di destra.

In fase di c. il fondo della colecisti, in ipertono, si metterebbe a contatto con il peritoneo parietale anteriore, in una zona che riceve rami sensitivi dal frenico e dagli ultimi 6 nervi intercostali. Si verrebbe a creare uno stato irritativo peritoneale circoscritto, con conseguente stimolazione di recettori specifici e comparsa di dolore riferito al quadrante superiore destro dell'addome, alla regione scapolare ed al moncone della spalla (Magrassi, 1966).

Nella c. renale il dolore ha sede nelle regioni lombare e del fianco e sembra dipendere, almeno in parte, dalla distensione capsulare e dalla compressione del parenchima dell'organo. Le sue irradiazioni, particolarmente evidenti specie se l'ostacolo ha sede nella porzione iniziale dell'uretere, sono dovute allo stato irritativo dei neuromeri da Dix a Li, dove terminano i nervi somatici provenienti dal peritoneo parietale ed i nervi genitofemorali.

Pertanto il dolore viene proiettato sulla parete anteriore dell'addome, verso il basso, fino alle regioni inguinocrurali e inguinogenitali (testicolo o grande labbro). Se l'ostacolo ha sede nell'estremo inferiore dell'uretere, l'epicentro del dolore è in corrispondenza della regione inguinale e, da qui, si irradia in alto verso il rene (Minder, 1957).

Il paziente sotto c. è irrequieto, « nella continua ricerca di una posizione che attenui il dolore » (Thorek, 1965). Spesso accusa nausea e vomito che in un primo tempo può essere alimentare e, successivamente, mucoacquoso o biliare.

Altri fenomeni possono accompagnare la crisi dolorosa, completando il quadro clinico della c.: essi depongono per un alterato tono neurovegetativo. Si tratta, di solito, di manifestazioni che fanno pensare ad un'iperattività simpaticoadrenergica (midriasi, sudorazione, tachicardia).

Di frequente osservazione, anche se non costanti, sono i segni clinici di ipoperistaltismo intestinale o, addirittura, quadri di ileo paralitico che, in genere, hanno una durata limitata.

Nel corso della c. renale la diuresi diminuisce in maniera più o meno marcata e talvolta si arresta.

All'inizio della c. questo fenomeno è dovuto ad uno stato di vasospasmo intrarenale a livello arteriolare (anuria secretoria), che può manifestarsi per via riflessa (riflesso renorenale) anche a carico del rene sano controlaterale con il quadro dell'anuria.

In una seconda fase l'anuria è mantenuta da un ipertono pielocalicale; in queste condizioni l'urina viene prodotta dal nefrone ma trova un ostacolo insuperabile al passaggio nelle vie escretrici, a livello delle papille (Scrufari, 1948).

Nella c. non si verificano elevazioni della temperatura corporea, a meno che non subentrino complicanze di tipo flogistico.

I rilievi obiettivi sono di indiscutibile importanza, fondamentalmente per distinguere una c. da altri quadri dolorosi acuti addominali.

La *facies* del paziente denuncia una notevole sofferenza. La parete addominale è normalmente mobile, o appena ipomobile, durante gli atti del respiro; un'evidente ipomobilità è di frequente riscontro nelle c. epatiche ed è riferibile, sostanzialmente, alle ridotte escursioni diaframmatiche a scopo antalgico.

Non esiste una significativa contrattura muscolare riflessa; ciò è dimostrato dalla trattabilità dell'addome alla palpazione, specie se l'ammalato collabora e se le manovre vengono eseguite con dolcezza. Tuttavia, abbastanza frequentemente, la palpazione superficiale può evidenziare un certo grado di iperestesia cutanea.

Ogni tentativo di palpazione profonda stimola una pronta contrazione muscolare di difesa, esclusivamente nella regione corrispondente al viscere in c. È inoltre apprezzabile una spiccata dolorabilità in punti e zone circoscritte, in preciso rapporto con la sede dell'organo interessato.

Alla percussione non si rilevano reperti patologici se non, talvolta, un modesto aumento del timpanismo enterocolico.

All'ascoltazione si possono notare segni sia di ipo- che di iperperistaltismo; in tutti i casi, però, la peristalsi è presente o può essere facilmente provocata con adatte manovre.

Qualunque viscere cavo munito di parete muscolare può andare incontro ad alterazioni organicofunzionali che prima o poi determinano una sintomatologia dolorosa a tipo di c. Il quadro è però di più frequente riscontro a carico delle vie biliari extraepatiche (c. epatica o biliare) e dell'apparato urinario (c. renale o ureterale); si devono tuttavia tenere presenti anche altre molteplici possibilità: c. pancreatica, c. intestinale, c. tubarica (o salpingea), c. uterina, etc.

Diagnosi

Sulla base di un'accurata anamnesi – che tra l'altro può svelare una calcolosi già in precedenza accertata – e di un esame obiettivo locale eseguito minuziosamente, la diagnosi è, in genere, facilmente raggiungibile. Altre volte il quadro addominale non è chiaro e richiede, quindi, accertamenti di laboratorio e radiologici.

In presenza di quadri clinici dubbi, si impone la diagnosi differenziale con altre sindromi dolorose addominali acute, di interesse sia medico che chirurgico. A questo proposito si deve ricordare che anche affezioni toraciche possono determinare una sintomatologia dolorosa addominale (*angina pectoris*, infarto del miocardio, pleuropolmoniti (basilari) e che, peraltro, malattie dell'addome superiore possono simulare una patologia toracica.

Fra le lesioni chirurgiche da tenere sempre presenti nella diagnosi differenziale ricordiamo: *a*) le perforazioni, specie quelle coperte; *b*) gli strozzamenti erniari (ernie interne!); *c*) le torsioni e le invaginazioni intestinali; *d*) l'infarto intestinale; *e*) la pancreatite acuta emorragica.

Digitized by Google

Ovviamente, essendo la c. soltanto un sintomo, una volta cessato l'episodio acuto si impone l'impostazione di un programma di accertamenti che dovranno condurre alla diagnosi della lesione che è stata alla base della crisi dolorosa.

La prognosi immediata è fausta, perché, se la diagnosi è esatta, un adeguato trattamento potrà far regredire più o meno rapidamente il quadro clinico tanto drammatico.

Trattamento

Si basa fondamentalmente su provvedimenti atti a risolvere l'ipertono della muscolatura liscia del viscere interessato.

Tale azione – svolta anche dalle semplici applicazioni calde locali – è prerogativa dei farmaci spasmolitici (antispastici o antispasmodici) che possono agire fondamentalmente in due modi: *a*) direttamente, sulla cellula muscolare liscia (papaverina ed altri farmaci di sintesi); *b*) indirettamente, sulla trasmissione dell'impulso nervoso parasimpatico a livello dell'effettore (antimuscarinici naturali e di sintesi).

Quali analgesici si possono usare la morfina o sostanze affini, tenendo presente, però, che questi farmaci hanno, in genere, azione spasmogena, chiaramente documentata sull'uretere e sullo sfintere di Oddi.

Per tale motivo esiste una netta controindicazione all'uso della morfina specialmente nelle c. epatiche, anche se ad essa vengono associati preparati antispastici.

Bibliografia

Best C. H., Taylor N. B., *Le basi fisiologiche della pratica medica*, 1958, 2 ed., Vallardi, Milano.
Bonica J. J., *Il dolore*, 1959, Vallardi, Milano.
Dorpat T. L., *Mechanisms of Muscle Pain*, 1952, M. D. Thesis University of Washington.
Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology*, 1968, Saunders, Philadelphia, London.
Iggo A., *Acta Neuroveg.*, 1966, 28, 121.
Kimura C., *Acta Neuraveg.*, 1966, 28, 405.
Kinsella V. J., *The Mechanism of Abdominal Pain*, 1948, Australasian Med. Pub., Sidney.
Lewis T., *Pain*, 1942, McMillan, New York.
Lunedei A., Galletti R., *Rass. Neurol. Veg.*, 1953, 3, 10.
Magrassi F., *Trattato di fisiopatologia medica*, 1966, Universo Roma.
Minder J., *Urologia*, 1957, UTET, Torino.
Paintal A. S., *Pharmacol. Rev.*, 1960, 16, 341.
Scrufari V., *Le coliche renali di presunto origine funzionale o nervosa*, Relaz. XXI Congr. Soc. Ital. Urol., 22-23 ottobre 1948.
Sodeman W. A., Sodeman W. A. jr., *Pathologic Physiology*, 1967, Saunders, Philadelphia, London.
Thorek Ph., *Surgical Diagnosis*, 1965, 2 ed., Lippincott, Philadelphia.
Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, 1958, Sansoni, Firenze.
Wolff H. G., *Headache and Other Head Pain*, 1948, 2 ed., Oxford Univ. Press, New York.

GIAMPAOLO PIAT

COLINA

[ted., 1861, Strecker, che la derivò dal gr. *cholè* 'bile' perché l'ottenne per la prima volta da bile di porco] - F. *choline*. - I. *choline*. - T. *Cholin*. - S. *colina*.

Proprietà chimiche

La colina è un componente cellulare molto importante e di notevole interesse, presente in tutte le cellule animali e vegetali. Essa è l'idrato di 2-idrossietiltrimetilammonio, dalla seguente formula di struttura:

$$HO—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$$

Possiede uno spiccato carattere basico, in quanto base ammonica quaternaria, il che la rende paragonabile agli idrati dei metalli alcalini. La c. libera esiste infatti in soluzione acquosa in forma completamente dissociata, come l'idrossido di potassio, ed in contrasto con l'idrossido di ammonio. Pertanto, essa può saponificare i grassi, può dare con gli acidi i corrispondenti sali, che non sono igroscopici come la c. e che in soluzione acquosa hanno reazione neutra:

$$HO—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 + Cl^{\ominus}$$

La c. è deliquescente all'aria, è incolora, viscosa e solubile in acqua.

Distribuzione

La c. è diffusissima in natura. Essa si trova nelle cellule soprattutto sotto forma di fosfolipidi del gruppo delle lecitine, plasmalogeni e sfingomieline, ed inoltre è particolarmente abbondante come acetilcolina (v.). Allo stato libero è invece poco diffusa. Per le ragioni suddette la c. è particolarmente presente negli organi ad elevato contenuto fosfolipidico, come, ad es., il cervello, i tessuti nervosi in genere, il fegato, il midollo osseo. È abbondantemente presente, sempre sotto forma di lecitine, nel tuorlo d'uovo, nei legumi in genere ed in svariate piante. Come si è detto prima, essa non è molto abbondante nei tessuti allo stato libero: fanno eccezione però i tessuti nervosi e il sangue, il quale ultimo contiene ca. 0,2-2,0 mg/100 ml di c. libera.

Funzione

Poichè la c. fa parte dei fosfolipidi, si trova localizzata nelle cellule soprattutto a livello delle strutture membranose (membrane cellulari, del nucleo, dei mitocondri, del reticolo endoplasmatico, etc.), dove svolge una funzione plastica, contribuendo all'integrità e alla stabilità di dette strutture. A causa del suo carattere polare, prende contatto nella membrana con proteine della più varia struttura, fissando pertanto lo scheletro lipoproteico delle membrane.

La c. è inoltre importante negli organismi animali, in quanto costituisce una notevole fonte di gruppi metilici necessari per un'ampia serie di reazioni biologiche, ed in quanto è il precursore dell'acetilcolina, importante neurormone del sistema nervoso parasimpatico (v. ACETILCOLINA).

Da vari anni è stata riconosciuta un'associazione tra la deficienza di c. e i fenomeni d'infiltrazione grassa del fegato. L'*infiltrazione grassa del fegato* (o più semplicemente il *fegato grasso*) è caratterizzata da un forte accumulo di lipidi neutri o trigliceridi (v. LIPIDI) nel tessuto epatico, causato in genere da forme croniche infettive, come la tbc, da disturbi metabolici, come il diabete od anche il digiuno, e da avvelenamenti, come ad es. da tetracloruro di carbonio. Il *fegato grasso* può essere prodotto sperimentalmente negli animali con una dieta povera di c. o di proteine; in numerose specie animali è stata prodotta deficienza di c., e il grado di essa dipende dalle quantità di precursori presenti nella dieta, in particolare dei donatori di metili, quale la *metionina* (v. AMINOACIDI; METIONINA), necessari appunto per la sintesi della c. Essendo la metionina un aminoacido presente in molte proteine, si comprende perché una dieta povera contemporaneamente di c. e di proteine possa essere molto attiva nel produrre fegato grasso. Tale alterazione è corretta o prevenuta dall'aggiunta di c. o di lecitine nella dieta. La c. pertanto viene indicata come *agente lipotropo* (v. LIPOTROPI FATTORI), e come tali sono indicati tutti quei prodotti che possono prevenire o correggere il *fegato grasso* da deficienza di c. (metionina, inositolo, etc.). I composti, in-

Digitized by Google

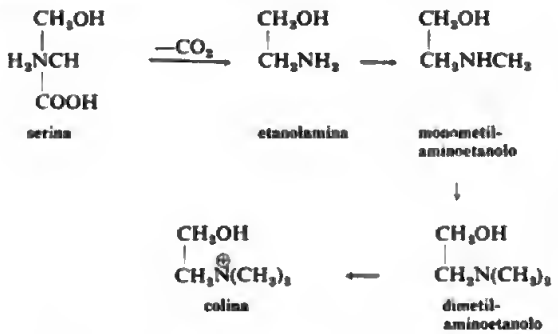
vece, che fanno divergere verso altre reazioni i gruppi metilici della metionina (ac. guanidinacetico, nicotinamide), sono detti *agenti antilipotropi*.

L'influenza della c. come agente *anti-fegato grasso* è collegata al fatto che gli acidi grassi lasciano il fegato non solo come lipoproteine, ma anche come lecitine. Se quindi l'apporto esogeno di c. è limitato o se la velocità di sintesi della lecitina epatica è rallentata per la suddetta ragione, anche la rimozione degli acidi grassi dal fegato sarà rallentata. Gli acidi grassi, in tal caso, esterificandosi col glicerolo, si accumuleranno nel tessuto epatico come lipidi neutri.

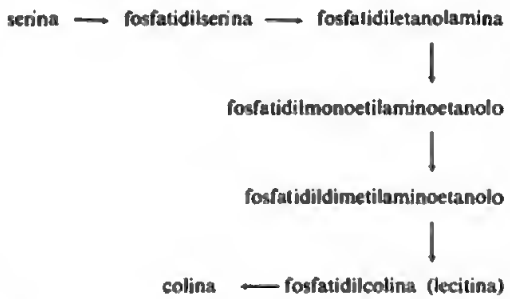
La c. è usata nelle cirrosi epatiche e nelle infiltrazioni grasse del fegato, nell'ittero grave dei neonati, nell'ipertensione arteriosa, nelle anemie associate a disordini epatici.

Metabolismo

Una deficienza vera e propria di c. non può essere prodotta negli animali che ricevano un'adeguata dieta proteica. La c. evidentemente deve formarsi nei tessuti animali da altri composti azotati. Il più importante di tali composti azotati è la *serina* (v. AMINOACIDI; SERINA). Nell'arco delle reazioni che conducono da serina a c. si ha prima una decarbossilazione della serina ad *etanolamina*, e poi metilazioni successive dell'etanolamina, con formazione di composti intermedi, quali il *monometilaminoetanolo* ed il *dimetilaminoetanolo*, secondo le seguenti reazioni:



I veri substrati delle reazioni enzimatiche ora descritte non sono però le basi azotate libere, bensì i corrispondenti *fosfolipidi*, per cui la c. si forma sì dalla serina, ma attraverso il seguente schema metabolico, che comprende appunto i fosfolipidi:



Il sistema enzimatico descritto è localizzato prevalentemente nel *reticolo endoplasmatico* delle cellule e richiede, per il suo funzionamento la presenza di ioni magnesio, ATP e metionina attiva o adenosilmetionina. Esso non è presente in tutti gli organi e manca, ad es., nel cervello e nei tessuti nervosi. Pertanto, mentre è ben nota l'origine della c. epatica (derivante appunto dalla serina circolante, per mezzo di reazioni che hanno luogo sulle molecole fosfolipidiche), non è altrettanto nota quella della c. cerebrale. Probabilmente quest'ultima è portata a livello cerebrale dal circolo ematico, direttamente dal fegato.

Il ciclo delle interconversioni delle basi azotate (serina, etanolamina, c.) e delle metilazioni è completato dalle fasi cataboliche del metabolismo della c., e cioè dalle demetilazioni. La c., infatti, che si libera come tale durante le reazioni di demolizione dei fosfolipidi (v.), può essere o ritrasformata in materiale fosfolipidico (lecitine), attraverso le reazioni di sintesi dei fosfolipidi stessi (v. LIPIDI), od ossidata e demetilata attraverso una serie di reazioni che conducono contemporaneamente da una parte a formazione di metionina (che quindi può essere, a sua volta, di nuovo riutilizzata per sintesi di c.) e dall'altra parte alla completa demetilazione con produzione finale di ac. piruvico (v. OSSIDAZIONI BIOLOGICHE).

Bibliografia

Ansell G. B., Hawthorne J. N., *Phospholipids*, 1964, Elsevier, Amsterdam.
Chapman D., *Biological Membranes*, 1968, Academic Press, New York.
Goldfine H., *Ann. Rev. Biochem.*, 1968, 37, 303.
Wakil D. J., *Lipid Metabolism*, 1970, Academic Press, New York.

GIUSEPPE PORCELLATI

COLINERGICI FARMACI

F. *médicaments cholinergiques*. - I. *cholinergic drugs*. - T. *cholinergische Heilmittel*. - S. *fármacos colinérgicos*.

Spetta l'attributo di colinergici ai farmaci idonei a riprodurre più o meno parzialmente gli effetti svolti in via fisiologica dal mediatore colinergico (acetilcolina); tale proprietà è, per alcuni dei farmaci colinergici, legata a caratteristiche strutturali che ne consentono la diretta interazione con i recettori colinergici; per altri è invece condizionata dalla specifica attività inibitrice degli enzimi colinesterasici, fisiologicamente deputati all'inattivazione dell'acetilcolina liberatasi a livello delle terminazioni nervose colinergiche. Nel primo caso si parla di f. c. ad *azione diretta*, nel secondo caso di f. c. ad *azione indiretta* o di farmaci anticolinesterasici.

Va detto che, mentre gli anticolinesterasici (in virtù della stretta analogia esistente tra le colinesterasi presenti a tutti i livelli della mediazione colinergica) provocano effetti estesi a tutta la gamma delle funzioni regolate dall'acetilcolina, i f. c. *diretti* possono rivelare affinità specifiche per determinati recettori colinergici, discriminandosi pertanto in gruppi che si qualificano in funzione dei punti d'attacco preferenziali e degli effetti che vi si correlano.

Nell'ambito dei f. c. ad *azione diretta* possono pertanto distinguersi: *a*) farmaci attivi sui recettori colinergici « muscarinici » (effettori delle fibre postgangliari parasimpatiche e delle postgangliari simpatiche destinate alle ghiandole sudorifere): si identificano con i farmaci parasimpaticomimetici; tali sono gli esteri della colina (acetilcolina, acetil-β-metilcolina, carbaminoilcolina, carbaminoil-β-metilcolina), la muscarina (v.), il furfuriltrimetilammonio, etc.; *b*) farmaci attivi sui recettori colinergici « nicotinici » (neuroni gangliari, placche motrici).

In pratica soltanto ai farmaci attivi sui recettori « muscarinici » deve riconoscersi importanza farmacoterapeutica di rilievo, tenuto conto che non si registrano sostanze esclusivamente dotate di specifica e diretta attività stimolante dei recettori colinergici gangliari e dei recettori colinergici neuromuscolari.

Digitized by Google

Una diretta stimolazione di questi recettori è svolta in effetti da alcune sostanze, quali, ad es., la nicotina (a livello gangliare) o il decametonio (a livello neuromuscolare); si tratta però di un'azione transitoria, cui fa seguito un'azione di blocco (gangliare per la nicotina, neuromuscolare per il decametonio) che, prevalendo, definisce l'aspetto farmacologico di dette sostanze qualificandole nel gruppo degli « agenti di blocco colinergico ».

Risultano invece assai più eterogenei gli effetti dei f. c. *indiretti* ad *azione anticolinesterasica* (tra i quali si annoverano l'eserina, la prostigmina, il benzpirinio, gli esteri organofosforici, etc.): essi sono infatti legati all'esaltazione dell'azione acetilcolinica contemporaneamente operata a livello *muscarinico* (cellule ghiandolari, fibrocellule muscolari lisce), *nicotinico* (neuroni gangliari, placche motrici) e, secondo quanto appare sufficientemente provato, a livello centrale, là dove ha luogo mediazione colinergica. In funzione della dose, tuttavia, può verificarsi una difasicità d'azione che condiziona un blocco successivo alla stimolazione dei recettori *nicotinici*.

Tale molteplicità di effetti rende ragione della più estesa gamma di applicazioni terapeutiche degli anticolinesterasici oltre che della maggiore complessità dei loro effetti tossici (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI; ORGANOFOSFORICI ESTERI; PARASIMPATICOMIMETICI FARMACI; ACETILCOLINA; NICOTINA).

RED.

COLINESTERASI

F. *cholinestèrase*. - S. *cholinesterase*. - T. *Cholinesterase*. S. *colinesterasa*.

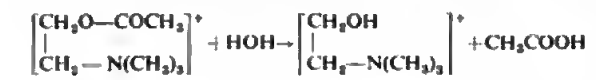
SOMMARIO

Biochimica (col. 461). - **Chimica clinica** (col. 464): *Metodi di determinazione*. - *Interpretazione dei risultati*.

Biochimica

Si indica, propriamente, con questo nome l'enzima che catalizza l'idrolisi dell'estere acetico della colina, o acetilcolina (v.); appartiene pertanto al gruppo delle idrolasi (v.), ed è, in particolare, un'*esterasi*.

La reazione da essa promossa è la seguente:



Si suppone che l'azione enzimatica si esplichi attraverso la formazione del complesso *enzima-substrato*.

Le forze di interazione tra substrato ed enzima sono state dedotte, dallo studio degli inibitori reversibili (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI). La funzione ammonica quaternaria del substrato si lega a un sottosito specifico del sito attivo, chiamato sito anionico. Il resto della molecola del substrato si lega ad un secondo sottosito, chiamato sito esterasico (probabilmente costituito dall'imidazolo dell'istidina), ove la funzione esterea può interagire con l'insieme delle funzioni proprie dell'enzima che determina la formazione del legame covalente.

L'attacco al sito anionico è dovuto ad attrazione ionica e a interazioni idrofobiche. L'attrazione ionica ha luogo tra il substrato carico positivamente ed una carica negativa singola portata da una catena laterale di un residuo di aminoacido (serina).

L'esistenza di un'enzima capace di inattivare *in vivo* l'acetilcolina fu postulata da Dale (1914) in base alla spiccata evanescenza degli effetti fisiologici esercitati da questa sostanza. Loewi e Navratil (1926) ne fornirono la dimostrazione e osservarono che questo enzima viene elettivamente inibito dalla *eserina* (v.) o fisostigmina. Stedman e coll. (1932) prepararono dal siero di cavallo un fattore che considerarono come un'esterasi specifica per l'acetilcolina. Successivamente fu riconosciuto che negli organismi animali esistono almeno due enzimi capaci di scindere l'acetilcolina, diversamente distribuiti nei tessuti e variamente rappresentati nelle diverse specie.

Attualmente, in base ai risultati di indagini numerosissime, si possono distinguere due enzimi le cui principali caratteristiche sono riassunte nella tab. I.

I. *Colinesterasi specifica*. - Sostanza di natura proteica, reperibile principalmente negli eritrociti, nel tessuto nervoso, nel timo e nei muscoli.

Una purificazione dell'enzima su larga scala fu compiuta nel 1967 da Leuzinger e Baker. Da 10 kg di tessuto si sono ottenuti 60-70 mg di materiale omogeneo. Questa preparazione ha un'attività specifica di ca. 700 moli /mg/h di acetilcolina idrolizzata ed è formata da un unico componente. È stato possibile cristallizzare la c. così purificata in cristalli esagonali. I cristalli più grandi hanno una lunghezza di 200 μ e una larghezza di 160 μ. L'enzima ha p. m. 260.000 ed è costituito da 4 subunità di peso molecolare ca. uguale, organizzate in 2 differenti catene polipeptidiche, come attesta l'analisi dei gruppi C-terminali effettuata con due differenti metodi. Ha pI tra pH 4,65 e pH 4,70. Si inattiva per dialisi e viene riattivata dall'aggiunta del dialisato; pH *optimum*: 7,5-8,0 (Alles e Hawes). Comincia ad alterarsi alla temperatura di + 56 °C e si inattiva completamente a + 70 °C.

TAB. I. TERMINOLOGIA, PROPRIETÀ ENZIMATICHE E PRESENZA NEI TESSUTI DELLE COLINESTERASI

	Colinesterasi specifica	Colinesterasi non specifica
Nome secondo la classificazione della *International Union of Biochemistry* (1964)	acetilcolinacetilidrolasi EC 3.1.1.7	acilcolinacilidrolasi EC 3.1.1.8
Sinonimi	colinesterasi vera E-colinesterasi colinesterasi I acetilcolinesterasi	pseudocolinesterasi S-colinesterasi colinesterasi II butirrilcolinesterasi colinesterasi sierica
Substrato ottimale	acetilcolina	butirrilcolina
Effetto dell'eccesso di substrato	inibizione	nessuna inibizione
Utilizzazione di acetilmetilcolina come substrato	sì	no
Utilizzazione di butirrilcolina, benzoilcolina come substrato	no	sì
Inibizione da DFP	debole	forte
Prevalente presenza nei tessuti	eritrociti, sostanza grigia dell'encefalo, terminazioni nervose	plasma, fegato, pancreas, cuore, sostanza bianca dell'encefalo.

Digitized by Google

Non ci sono veri attivatori per la c. È comunque certo che gli ioni calcio e magnesio ne aumentano l'attività fino a ca. un 20%. Per l'attività non è richiesto nessun ione metallico nè alcuno specifico anione.

Esistono numerosi inibitori dell'acetilcolinesterasi, molti dei quali sono estremamente potenti. Alcuni inibitori funzionano formando un complesso di addizione reversibile con l'enzima, altri reagendo con l'enzima in una reazione di spostamento nella quale l'enzima agisce come nucleofilo. Con il primo tipo di inibitori l'attività è sempre rapidamente ripristinata diluendo l'inibitore, cosa che si verifica raramente con il secondo tipo di inibitori. Gli inibitori del primo tipo sono chiamati *inibitori di addizione*, quelli del secondo tipo *Inibitori covalenti*.

Le amine cationiche sostituite, in genere amine quaternarie o terziarie, sono inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi.

In genere quelle amine cationiche che contengono grandi gruppi idrofobici, ad es. lo ione N-metilacridinio e N-metilisochinolinio, sono degli inibitori più potenti che non i più semplici ioni ammonio.

Come si è visto, qualsiasi ione ammonio di un certo ingombro è un buon inibitore, ma ci sono anche alcune amine ternarie o quaternarie che hanno nella molecola qualche caratteristica speciale che conferisce un'extraspecificità di legame. Appartengono a questo gruppo l'eserina, la neostigmina, l'edrofonio.

Gli inibitori covalenti agiscono come agenti *acilanti* per reazione con il sito nucleofilo enzimatico e produzione di un acil-enzima. A questo gruppo appartengono gli alchilfluorofosfati che sono tra i più potenti inibitori della c. In particolare il diisopropilfluorofosfato (DFP) che è attivo a concentrazioni di 10^{-11}. Altri derivati attivi e molto tossici sono i cosiddetti triloni (*soman*, *tabum*, *sarin*) studiati in Germania durante la II guerra mondiale come aggressivi chimici (v.).

L'atomo di fosforo di tutti questi organofosfati forma un legame covalente con l'atomo di ossigeno della serina presente nel sito attivo della c. Dopo che la c. è stata fosforilata, la stabilità del complesso dipende dai gruppi alchilici dell'organofosfato; inoltre l'enzima fosforilato può essere stabile *in vitro* ed essere molto instabile nel tessuto.

2. *Colinesterasi non specifica.* – Proteina (sieroalbumina, Sterlitz; sieroglobulina, Stedman e Stedman; mucoproteina, Bader *et al.*) presente, principalmente, nel siero di sangue, nel pancreas e nel fegato. Ha pI a pH 4,36; pH *optimum* 8,5. Idrolizza tanto alcuni esteri della colina (*acetilcolina*, *benzoilcolina*, *fenilacetilcolina*) quanto alcuni esteri del glicerolo (*tributirrina*); per quest'ultimo motivo va identificata con la *tributirrinasi* del siero. Idrolizza, inoltre, altri substrati quali, tra gli altri, l'*atropina*, la *cocaina*, la *tropacocaina* e la *procaina*. Ha in comune con la c. vera gran parte degli attivatori e degli inibitori. Tuttavia è più sensibile di quella rispetto ad alcuni inibitori; così verso il DFP (ca. 100 volte più sensibile), e verso il *dimetilcarbamato dell'idrossifenilbenziltrimetilammonio*.

La sua origine è prevalentemente epatica. Il suo ufficio è ancora oscuro: di certo non interviene nell'idrolisi fisiologica dell'acetilcolina.

Per quel che riguarda il ruolo fisiologico della c. vera esso è intimamente connesso con quello dell'acetilcolina (v.). Questa ha, com'è noto, un'importanza fondamentale nella trasmissione dell'impulso nervoso: è stata dimostrata la sua liberazione a livello delle *terminazioni parasimpatiche* delle *sinapsi neuromuscolari*, di alcune *sinapsi cerebrali* e lungo i tronchi nervosi, durante l'eccitamento, ma non è certo se qui abbia la stessa funzione che a livello sinaptico. La trasmissione dell'impulso nervoso è verosimilmente legata, lungo il neurone, non a propagazione di una sostanza (acetilcolina), ma a propagazione di una serie di eventi (*formo materiale*) in cui compare come anello intermedio l'acetilcolina.

Dove esiste la possibilità di formazione di acetilcolina si trova sempre il rispettivo enzima idrolitico, la c. vera. Questo enzima distrugge molto rapidamente l'acetilcolina impedendo che la sua azione si prolunghi nel tempo e si estenda nello spazio; ha quindi la funzione di limitare nel tempo e di localizzare l'azione dell'acetilcolina. La c. accelera enormemente la scissione dell'acetilcolina: quantità notevoli possono essere idrolizzate in tempi misurati in msec, cioè, dell'ordine di grandezza della durata del processo di eccitamento.

È stato calcolato che la placca motrice del muscolo sartorio di rana in 1 msec idrolizza $1,6 \cdot 10^9$ molecole di estere; nel cervello di mammiferi $10^{14} \div 10^{15}$ molecole di acetilcolina possono essere inattivate in 1 msec da 1 g di tessuto; nell'organo elettrico di *Torpedo* e di *Electrophorus* si ha una concentrazione tale di c. da poter idrolizzare in 1 h quantità di acetilcolina pari a 1-5 volte il peso dell'animale.

Bibliografia

Augustinsson K. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1950, suppl. 52, *bibl.*
Boyer P. D., *The Enzymes*, 3ª ed., New York, Academic Press, 1971.
Koelle G. B., *Cholinesterases and Anticholinesterase Agents*, in « Handbuch der Experimentellen Pharmakologie », Berlin, Springer Verlag, 1963.
Nachmansohn D., *J. Gen. Physiol.*, 1969, 54, 187.

VITTORIO CAPRARO

Chimica clinica

Generalità

Nella chimica e diagnostica clinica si esegue comunemente la determinazione dell'attività della c. non specifica del siero e molto meno frequentemente quella della c. specifica dei globuli rossi. La determinazione dell'attività sierica può essere richiesta come prova di funzionalità epatica (in quanto l'enzima sierico è prevalentemente sintetizzato nel fegato), come prova aspecifica in alcuni altri stati morbosi e nello *screening* di pazienti chirurgici da sottoporre ad anestesia con curarosimili. La determinazione della c. sierica e di quella dei globuli rossi costituisce un indice importante nella diagnosi degli avvelenamenti da insetticidi organofosforici, soprattutto nei lavoratori dell'agricoltura e di alcune industrie chimiche.

Metodi di determinazione

È importante ricordare che i campioni sia di siero sia di globuli rossi mantengono inalterata l'attività enzimatica per alcuni giorni, se tenuti a 4 °C.

I metodi di determinazione dell'attività enzimatica sono numerosi e differiscono sia per i principi sui quali si basano, sia per l'apparecchiatura necessaria, sia per la complessità e la durata del procedimento (da pochi minuti a più di un'ora per campione). Attualmente i metodi più usati sono quelli potenziometrici e quelli colorimetrico-spettrofotometrici, mentre il metodo manometrico di Ammon (1933), consistente nella misura della CO_2 liberata in un tampone bicarbonato dall'ac. acetico prodotto nella reazione enzimatica, ha soprattutto un valore storico.

1. *Metodi potenziometrici.* – I metodi potenziometrici utilizzano un pHmetro e si basano sulla misura dell'ac. acetico formatosi dall'acetilcolina, usata come substrato. L'ac. acetico può essere titolato con una soluzione alcalina per mantenere il pH costante (Glick, 1937; Alles e Hawes, 1940, con numerose modificazioni). Si può anche misurare la formazione dell'ac. acetico dall'abbassamento del pH nel tampone standard

Digitized by Google

(Michel, 1949, con varie modificazioni). Quest'ultimo metodo viene anche usato per la determinazione dell'acetilcolinesterasi dei globuli rossi, previa emolisi.

2. *Metodi colorimetrico-spettrofotometrici.* – I metodi colorimetrico-spettrofotometrici sono numerosi. Tra i più diffusi bisogna citare: *a*) quelli basati sulla misura dell'acetilcolina non utilizzata durante la reazione enzimatica, che si fa reagire con idrossilamina. L'ac. acetilidrossamico ottenuto forma con ioni ferrici un complesso colorato (Hestrin, 1949; de la Huerga, Yesinick e Popper, 1952; Wetstone e Bowers, 1963, con varie modificazioni); *b*) quelli basati sulla misura della tiocolina, formatasi dall'acetiltiocolina usata come substrato, che reagisce con ac. ditiobisnitrobenzoico con formazione di ac. tionitrobenzoico, la cui intensità di colore è misurata ad una lunghezza d'onda tra 400 e 420 mμ (Ellman *et al.*, 1961; Burlina, 1970). Quest'ultimo metodo è attualmente il più frequentemente usato data la sua semplicità per la determinazione della c. sierica.

Poiché le condizioni sperimentali sono diverse per ogni metodo, possono essere paragonati tra di loro solo i risultati, espressi come unità, ottenuti con lo stesso metodo. Quindi anche i valori ritenuti normali si riferiscono ad un determinato procedimento, ad es., i valori normali della c. sierica nella popolazione adulta italiana, usando il metodo di Ellman, come descritto da Burlina, sono compresi tra 1400 e 3800 U./l, con la media intorno alle 2000 U./l (1 U. = attività enzimatica capace di idrolizzare 1 μmole di acetilcolina/min).

Interpretazione dei risultati

Sembra che nei soggetti normali non ci sia correlazione tra l'attività enzimatica nei globuli rossi e quella del siero. L'attività enzimatica nei globuli rossi è molto costante in uno stesso soggetto normale, e non dipende dall'età e dal sesso. L'attività enzimatica del siero dello stesso soggetto normale è abbastanza costante a digiuno, aumenta leggermente dopo i pasti, o con l'età, ed è generalmente più alta di ca. il 20% nei maschi che nelle femmine. Una bassa attività della c. sierica è fisiologica nella seconda metà della gravidanza e nei neonati.

Diminuzione costante e di notevole entità dell'attività colinesterasica del siero, essendo l'enzima di provenienza epatica, si osserva nelle lesioni gravi ed estese dell'epatocita: si verifica quindi nelle cirrosi atrofiche scompensate, nelle metastasi carcinomatose del fegato, nelle epatiti gravi a decorso protratto. In questi casi il valore diagnostico del test deve essere considerato simile a quello di alcune prove di funzionalità epatica e può costituire quindi un valido ausilio, soprattutto per il controllo del decorso della malattia. Poiché il parenchima epatico ha notevoli capacità di riserva, l'attività colinesterasica può tuttavia essere normale nelle epatiti acute recenti ed anche croniche senza complicazioni, nell'ittero da occlusione, nelle cirrosi ipertrofiche compensate. Diminuzioni meno costanti e di modesta entità sono state trovate nelle leucemie parablastiche acute, nei portatori di neoplasie, nelle distrofie muscolari, nell'embolia polmonare, nei primi giorni dopo un infarto cardiaco, nelle condizioni di stress.

Aumenti dell'attività colinesterasica del siero, non costanti e di modesta entità, sono stati trovati nell'adiposità pronunciata, nella tireotossicosi, nel diabete grasso e nella nefrosi. Nei casi sia di diminuzione sia di aumento dell'attività colinesterasica del siero, quando le variazioni sono di modesta entità, il valore diagnostico del test è pressoché nullo, anche perché i limiti nei quali sono compresi i valori normali sono molto ampi e raramente si conosce il valore normale del soggetto prima della malattia.

Il test della c. sierica (e dei globuli rossi) costituisce invece un prezioso metodo diagnostico nei casi di avvelenamenti acuti di origine non chiara, quando ci sia il sospetto circa un'intossicazione da insetticidi organofosforici i quali inibiscono entrambi gli enzimi in modo specifico. L'attività colinesterasica del siero può diminuire fino a raggiungere valori del 20% di quella normale senza un'evidente sintomatologia clinica; in caso di intossicazioni conclamate essa può scendere a valori vicini allo 0. Una grande diminuzione dell'attività colinesterasica del siero di solito è accompagnata da una minore diminuzione della c. dei globuli rossi. In questi casi il test, chiarendo l'origine dell'avvelenamento, permette di instaurare una terapia specifica, la quale ha probabilità di successo solo se immediata.

Il controllo periodico dell'attività enzimatica del siero nei gruppi di soggetti esposti per ragioni di lavoro ai composti organofosforici nell'agricoltura e in alcune industrie, ha applicazioni pratiche in medicina preventiva, in quanto permette di diagnosticare gli avvelenamenti subdoli, prima che si manifesti la sintomatologia clinica.

Una menzione a parte spetta al problema di dover sottoporre al test della c. sierica i pazienti chirurgici che devono essere trattati nel corso dell'anestesia, a scopo miorilassante, con succinilcolina (curarosimile). La succinilcolina nei soggetti normali è abbastanza rapidamente idrolizzata dalla c. sierica, quindi la sua azione miorilassante è di breve durata. Quando invece l'attività enzimatica è bassa, una idrolisi lenta della succinilcolina può portare ad una pericolosa e prolungata apnea.

Una bassa attività dell'enzima sierico, oltre che dalle cause già esposte, può dipendere da fattori genetici. Una bassa attività della c. sierica congenita è manifestazione di un gene recessivo responsabile della presenza della variante dell'enzima atipico, caratterizzato dalla debole attività (ca. 1/6 del normale). Solo nei soggetti omozigoti rispetto a quel gene i valori della c. sierica sono molto bassi, mentre negli eterozigoti i valori possono essere intermedi tra quelli normali e quelli bassi. Nelle popolazioni bianche la percentuale di omozigoti ed eterozigoti è compresa tra 2 e 8%.

Dal punto di vista clinico l'enzima atipico può essere identificato mediante il test alla dibucaina (anestetico locale, inibitore delle c.). Infatti, mentre le normali c. vengono inibite da una determinata concentrazione di dibucaina, l'enzima atipico è molto meno sensibile. Su questo principio si basa la determinazione del cosiddetto « numero di dibucaina »: se nelle condizioni standard di determinazione della c. sierica in un secondo campione parallelo si aggiunge dibucaina, quando l'enzima è normale, l'attività in questo campione viene quasi del tutto inibita (il numero di dibucaina esprime la percentuale di inibizione dell'attività enzimatica, attorno ad 80 per i soggetti normali). Se invece nel siero è presente l'enzima atipico, nelle stesse condizioni l'inibizione da dibucaina è molto meno pronunciata (inferiore al 20%, quindi con tale numero di dibucaina) ed indica un soggetto portatore del solo enzima atipico omozigote. Nei soggetti eterozigoti il numero di dibucaina può variare da 30 a 70.

Ai fini diagnostici la determinazione contemporanea della c. sierica insieme al numero di dibucaina è importante quando c'è una diminuzione dell'attività enzimatica. Essa permette di distinguere le diminuzioni dell'attività enzimatica dovute a cause genetiche (con basso o intermedio numero di dibucaina) da quelle dovute a tutti gli altri fattori descritti, epatopatie gravi, avvelenamenti da insetticidi (con numero di dibucaina attorno ad 80).

Bibliografia

Burlina A., *Metodi di chimica clinica*, II, 1971, Piccin, Padova.
Ellman G. L., *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 88.
Karczmar A. G., ed., *Anticholinesterase Agents*, in *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, 1970, Pergamon, Oxford.
Seligson D., ed., *Standard Methods of Clinical Chemistry*, III, 1961; IV, 1963, Academic Press, New York.
Tietz N. W. ed., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1970, Saunders, Philadelphia.

HANNA MORICCA MICHALEK

Digitized by Google

COLISTINA: v. POLIMIXINE.

COLITE ULCEROSA

Sin.: colite ulcerosa criptogenetica, aspecifica o indeterminata, rettocolite emorragica; rettocolite ulceroemorragica; proctocolite idiopatica; colite tromboulcerativa. - F. *colite ulcéreuse*. - I. *ulcerative colitis*. - T. *geschwürig Kolitis*. - S. *colitis ulcerativa*.

SOMMARIO

Definizione (col. 467). - **Etiopatogenesi** (col. 467). - **Anatomia patologica** (col. 470). - **Frequenza** (col. 472). - **Sintomatologia** (col. 472). - **Diagnosi differenziale** (col. 479). - **Complicazioni** (col. 480): *Complicazioni a carico del colon*. - *Complicazioni a carico degli organi adiacenti al colon*. - *Complicazioni a distanza*. - **Decorso** (col. 482). - **Prognosi** (col. 483). - **Terapia** (col. 483): *Terapia medica*. - *Terapia chirurgica*.

Definizione

Con il termine colite ulcerosa si intende un'affezione a carattere infiammatorio e ulcerativo, a localizzazione primitiva e talora esclusiva al retto-sigma, ma passibile di estensione a tutto il colon e, eccezionalmente, anche alle ultime porzioni dell'ileo; ad etiologia non precisata, traducentesi sul piano clinico con diarrea mucosanguinolenta, crisi dolorose addominali, compromissione dello stato di nutrizione generale e della crasi ematica, che nelle forme gravi può essere particolarmente spiccata, a decorso generalmente cronico, ma con fasi di esacerbazione del quadro clinico e anatomopatologico o, più di rado, ad andamento acuto con esito rapidamente letale.

Etiopatogenesi

Il problema dell'etiopatogenesi della c. u., ad onta della ingente mole di ricerche e di osservazioni che sono state ad esso dedicate, è ancora ben lontano dall'aver trovato una soluzione definitiva.

La *genesi infettiva* della malattia, anche se tuttora oggetto di vivo interesse, non può dirsi ancora documentata. Numerosi sono gli agenti batterici che di volta in volta sono stati chiamati in causa, ma nessuno di essi si è dimostrato dotato di attitudini tali da poter essere considerato come l'agente responsabile dell'affezione. Specie in passato si è creduto di poter affermare l'identità di natura fra la c. u. e la dissenteria bacillare. Tuttora alcuni AA. ritengono che la c. u. possa essere interpretata come la sequela di un episodio acuto di dissenteria bacillare successivamente cronicizzato. Tale opinione viene ritenuta infondata dalla maggior parte degli AA, sulla base delle seguenti constatazioni: *a*) la c. u. non appare contagiosa neppure nella sua fase di maggiore acuzie; *b*) il tentativo di isolare germi appartenenti al ceppo *Shigella* è, nella maggior parte dei casi diagnosticati come c. u., indipendentemente dalla fase evolutiva e dalla gravità delle lesioni anatomocliniche, infruttuoso: ciò non può essere ovviamente spiegato solo sulla base di difficoltà tecniche legate alle caratteristiche colturali dei batteri in causa o alla esiguità del loro numero; *c*) il passaggio allo stato cronico della dissenteria bacillare appare, secondo Brown e Bargen, attualmente assai meno frequente di prima, verificandosi tale eventualità in una percentuale inferiore all'1% (v. anche: SHIGELLOSI).

Accanto ai bacilli dissenterici, numerose altre specie batteriche sono state chiamate in causa dai vari AA. Ricordiamo, oltre agli strepto-, stafilo- ed enterococchi, la *Klebsiella pneumoniae*, l'*Aerobacter aerogenes*, il *Proteus vulgaris*, lo *Pseudomonas aeruginosa*, il *Clostridium perfringens*, lo *Spherophorus*: per nessuno di tali agenti sono state comunque fornite prove sufficienti ad avallare l'ipotesi dell'origine infettiva della c. u.

Gallart-Mones e coll. hanno sostenuto infine un'*etiologia virale* basando tale ipotesi sull'isolamento di un virus dalla mucosa colica di pazienti affetti da c. u. e sulla dimostrata possibilità di riprodurre sperimentalmente la malattia nel cane e nel coniglio mediante iniezione endovenosa di colture dello stesso virus. Victor, d'altro canto, nega la riproducibilità di tali esperienze.

L'estrema varietà delle specie batteriche isolate da pazienti affetti da c. u. e di per sé una ragione sufficiente per dubitare del ruolo etiologico che da vari AA. viene attribuito ai singoli agenti infettivi di volta in volta individuati. D'altra parte, la constatazione che mediante l'impiego di sulfamidici e di antibiotici capaci di indurre una sterilizzazione o, quanto meno, una profonda modificazione della flora intestinale, non è possibile influenzare in maniera decisiva il decorso della malattia orientandolo verso la guarigione, sembra convalidare il concetto che la c. u., lungi dal riconoscere un'etiologia infettiva specifica, è essa stessa una condizione predisponente allo sviluppo di specie batteriche le più svariate, alcune presenti anche in condizioni normali, mentre altre, nelle mutate condizioni ambientali del colon, troverebbero un *pabulum* adatto per il loro impianto.

Un'*iperreattività in senso allergico* nei confronti di particolari principi alimentari è stata posta da Andresen e Rowe alla base della patogenesi della c. u. Gli allergeni più frequentemente in causa sarebbero identificabili nel latte, nella farina di grano, nelle uova, nelle patate e nei pomodori. Tali concetti sono stati successivamente ripresi da Sarles e coll. Se una componente disreattiva deve essere ammessa nella genesi della c. u., questa va però intesa in senso assai più generico di quanto inizialmente postulato da Andresen e Rowe.

La teoria allergica rivive oggi, in edizione aggiornata, nella *teoria immunologica*, anche se pure quest'ultima manca ancora di un'inequivocabile e convincente base sperimentale.

I motivi della formulazione della anzidetta teoria immunologica vanno ricercati nella possibilità di riprodurre sperimentalmente quadri anatomoclinici assimilabili alla c. u. umana mediante stimoli immunologici indirizzati elettivamente a livello del colon; nel riscontro, nel siero di questi ammalati, di autoanticorpi anticolon; nell'aumento delle cellule produttrici di immunoglobuline delle varie classi in rapporto all'infiltrazione linfoplasmacellulare (Torsoli e coll.); nella frequente associazione della c. u. con altre malattie a substrato autoimmune, come la dermatoviscerite maligna, l'artrite reumatoide, l'epatite lupoide e, non ultimo motivo, nei benefici effetti osservati con la terapia corticosteroidea e immunodepressiva. Ma si tratta, ripetiamo, di un corpo dottrinario ancora troppo frammentario e insicuro perché ad un meccanismo immunopatico, vale a dire ad un'abnorme reattività della mucosa del colon nei confronti di antigeni esogeni o endogeni, possa essere imputata la vera essenza della malattia.

Da Manson-Bahr e da Ryle è stata avanzata l'ipotesi che la c. u. possa essere ricondotta all'*escrezione* attraverso la mucosa colica di *tossine endogene* e sia pertanto assimilabile alla colite uremica e mercuriale: a ciò si obietta che sede abituale di tale eliminazione sono il cieco e il colon ascendente, mentre la c. u. è primitivamente ed essenzialmente localizzata al retto e al sigma.

Da Mackie è stato posto l'accento su una *condizione carenziale disvitaminosica* riscontrabile in un'alta percentuale (65%) di pazienti; questo A. non esita però, in accordo con la maggioranza degli studiosi, a considerare la sintomatologia ipovitaminosica come secondaria alla diminuita capacità di assorbimento della mucosa e all'ipermotilità intestinale.

A Brown si deve l'ipotesi che la c. u. possa dipendere da una *diminuzione del potere di difesa della mucosa intestinale* nei confronti di enzimi proteolitici presenti nel lume intestinale. Seguendo questo orientamento, Meyer ha valutato, nelle feci dei pazienti affetti da c. u., il contenuto di lisozima, enzima dotato di attive proprietà proteolitiche antibatteriche e antivirali, riscontrando tassi estremamente elevati durante il periodo di acuzie della malattia e pressoché normali nelle fasi di remissione. Viene supposto da Meyer e coll. e da Prudden e coll. che il lisozima intervenga nella patogenesi della c. u. in quanto capace di rimuovere lo strato di muco che normalmente protegge l'epitelio di rivestimento. In realtà Hellstrom e Fisher hanno di recente richiamato l'attenzione sulla riduzione del contenuto mucinico della mucosa nella c. u., riduzione particolarmente pronunciata nei casi con ulcerazioni diffuse a buona parte del colon. La mucosa intestinale andrebbe in tali condizioni più facilmente soggetta all'azione degli enzimi digestivi presenti

Digitized by Google

nel mezzo colico, originati dalle porzioni più alte del tubo gastroenterico o dalla stessa flora batterica.

Successivamente, Gray e coll. hanno fornito prove atte ad inficiare l'importanza patogenetica del lisozima: l'inibizione elettiva della sua produzione ottenuta con un detergente, l'aerosol OT, pur provocando una caduta rapida e persistente del tasso fecale di enzima (da 110 a 12 U. ca.) non ha minimamente agito sull'evoluzione della malattia. L'aumentato contenuto di lisozima nelle feci di pazienti affetti da c. u. rimane tuttavia, indipendentemente dal ruolo da esso svolto nella patogenesi della forma morbosa, un indice prezioso per la valutazione dello stato di attività della malattia.

Negli anni più recenti si è affermata, specie ad opera di AA. americani, una *teoria psicosomatica* della patogenesi della c. u. Per primi Murray e Sullivan, fondando le proprie convinzioni sull'analisi di vaste casistiche, hanno indicato nel temperamento ansioso e nell'immaturità emotiva dei pazienti affetti da c. u. i caratteri preminenti del terreno psichico di questi soggetti. I medesimi AA., e con essi Donich e Lindermann, ritengono possibile ricondurre l'insorgenza della forma colitica ad uno shock psichico, ad un conflitto intimo non risolto attraverso il gioco normale delle emozioni e della ragione. I tratti fondamentali della psiche dei pazienti affetti da c. u. sarebbero appunto una spiccata immaturità emotiva, intesa come incapacità di far fronte alle proprie responsabilità (in ciò mostrando un carattere opposto a quello dei pazienti affetti da ulcera gastroduodenale, generalmente aggressivi e desiderosi di responsabilità), ed una marcata tendenza alla depressione psichica, all'introversione, all'egocentrismo, alla passività e alla sottomissione. I fattori scatenanti, capaci di far leva su siffatto terreno psichico, sono non infrequentemente rappresentati da situazioni in cui si realizzano per i pazienti forme di privazione (perdita di una persona cara, situazioni conflittuali, rovesci finanziari, etc.: Daniels, Canestrari). Nella nostra casistica non sono rari i casi di c. u. nei quali l'inizio della malattia coincise in effetti con il verificarsi di profondi traumi psichici. Anche nella casistica di Torsoli e coll. stress emozionali ricorrono nell'anamnesi di una notevole percentuale di casi (20 su 49). In genere si può affermare che sul concorso di fattori stressanti nell'etiogenesi della malattia l'accordo è unanime anche se il problema etiopatogenetico della c. u. non può certo ridursi ad una mera questione di reazioni psicoemotive.

L'apporto della medicina psicosomatica alla comprensione della patogenesi della c. u. va ricercato nel riconoscimento del ruolo di un generico stato di tensione intrapsichica in quanto capace di produrre un'alterazione dell'equilibrio del sistema neurovegetativo e secondariamente, ma non necessariamente, una disfunzione del colon.

I fattori psicogeni si allacciano intimamente con quelli neurogeni caratterizzati da un ipertono del vago e dei nervi sacropelvici. L'iperattività delle fibre nervose colinergiche provoca conseguentemente un'accentuazione della peristalsi intestinale con accelerato svuotamento del contenuto dell'ileo nel crasso, dove residui alimentari non digeriti possono esplicare un'azione irritativa, nonché un aumento della secrezione di lisozima. Parimenti si ha l'insorgenza di spasmi muscolari capaci, se persistenti, di condurre ad alterazioni trofiche della mucosa con comparsa di ulcere (queste sarebbero localizzate in corrispondenza dei tratti di intestino dove più spessa è la muscolatura).

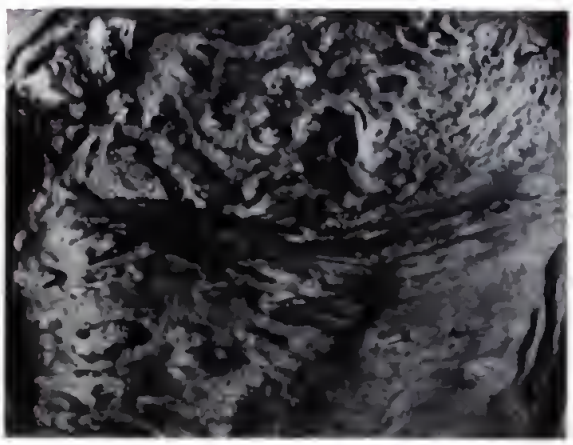


Fig. 1. C. u. iniziale. Aspetto macroscopico. Ulcere di varie dimensioni, in qualche punto tendenti alla confluenza. (*Osservazione Alessandrini*).

Fig. 2. C. u.: pezzo chirurgico. Si rileva la presenza di ulcere e polipi infiammatori con isole residue di mucosa. Le lesioni si arrestano alla flessura destra. (*II Clinica medica, Univ. di Roma*).

Infine, come per l'ulcera gastroduodenale così pure per la c. u. si è pensato a *turbe distrettuali dell'irrorazione sanguigna* a carattere ischemico, dipendenti a loro volta dagli spasmi ripetuti e prolungati della muscolatura intestinale o dall'abnorme attività del sistema vasoregolatore; come nell'ulcera, l'ischemia, attraverso il danno metabolico e la meiopragia indotta nel distretto interessato, rappresenterebbe la condizione preliminare per cui le varie *noxae* prima elencate possano esercitare i loro patologici effetti a livello di sezioni circoscritte più o meno estese della mucosa colica.

Da quanto abbiamo esposto appare chiaro come nessuna delle numerose ipotesi etiopatogenetiche della c. u. possa considerarsi veramente risolutiva, ma come, al tempo stesso, nessuna possa essere completamente rigettata. La c. u. assume la configurazione di una sindrome morbosa alla cui genesi concorrono numerosi fattori concausali, magari diversi nei singoli casi e operanti verso la produzione di uno stesso quadro anatomopatologico.

Quale che sia la teoria patogenetica per la quale si voglia propendere, un fatto rimane comunque certo, e cioè che nella c. u. vi è solo una scarsa tendenza o addirittura nessuna tendenza alla rigenerazione dell'epitelio intestinale delle regioni colpite e che in questa circostanza va ricercata l'intima essenza della malattia e dei fenomeni che la caratterizzano.

Anatomia patologica

Inizialmente le alterazioni caratteristiche della c. u. sono localizzate di preferenza nel tratto più distale dell'intestino crasso. Nel 94% dei casi, secondo Bergen e coll., e nel 70%, secondo Howard, la malattia interessa primitivamente l'ano e il retto. Queste localizzazioni rimarrebbero isolate in una percentuale che varia secondo gli AA. dal 13 (Bargen e coll.) al 30% (Kirschen), ma, nel maggior numero dei casi, il processo ulceroso si estende cranialmente a tutto il colon discendente e, talvolta, al crasso nella sua totalità. L'incidenza delle varie localizzazioni è assai varia nelle diverse statistiche, a seconda che queste siano tratte da materiale autoptico od operatorio o che la diagnosi sia stata posta solo in base all'esame clinico, radiologico o proctoscopico. In linea di massima la frequenza con cui un determinato segmento del colon viene interessato dalla malattia è tanto minore quanto più prossima all'ileo è la sua localizza-

Digitized by Google

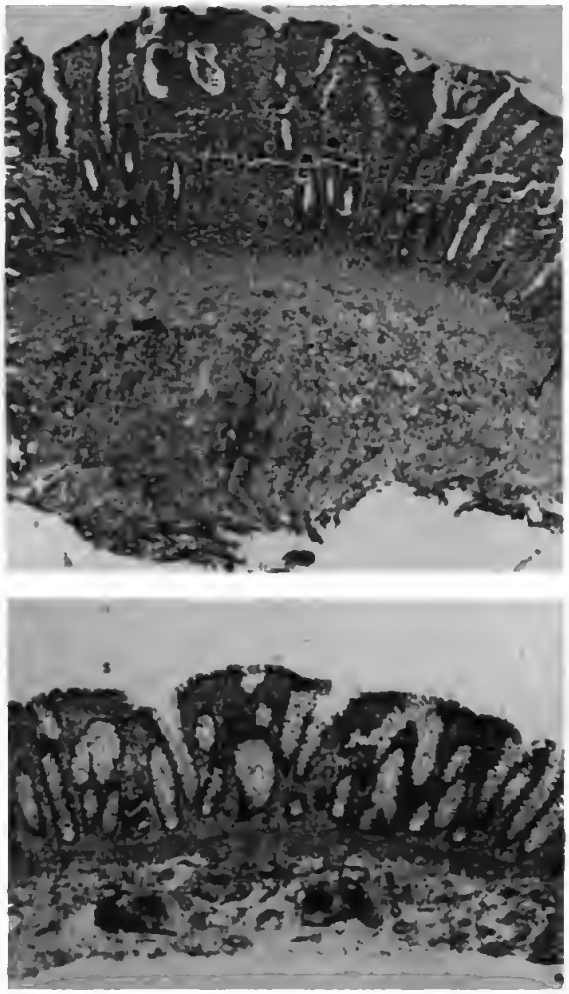


Fig. 3. *In alto*: c. u. in fase attiva: biopsia rettale (ematossilina-eosina, 40 ×). Si osserva disordine dell'architettura, deplezione mucinica dell'epitelio, ascessi criptici, congestione dei vasi e diffusa infiltrazione linfoplasmacellulare e granulocitaria della lamina propria. *In basso*: c. u. in fase di quiescenza: biopsia rettale (ematossilina-eosina, 40 ×). Non vi sono segni di infiammazione, si rileva un profondo disordine dell'architettura ghiandolare. (*Osservazione II Clinica medica, Univ. di Roma*).

zione. L'ileo è solo eccezionalmente interessato. Sono descritte forme segmentarie o regionali in cui manca in genere l'interessamento primitivo del retto e in cui il processo ulceroso tende a diffondersi, dal segmento affetto, in senso sia prossimale che distale. Più rare le forme di c. u. in cui esiste una soluzione di continuità fra le zone ammalate del colon, intervallate da altre con mucosa indenne.

Le caratteristiche macroscopiche anatomopatologiche della c. u. nella sua prima fase di sviluppo sono quelle di un comune processo infiammatorio con ispessimento della parete del colon, iperemia, edema della mucosa, ipersecrezione mucosa e comparsa di piccole soffusioni ecchimotiche. In uno stadio ancora precoce, la mucosa, che presenta un colorito violaceo, vinoso, appare costellata di ascessi miliarici del diametro di 1-2 mm, i quali erodendosi danno luogo ad ulcere delle stesse dimensioni, facilmente sanguinanti (fig. 1). A questa fase, della durata di pochi giorni o di alcune settimane, può far seguito un periodo di remissione contrassegnato anatomopatologicamente dalla detersione e dalla cicatrizzazione delle ulcere, che conferiscono alla mucosa colica un caratteristico aspetto butterato. In prosieguo di tempo, sia che subentri una riacutizzazione del processo morboso, sia che dalla prima fase si passi, senza periodi intervallari, agli stadi successivi della malattia, assieme alla nuova comparsa o all'esacerbazione dei segni specifici dell'infiammazione, si assiste alla formazione di nuove ulcere o all'estensione di quelle preesistenti. Le ulcere non presentano più l'iniziale regolarità di contorni, tendono a confluire fra loro e ad approfondarsi fino a raggiungere, non infrequentemente, la tunica muscolare e molto più di rado la sierosa peritoneale con possibilità, in tal caso, di una peritonite da perforazione; esse sono per lo più in senso longitudinale. Parallelamente all'evolvere dei processi infiammatorio-distruttivi della mucosa colica si osservano spesso, a livello delle zone non ancora interessate dal processo ulcerativo, tentativi di rimaneggiamento riparativo con fenomeni di attiva proliferazione e spesso con esito in un aspetto francamente polipoide o pseudopolipoide della mucosa (fig. 2). Nelle fasi avanzate della malattia, specie nelle forme diffuse e inveterate, possono subentrare fenomeni di retrazione cicatriziale con accorciamento e rigidità del colon e restringimento del suo lume.

Dal punto di vista istologico si osservano un'estesa infiltrazione del corion da parte di elementi mononucleati e in minor numero eosinofili e di *Mastzellen*, una marcata iperemia capillare e la presenza di piccole suffusioni ecchimotiche (fig. 3). Particolare significato si tende ad attribuire, da coloro che considerano la c. u. come una malattia da autoaggressione, all'infiltrazione plasmacellulare quale fonte di produzione di anticorpi. I capillari e le arteriole possono essere sede di trombi. Da Levin e coll. è stata descritta una frammentazione della membrana basale della mucosa del colon in entrambe le sue componenti ialina e reticolare, frammentazione che conduce al distacco dello strato epiteliale e alla formazione di microascessi nello spazio in tal modo creatosi. Levin e coll. ritengono che tale alterazione sia specifica della c. u. e dimostrabile anche in corrispondenza di lesioni cutanee e articolari che, non infrequentemente, si associano alla c. u. in maniera tale che all'A. sembra legittimo includere la c. u. nel gruppo delle malattie del collagene.

Frequenza

La c. u. colpisce con maggior frequenza individui in età compresa fra i 20 e i 40 anni. Il 3° decennio è quello in cui la malattia raggiunge l'incidenza più elevata, ma nessuna età può dirsi risparmiata, anche se l'inizio dopo i 60 anni, da una parte, e nella 1ª e 2ª infanzia, dall'altra, deve considerarsi, almeno nel nostro paese, affatto eccezionale. Sloan e coll. riferiscono che su 200 pazienti l'età media d'insorgenza fu di 29,6 anni e precisamente di 30,6 per gli uomini e 28,9 per le donne. La distribuzione fra i due sessi è approssimativamente uguale, forse con una modesta prevalenza del sesso femminile (De La Pierre). La razza ebraica appare dalle più recenti statistiche, quella maggiormente colpita. I casi di accertata familiarità sono troppo rari perché possa essere invocata una predisposizione ereditaria; essi non superano comunque il 5-10%.

Negli ultimi decenni è stato rilevato un incremento della frequenza della malattia, che deve essere considerato effettivo e non semplicemente correlato con l'affinamento dei mezzi diagnostici e con la migliore conoscenza dell'affezione.

Sintomatologia

Il quadro clinico della c. u. varia a seconda della gravità e dell'estensione delle lesioni anatomopatologiche. Accanto a forme lievi e di media entità, in cui la sintomatologia rimane contenuta entro limiti compatibili con un buono o discreto stato di conservazione dell'ammalato e in cui i fenomeni morbosi, pur ricalcando fedelmente sul piano qualitativo quelli delle forme più gravi, non raggiungono espressioni preoccupanti, altre se ne riscontrano in cui sin dall'inizio le varie componenti sintomatologiche e soprattutto la febbre, la diarrea, le perdite ema-

Digitized by Google

tiche e il decadimento dello stato di nutrizione generale appaiono particolarmente pronunciati e denunciano la severità della situazione. Una rigida classificazione delle varie forme di c. u. sulla base della gravità della fenomenologia clinica è peraltro difficile, perché anche le forme recidivanti e remittenti possono presentare durante la loro evoluzione fasi di riesacerbazione dei disturbi, durante le quali il quadro clinico, a meno che non si intervenga tempestivamente con appropriate terapie, è esattamente sovrapponibile, per periodi più o meno lunghi a seconda della risposta terapeutica, a quello delle forme più gravi.

Parimenti discutibile, dal punto di vista della classificazione, appare il criterio anatomico dell'estensione in superficie e in profondità del processo morboso, sia perché non sempre esiste un'esatta corrispondenza fra quadro clinico e quadro anatomopatologico, sia perché non di rado riesce difficile valutare con precisione, soprattutto nelle forme iniziali, la reale entità e la diffusione delle alterazioni. Comunque, sia pure con le riserve di cui sopra, è abituale distinguere, a seconda della dominante localizzazione del processo morboso, una proctite acuta ulcerosa, in cui le lesioni rimangono circoscritte al retto, e una pancolite acuta ulcerosa, in cui tutte le sezioni dell'intestino crasso appaiono più o meno gravemente interessate.

Espressioni quantitative a parte, il sintomo dominante della c. u. è rappresentato dalla *diarrea*, che ha inizio spesso senza alcun'apparente connessione con l'intervento di particolari *noxae* alimentari, più di frequente in coincidenza di violenti stress psicoaffettivi o di conflitti emozionali, e può essere d'intensità variabile a seconda della gravità della forma morbosa, essendo generalmente tanto più pronunciata quanto maggiore è l'estensione del processo ulcerativo. Le feci sono solide o poltacee o decisamente liquide, a seconda che il processo infiammatorio sia localizzato alle porzioni terminali del crasso (retto e sigma) o si estenda anche in senso prossimale. Nella prima circostanza il materiale fecale giunge già formato alla zona intestinale affetta e la sua espulsione è accompagnata e seguita dall'emissione di un liquame costituito da prodotti flogistici, muco, sangue. Il numero delle scariche varia a seconda della fase e dell'estensione del processo morboso; di poco aumentato rispetto alla norma nelle forme più circoscritte e a decorso squisitamente cronico, raggiunge e supera le 20-30 emissioni giornaliere e anche più nei casi caratterizzati da una maggiore acuzie e da una più diffusa estensione delle lesioni. Le feci sono in tal caso liquide o quasi, generalmente commiste a sangue in proporzione variabile da caso a caso; ma non sono neppure rari i casi in cui la scariche alvine sono costituite fondamentalmente da materiale ematico ora di aspetto rosso vivo ora invece più o meno brunastro, a seconda della sede di provenienza e dei fenomeni di digestione cui esso sia stato eventualmente sottoposto, tanto da potersi parlare, in questo caso, di una varietà emorragica della malattia; così come del tutto eccezionali sono i casi in cui l'enterorragia acuta, massiva, costituisce, se non il primo, sicuramente il più importante segno rivelatore dell'affezione, eventualmente con tutto il corteo di sintomi correlato alla brusca riduzione della massa sanguigna (shock emorragico). Altre volte invece è l'abbondanza di muco e di pus che conferisce alle deiezioni l'impronta più caratteristica.

Le scariche diarroiche, specie se particolarmente frequenti, si accompagnano generalmente ad un *tenesmo* penoso che costringe il paziente a continui conati di evacuazione che si risolvono il più delle volte solo nell'espulsione di piccole quantità di muco e sangue o solo di muco.

Alla genesi della diarrea concorrono numerosi fattori: da una parte l'ipersecrezione mucosa, l'essudazione, la necrosi e il sanguinamento delle zone interessate dal processo morboso; dall'altra le alterazioni morfofunzionali del colon, che per la perdita della haustratura si trasforma in un tubo rigido che si adatta passivamente, senza opporre alcuna resistenza, al passaggio del materiale fecale.

Al quadro clinico della malattia partecipa costantemente una *sintomatologia dolorosa*, continua o accessionale, ora più e ora meno consistente, insorgente specie in coincidenza con le defecazioni, ora diffusa a tutto l'addome e ora elettivamente localizzata alla fossa iliaca sinistra. Poiché difficilmente la fenomenologia dolorosa assume carattere di particolare violenza, la comparsa di una vivace reazione dolorosa in un'area circoscritta, specialmente quando concomitino i segni di difesa addominale, deve evocare il sospetto della possibilità di una minaccia di perforazione.

Quasi costantemente il decorso della c. u. è caratterizzato da *elevazioni termiche* di entità variabile, a carattere remittente o intermittente, con valori massimi intorno ai 39-40 °C, riconducibili sia al processo infiammatorio in sé sia al secondario riassorbimento di prodotti tossici dalle zone ulcerate della mucosa. La febbre può comunque mancare totalmente anche in casi a decorso rapidamente mortale.

La *frequenza del polso* risulta costantemente aumentata, spesso in modo rilevante, senza rapporto alcuno con lo stato febbrile. Si è osservato come tale sintomo sia l'ultimo a recedere anche dopo che il processo morboso è stato apparentemente dominato e le condizioni locali e generali del paziente rese soddisfacenti da un intervento di ileostomia: solo la colectomia o l'asportazione del retto si dimostrerebbero idonee a riportare alla norma la frequenza cardiaca. A parte l'aumentata frequenza, il polso appare, nelle forme gravi, piccolo, molle e ipoteso.

Precocemente, nel decorso della malattia, si assiste al rapido instaurarsi di un profondo e progressivo *decadimento della stato generale*. Secondo Kirschner e coll. e Brown e coll., un marcato calo ponderale sarebbe, in una elevata percentuale di pazienti, il sintomo più clamoroso della malattia. Esso trova la sua ragione in un'alimentazione resa necessariamente insufficiente dall'anoressia e dall'alterata funzione di assorbimento intestinale e, soprattutto, dalla rapida disidratazione cui questi pazienti vanno soggetti, soprattutto in occasione degli episodi di riacutizzazione del processo colitico.

Per la c. u. può dirsi che la fenomenologia soggettiva esaurisce il quadro clinico. Se si eccettua il rilievo di eventuali complicazioni insorgenti nel corso della malattia e di cui sarà detto in appresso, i reperti obiettivi si compendiano nei segni della *disidrataziane*, con essiccosi della cute e delle mucose, nell'apprezzamento di un'*anemia* di grado variabile in rapporto all'entità delle perdite ematiche da un lato e allo stato di disidratazione dall'altro, e di una *dolorabilità diffusa* alla palpazione dell'addome, particolarmente accentuata lungo il decorso del colon.

A parte le forme acute fulminanti ipertossiche, in cui la sintomatologia assume subito tinte drammatiche per l'entità e il numero delle scariche e per la rapida e grave compromissione dello stato generale, e in cui il processo morboso si conclude, senza tregua di sorta, nello spazio di qualche settimana o addirittura di pochi giorni, la c. u. è fondamentalmente caratterizzata dalla sua evoluzione a *poussées* con periodi di esacerbazione dei fenomeni morbosi intervallati da periodi, talora particolarmente lunghi (anni e persino decenni), di completa remissione della sintomatologia (colite cronica intermittente). Non di rado,

Digitized by Google

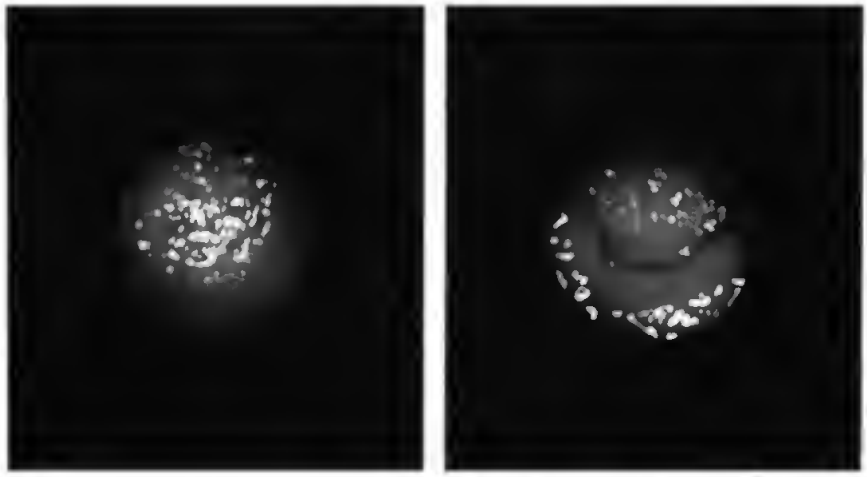


Fig. 4. Esame rettoscopico in c. u. *A sinistra*: lesioni rettali di modico grado: iperemia, edema, *red-spots*. *A destra*: lesioni rettali di grado severo: edema intenso, iperemia spiccata, estese erosioni sanguinanti. (*Osservazione II Clinica medica, Univ. di Roma*).

a indagar bene nell'anamnesi di questi pazienti, si trovano precedenti remoti di episodi unici o multipli, distanziati brevemente nel tempo, generalmente qualificati come enterocoliti da cause banali, ai quali invece la malattia si lascia etiologicamente ricollegare; così come altre volte, ad una *poussée* acuta e di particolare gravità, volta successivamente ad apparente guarigione, possono far seguito a distanza di anni, in correlazione con il verificarsi di gravi perturbamenti psicoemotivi, nuove *poussées* della malattia.

Nella nostra casistica non sono rari gli esempi di riaccensione della malattia dopo 10-20 anni di apparente completa quiescenza. Altre volte invece la malattia presenta un andamento torpido, squisitamente cronico, senza gravi episodi di riesacerbazione della fenomenologia clinica e senza sia pur brevi intervalli di completo benessere.

Dal *punto di vista strumentale* le indagini dalle quali è

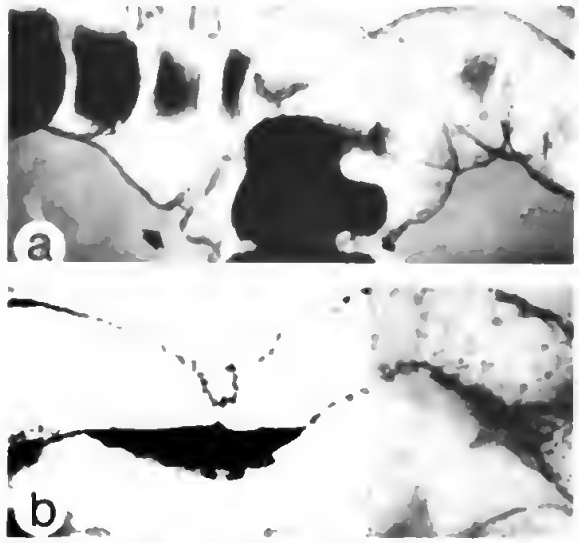


Fig. 5. C. u.: esame radiografico per clisma opaco a doppio contrasto. *a*) Ispessimento del contorno, microulcerazioni. *b*) Perdita dell'haustratura, ulcere a bottone di camicia, macule, alterazione della superficie mucosa. (*Osservazione II Clinica medica, Univ. di Roma*).

lecito attendersi i più validi sussidi alla diagnosi, e che pertanto devono godere di un'assoluta priorità, sono la *rettoscopia* e la *rettosigmoidoscopia* (v. RETTOSIGMOIDOSCOPIA). L'utilità di una visualizzazione diretta del retto e del sigma deriva dal fatto che in oltre il 90% dei casi di c. u. le alterazioni anatomiche hanno la loro localizzazione unica o prevalente in queste porzioni dell'intestino. L'esame rettoscopico permette di rilevare lo stato di congestione e di edema o di atrofia della mucosa, la presenza di chiazze ecchimotiche e di zone ulcerate o cicatriziali, l'eventuale concomitante neoproduzione di formazioni polipoidi, l'intensità dei processi ulcerativi e dei fenomeni emorragici, la rigidità o meno della parete intestinale (fig. 4). Se l'esame endoscopico sarà praticato precocemente, sarà altresì possibile seguire il decorso della malattia valutando direttamente le modificazioni del quadro anatomopatologico. All'esame rettosigmoidoscopico può essere agevolmente associato il prelievo diretto di materiale dalla zona affetta del colon per l'esame batteriologico e parassitologico.

L'*esame radiologico*, eseguito mediante clisma opaco a piccolo e grande riempimento e soprattutto mediante clisma con doppio contrasto (Cassano e Torsoli), costituisce il mezzo di accertamento più efficace di questa malattia; esso ci permette di visualizzare quelle parti del colon che non sono raggiungibili col rettosigmoidoscopio e di trarre utili indicazioni sull'estensione e sulla fase evolutiva delle lesioni. I segni radiologici più precoci della c. u. sono rappresentati dall'allargamento e dall'irregolarità delle pliche mucose per l'edema di cui sono preda, dalla riduzione delle *haustrae* (figg. 5 e 6) e dalla comparsa di immagini spicolari, espressione di piccole ulcere delle dimensioni di una capocchia di spillo, che sporgono isolate sul contorno del tubo intestinale cui conferiscono un aspetto «spinoso» o «a denti di sega». Nelle fasi più avanzate il rilievo mucoso è totalmente scomparso, non è più evidente la tipica haustratura, in maniera tale che il colon assume la configurazione di un tubo cilindrico di calibro assai ridotto rispetto alla norma, con contorni finemente irregolari (fig. 7). Le ulcere, che si sono fatte più numerose, tendono a confluire tra loro dando luogo, se viste di profilo, all'immagine radiologica di un «doppio contorno»; viste di superficie proiettano la loro ombra su quella del lume intestinale, in cui si inseriscono come macchie dotate di maggiore opacità, vale a dire come immagini di *plus*. Ove numerose ulcere tra loro confluenti si alternino con zone di mucosa indenne, si rende palese l'aspetto «a la-

Digitized by Google

Fig. 6. C. u.: perdite dell'haustratura di tutto il colon sinistro, ispessimento del contorno mucoso, microulcerazioni. (*Osservazione II Clinico medica, Univ. di Roma*).

stricato» e «a guscio di tartaruga» o «a pelle di serpente», caratterizzato appunto dall'alternarsi di aree scure con altre meno opache. Quando al processo ulcerativo si associ quello rigenerativo iperplastico con formazione di pseudopolipi, questi si rendono visibili nel radiogramma con immagini lacunari a contorno regolare, delle dimensioni variabili tra quelle di un grano di pepe e quelle di un cece (fig. 8), che, conferiscono al colon un aspetto definito «a bugno d'api». L'immagine radiologica più caratteristica della c. u. è rappresentata dalla riduzione di calibro e di lunghezza del segmento intestinale affetto: questo appare altresì anelastico, rigido, e presenta un aspetto che è stato paragonato a quello di un tubo di stufa, privo di rilievi mucosi e del disegno haustrale.

L'esame radiologico della funzionalità intestinale permette di rilevare, nelle fasi più precoci della malattia, un'ipertonia e un'iperperistalsi del colon che si traducono rispettivamente in spasmi così intensi da simulare stenosi organiche, con un'accelerazione del transito del mezzo baritato attraverso la porzione lesa dell'intestino. Negli stadi più avanzati, all'ipertonia fa seguito una marcata ipotonia intesa come fenomeno di esaurimento, e all'ipercinesi segue una diminuzione di motilità del segmento a monte della lesione con evidenti fenomeni di ristagno.

Per quel che concerne le *indagini di laboratorio*, l'esame emocromocitometrico permette di rilevare un'anemia variabile, secondaria alle ripetute perdite ematiche, che nella stragrande maggioranza dei casi è di tipo ipocromico-iposideremico, ma che talora può denunciare la tendenza all'ipercromia e alla macrocitosi in rapporto alle eventuali turbe dell'assorbimento della Vit. B_{12} e dell'ac. folico (il che può ovviamente verificarsi solo nelle forme in cui il processo morboso interessa la totalità o quasi del colon); si rileva una leucocitosi neutrofila con spostamento a sinistra della formula di Arneth e non strettamente dipendente dalla gravità delle lesioni ulcerative. Nella valutazione dei dati dell'esame emocromocitometrico bisogna peraltro tener conto della disidratazione del soggetto e della *inspissatio sanguinis* consecutiva, che potrebbe mascherare un'effettiva anemia.

La VES è generalmente aumentata, ma anche per questo test vale il principio che non è sempre possibile stabilire un parallelismo fra il grado della sua elevazione e la gravità della malattia: l'aumento della VES, al pari della leucocitosi neutrofila, è infatti essenzialmente correlabile all'impianto secondario di processi infettivi aspecifici sulle lesioni proprie della c. u.

Diminuito rispetto alla norma è il tasso delle proteine plasmatiche, con frequente inversione del quoziente proteico, come risultato di profondi deficit nutrizionali e dell'abnorme perdita di materiale proteico attraverso la mu-

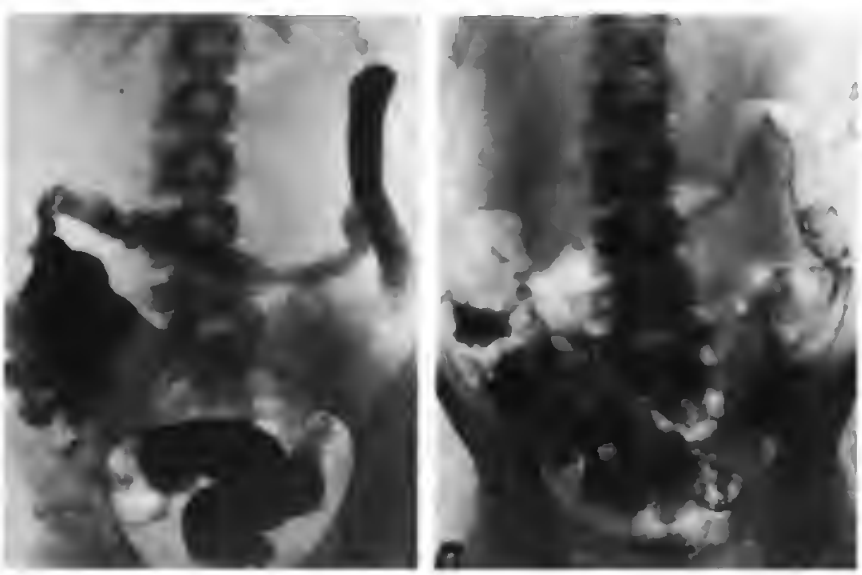


Fig. 7. C. u. *A sinistra*: esame radiografico per clisma opaco a a grande riempimento. *A destra*: esame radiografico per clisma opaco a piccolo riempimento (sono visibili fini ulcerazioni lungo il colon discendente). (*Ist. Radiol. med. Univ. di Roma*).

Digitized by Google

Fig. 8. Immagini lacunari lievemente sfrangiate del colon distale. Aspetto pseudopolipoide da c. u. in stadio avanzato. (*Osservazione Larizza*).

cosa colica. L'ipoprotidemia appare responsabile della comparsa di edemi, non infrequentemente osservati in questi pazienti.

Utile anche ai fini terapeutici è un'esatta valutazione dell'equilibrio elettrolitico particolarmente compromesso nelle forme fulminanti, onde correggere eventuali turbe riscontrate nella concentrazione plasmatica del cloro, del sodio o del potassio; soprattutto frequenti appaiono l'ipocloremia e l'ipokaliemia. Ridotto è anche il contenuto di calcio nel siero, il che comporta a lungo andare la comparsa di fenomeni osteoporotici. Nelle urine non si riscontrano che modeste deviazioni dalla norma rappresentate soprattutto da albuminuria o, laddove concomiti una compromissione epatica, urobilinuria.

È ovvio come un particolare rilievo debba essere attribuito all'esame delle feci; queste contengono notevoli quantità di muco, di pus e di sangue macroscopicamente evidente; non sono presenti in genere residui alimentari a testimoniare un'alterata secrezione dei fermenti digestivi. Notevolmente aumentato il contenuto di lisozima. Gli esami parassitologici e batteriologici devono essere eseguiti per escludere un'etiologia specifica, dissenterica o amebica, del processo colitico.

Infine sono stati di recente proposti test immunologici riservati per il momento solo ad alcuni centri altamente qualificati e sul cui reale valore non è peraltro ancora possibile formulare un giudizio definitivo, anche in rapporto con le perplessità che tuttora circondano l'ipotesi della genesi immunopatica della c. u.

Diagnosi differenziale

La c. u. deve essere anzitutto differenziata dalle numerose forme di colite che riconoscono il loro specifico agente causale in un parassita, in un processo infettivo o tossico, esogeno o endogeno.

Vale a distinguerla dalla *dissenteria bacillare* il criterio epidemiologico (la c. u. è una malattia sporadica e ciò costituisce un elemento di differenziazione rispetto al carattere epidemico con cui la dissenteria bacillare si manifesta); entro certi limiti può essere di ausilio l'esame coprologico che evidenzia per la c. u. una maggiore emissione di sangue che di secrezione purulenta, mentre l'inverso si verifica più frequentemente nella dissenteria bacillare. Il criterio determinante per la differenziazione delle due forme morbose è fornito dagli esami batteriologici, specialmente se praticati sul materiale prelevato direttamente dalla zona affetta in corso di rettosigmoidoscopia; assai più discutibile il valore dei reperti sierologici, data la possibilità che ceppi anormali di *Escherichia coli* diano un'agglutinazione per i germi del gruppo *Shigella* (v. SHIGELLOSI).

La *colite amebica* è più agevolmente differenziata dalla c. u. sulla base dell'esame rettosigmoidoscopico (che mette in evidenza le caratteristiche ulcere « a bottone di camicia »), dell'individuazione nelle deiezioni dell'*Entamoeba histolytica* e del criterio *ex adiuvantibus* derivato dall'efficacia della terapia amebicida (v. AMEBIASI).

I rilievi determinanti, nell'individuazione della *colite* di origine *virale* conseguente a *linfogranuloma venereo*, sono rappresentati dalla nozione anamnestica di processi adenitici pregressi, dal reperto eventuale di esiti cicatriziali o di condilomi e dalla presenza della tipica stenosi rettale situata distalmente alla porzione del colon sede del processo infiammatorio. In ogni caso sospetto deve essere sempre eseguita la reazione di Frei (v. LINFOGRANULOMATOSI INGUINALE SUBACUTA).

Fra le *coliti tossiche*, quella uremica è facilmente individuabile nel quadro generale dell'insufficienza renale; la colite mercuriale potrà essere diagnosticata sulla base dei dati anamnestici e della concomitante presenza dei segni dell'intossicazione (scialorrea, orletto gengivale, etc.). (v. COLITI; ENTERITI ED ENTEROCOLITI).

Talora il quadro della *poliposi intestinale* può simulare un episodio di c. u.: l'esame radiografico e soprattutto la rettosigmoidoscopia servono a differenziare con sicurezza le due forme; analoghe considerazioni valgono per il carcinoma del colon (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

Una condizione di *diverticolosi*, specie se in fase infiammatoria, può tradursi clinicamente con un quadro dominato dalla diarrea con emissione di sangue, muco e pus: la diagnosi si gioverà, anche in questo caso, dell'esame rettosigmoidoscopico e radiografico, in special modo di quest'ultimo (v. INTESTINO TENUE E CRASSO; DIVERTICULOSI).

Anche l'*ileite terminale* di Crohn può manifestarsi con diarrea mucoematica continua o intermittente; la sua differenziazione dalla c. u. sarà resa possibile, oltre che da alcune peculiarità cliniche (reperto palpatorio della fossa iliaca destra), dall'esame radiologico (v. ENTERITE REGIONALE; INTESTINO TENUE E CRASSO).

Complicazioni

Nel corso della c. u. possono intervenire numerose complicazioni direttamente o indirettamente correlate con la malattia fondamentale: alcune di notevole gravità e tali da alterare di per sé il giudizio prognostico e da richiedere la messa in opera di particolari presidi terapeutici.

Da Lindenberg le complicazioni sono state raggruppate a seconda che: *a*) interessino il colon; *b*) rappresentino il prodotto della diffusione del processo morboso agli organi adiacenti al colon; *c*) si sviluppino a carico di organi e apparati che col colon non contraggono rapporti di contiguità. Con Lindenberg considereremo separatamente tre gruppi di complicazioni.

Complicazioni a carico del colon

Tra queste un particolare rilievo merita la formazione di *polipi*, *pseudopolipi* e *carcinomi*. Gli *pseudopolipi* potrebbero anche essere considerati, più che una compli-

Digitized by Google

canza, un aspetto integrante del quadro anatomopatologico della forma morbosa, come la maggiore espressione cioè dei fenomeni di rigenerazione iperplastica indotti sulla mucosa dal processo infiammatorio. La presenza di pseudopolipi si osserva, secondo Sloan e coll., nel 12% dei casi; la loro comparsa è assai più frequente nelle forme a lungo decorso caratterizzate dall'alternarsi di episodi di acuzie con altri di parziale remissione. È ammessa la possibilità di una trasformazione adenomatosa degli pseudopolipi.

A differenza degli pseudopolipi, che riconoscono un'origine infiammatoria, i *polipi* sono di natura francamente tumorale, adenomatosa: la loro incidenza è, secondo Lahey, del 5-7%. Nel maggior numero dei casi essi sono localizzati nel retto (52-78% secondo Coffey e coll.); in parte minore sono diffusi uniformemente a tutto il colon (17% secondo Coffey e coll.).

Come viene ammessa la possibilità di una trasformazione adenomatosa degli pseudopolipi, così si ritiene che, sia gli pseudopolipi sia i polipi possano essere sede di degenerazione in *carcinoma*: Scarborough e coll. riferiscono di aver riscontrato tale eventualità ben nel 27% dei pazienti con pseudopolipi. La localizzazione preminente del carcinoma associato alla c. u. è rappresentata dal retto e dal sigma (67% dei casi secondo Shands e coll.). Si tratta in genere di adenocarcinomi dotati di elevata malignità ad inizio frequentemente multifocale (8% secondo Slecker e coll.; 33% secondo Bergen e coll.). Un lungo decorso sembra aumentare le probabilità di insorgenza del processo canceroso; raramente questo si sviluppa nei primi 6 anni di malattia; le probabilità aumentano notevolmente quando la malattia dati da più di 10 anni. Counsell e coll. hanno constatato la degenerazione maligna nel 50% dei pazienti affetti da c. u. da oltre 10 anni e solo nel 3,85% dei soggetti in cui l'affezione datava da un tempo minore.

Accanto alle formazioni neoplastiche, siano esse benigne o maligne, dobbiamo ricordare fra le complicazioni a carico del colon la possibile insorgenza di una *stenosi* secondaria al processo di riparazione cicatriziale (eventualità che si riscontra in una percentuale diversa a seconda degli AA.: 1% secondo Jones e 12% secondo Kirschner e coll.) localizzata nell'80% dei casi al retto o al sigma. Talvolta la stenosi può essere tanto pronunciata da dar luogo a veri quadri clinici di occlusione.

Ricorderemo ancora il pericolo rappresentato dall'improvviso manifestarsi di un'*emorragia occulta* massiva, più frequente nei casi a decorso rapido, fulminante, o di una *perforazione* del colon, quasi sempre mortale.

E infine non va neppure trascurata la possibilità (anche se essa riguarda esclusivamente le forme acute fulminanti ipertossiche) che si instauri rapidamente una dilatazione acuta del colon (*megacolon tossico*), dovuta precipuamente, secondo l'opinione prevalente, alla distruzione dei plessi nervosi mienterici e sottomucosi, dilatazione che può interessare tutto o una parte del colon, con preferenza in quest'ultimo caso per il discendente e la metà sinistra del trasverso, senza che concomitino segni di stenosi.

I segni del megacolon tossico sono fondamentalmente rappresentati dalla distensione meteorica e dal silenzio peristaltico delle sezioni colpite, mentre la sintomatologia dolorosa, ove presente, non raggiunge mai gravi parossismi.

Oltre che dalla sintomatologia addominale il quadro clinico del megacolon tossico è dominato dalla precoce e grave compromissione delle condizioni generali; dallo stato di intensa disidratazione dei tessuti e fenomeni collegati in rapporto sia al numero e all'entità delle scariche alvine sia al vomito che spesse volte vi si osserva; dal rapido elevarsi della temperatura; dalla caduta della pressione arteriosa; dall'obnubilamento del sensorio, etc. Ove non rapidamente emendabile con opportuni e tempestivi interventi medici e chirurgici, l'esito di questa complicazione è inesorabilmente infausto.

Complicazioni a carico degli organi adiacenti al colon

Con notevole frequenza si assiste all'insorgenza di complicazioni perineali e perirettali rappresentate da ascessi perirettali (nel 6% dei casi secondo Willard e coll. e nel 40% secondo Streicher) o perisigmoidei, da fistole anali, rettovescicali o rettovaginali (nel 4,5% dei casi secondo Willard e coll.; nel 12,5% secondo Hurst) e peritoniti da perforazione.

Complicazioni a distanza

Complicazioni *cutanee* vengono riscontrate in una percentuale che va, secondo gli AA., dal 2 al 12% dei casi. Esse sono assai varie comprendendo ulcerazioni torpide, ascessi, eczemi, eritema nodoso, etc. Il loro corso appare parellelo a quello della malattia fondamentale.

Fra le *mucose* prevalentemente interessate è da porsi quella del cavo orale, sede di frequenti stomatiti (3-4%) riconducibili anch'esse a deficit nutrizionali.

Complicazioni *artritiche* interverrebbero nello 0,9% dei casi secondo Moltke e nell'8% secondo Jankelson e coll.; esse sono da alcuni interpretate nel quadro di una generica patogenesi allergica della c. u.

Una *epatosplenomegalia* è stata riscontrata nell'1-2% dei casi. Assai più frequente il rilievo dei segni laboratoristici peculiari del cointeressamento epatico particolarmente frequenti e gravi nelle forme a decorso fulminante. Il diminuito apporto di alimenti e l'alterata funzione gastrointestinale sarebbero responsabili del danno anatomico e funzionale del fegato.

L'associazione alla c. u. di *nefrite* e di *pielonefrite* acuta è un'evenienza di non eccezionale registrazione.

Le complicazioni più frequenti a carico dell'*apparato cardiovascolare* sono rappresentate dall'insorgenza di flebiti e di fenomeni tromboembolici, specialmente a livello polmonare; talvolta si assiste alla comparsa di endocarditi, pericarditi e miocarditi.

A carico del *sistema nervoso* non è infrequente il riscontro di forme nevritiche imputabili alle carenze vitaminiche (specialmente del complesso B).

Decorso

Come è stato già ricordato, le modalità di inizio e di decorso della malattia sono varie. Si è calcolato che la c. u. esordisce in maniera acuta nel 23% dei casi secondo Moltke, mentre Hardy e coll. ritengono che tale percentuale debba essere innalzata fino al 74%. La discrepanza tra i dati desunti dalle varie statistiche è facilmente comprensibile sulla base della selezione che, già al momento del ricovero ospedaliero, viene fatta fra gli ammalati bisognosi di cure mediche e quelli che richiedono cure chirurgiche.

Indipendentemente dalle modalità d'insorgenza, il decorso successivo della c. u. non è generalmente prevedibile: Paulson calcola che nel 5-10% dei casi la c. u. insorta acutamente presenti un decorso rapido, fulminante, conducendo all'*exitus* col quadro di una tossiemia o di una sepsi o di una complicazione a carico del colon (perforazione o enterorragia). Più frequentemente però alla prima fase di acuzie fa seguito una parziale remissione del quadro clinico con passaggio nella forma cronica: quest'ultima può d'altro canto essere la modalità con cui la malattia si manifesta fin dal suo esordio.

Digitized by Google

In ogni fase è possibile il verificarsi di una acutizzazione del processo infiammatorio e ulcerativo, che conferisce caratteri di subitanea gravità ad un quadro fino a quel momento decorso in forma mite.

Prognosi

A parte le forme acute fulminanti, che si concludono quasi sempre, ed entro un lasso ristretto di tempo, con la morte del paziente, la prognosi della c. u. è sempre necessariamente riservata. Infatti è assai raro che si assista ad una guarigione completa clinica e anatomica del processo morboso: ciò si verifica, e tutt'altro che costantemente, nelle forme ad esclusiva localizzazione rettale. Nel maggior numero dei casi, sia spontaneamente che sotto l'influenza della terapia, si assiste a remissioni di durata anche lunga, cui non corrisponde però un'analoga regressione delle manifestazioni anatomopatologiche e a cui fan seguito, a distanza di tempo, episodi di riacutizzazione.

La difficoltà di stabilire un giudizio prognostico esatto risiede nel fatto che il decorso della malattia è di per sé imprevedibile, potendo verificarsi in maniera pressoché improvvisa la trasformazione di una forma mite e ad andamento cronico in una fulminante e ad esito letale, e al contrario aversi, in casi giudicati pressochè irrecuperabili, la graduale attenuazione della sintomatologia clinica sino alla totale remissione. Ciò rende ovviamente aleatorio, per lo meno in molti casi, stabilire una stretta e rigida correlazione fra estensione e gravità delle lesioni anatomopatologiche ed evoluzione della malattia.

Non vi è dubbio che la presenza di complicazioni, a carico sia del colon e delle strutture viciniori sia di altri organi e apparati, tende ad aggravare il prognostico. Particolarmente severa è la prognosi in caso di megacolon tossico. Questa è anche condizionata dalla tendenza all'estensione che il processo infiammatorio e ulcerativo presenta verso i tratti contigui del colon primitivamente indenni e, ovviamente, dalla gravità del processo ulcerativo in atto.

Per quanto concerne l'età può dirsi, in linea generale, che la malattia si presenta in forma tanto più mite quanto più anziano è il paziente. Si può altresì rilevare che la frequenza della mortalità è minore nelle forme di più antica insorgenza.

Terapia

L'ignoranza dell'agente etiologico della c. u. rende impossibile l'attuazione di un indirizzo terapeutico specifico volto a debellare elettivamente la causa della malattia. I vari metodi fino ad oggi proposti riflettono il pensiero dei singoli studiosi intorno alla discussa etiopatogenesi della malattia e tutti o quasi tutti vantano al loro attivo, in una buona percentuale di casi, risultati soddisfacenti per quanto concerne la possibilità di mitigare il decorso delle forme acute della malattia, di prolungarne i periodi di remissione e di influire in senso benefico sulle condizioni dei pazienti migliorandone lo stato di nutrizione.

La difficoltà di discernere fra tutti i principi terapeutici adottati quelli forniti di maggiore efficacia è anche accresciuta dal particolare decorso della c. u., che vede alternarsi episodi di acuzie ad altri di remissione anche al di fuori di ogni trattamento terapeutico. I migliori risultati sono comunque ottenuti, anche secondo la nostra personale esperienza, con l'applicazione nello stesso soggetto di indirizzi terapeutici combinati, non trascurando neppure quei rimedi puramente sintomatici che di volta in volta possano rendersi necessari. Non infrequentemente si rende indispensabile anche la stretta collaborazione dell'internista e del chirurgo e ciò specialmente nei casi che resistono alle abituali terapie mediche o in cui non sia possibile, per molteplici ragioni di ordine sociale, professionale, etc., mettere in opera le prescrizioni dietetiche e medicamentose. Descriveremo partitamente i sussidi offertici dall'indirizzo medico e chirurgico di terapia.

Terapia medica

1. *Norme generali e psicologiche.* – Il riposo a letto è strettamente necessario finchè persistono segni di acuzie del processo infiammatorio e ulcerativo del colon: ciò allo scopo di evitare l'aumento della motilità intestinale, che sempre si accompagna all'attività fisica, e di ridurre al minimo le necessità energetiche.

Complemento indispensabile di ogni indirizzo terapeutico è l'impiego di sedativi del S.N.C. in forma di tranquillanti, barbiturici e idrato di cloralio. Sconsigliabili la morfina e gli oppiacei in genere, sia per il lungo decorso della malattia che condurrebbe inevitabilmente a fenomeni di assuefazione, sia per il pericolo che la scomparsa di una fenomenologia dolorosa possa nascondere l'insorgenza di una complicazione intraddominale.

Di grande ausilio è senza dubbio anche la psicoterapia, specie nelle forme croniche e a decorso protratto. La sua applicazione è fondata sul principio precedentemente accennato che alla patogenesi della c. u. non siano estranei conflitti emotivi sviluppatisi sulla base di una personalità non sufficientemente matura per affrontare correttamente, sul piano logico e con reazioni emotive adeguate, i problemi individuali, familiari e sociali propri della vita di ognuno. Compito dell'internista e dello psichiatra è appunto quello di cercare di correggere l'immaturità emotiva dei pazienti aiutandoli in un lento e graduale processo di riadattamento.

2. *Norme dietetiche.* – La dieta dei pazienti affetti da c. u. deve essere soggetta ad alcune restrizioni di grado variabile a seconda della fase raggiunta dalla malattia quando è sottoposta all'osservazione del medico. Anche a prescindere dai rari casi in cui uno stato di allergia verso particolari alimenti (latte) può essere correlato con l'insorgenza della malattia, è indubbio che un adeguato regime dietetico, che tenga conto delle necessità energetiche dei pazienti e al tempo stesso ne rispetti la condizione colitica, è di indubbia utilità. La dieta deve essere composta di sostanze facilmente e interamente digeribili dal tenue per ridurre al minimo le scorie e, conseguentemente, l'attività del colon; deve essere ricca di calorie e fornire un apporto di protidi sufficiente a rendere positivo il bilancio azotato. Deve essere evitata l'assunzione di cibi eccessivamente caldi e tutti quelli che possono esercitare sul colon una stimolazione chimica o meccanica (spezie, cibi piccanti, fritti, legumi, etc.). Nelle forme osservate durante la fase di acuzie è buona norma ridurre al minimo l'introduzione di cibi, attuando per un breve periodo una dieta rigorosamente idrica e provvedendo alla somministrazione per via parenterale dei principi nutritivi fondamentali. Paulson anzi consiglia, in queste circostanze, di evitare perfino la semplice assunzione di acqua: un sufficiente apporto di calorie e un adeguato rifornimento idrico possono in effetti essere raggiunti introducendo giornalmente per fleboclisi una soluzione così composta: 2 l di acqua contenenti 125 g di glicoso, 3 g di cloruro di sodio e 0,5 g di cloruro di calcio, cui si aggiunge ancora 1 l di un idrolisato proteico al 10%.

Molto opportuna, specie nelle forme gravi e a decorso protratto, è l'integrazione della dieta con preparati polivitaminici, specie a base di Vit. A e complesso B.

3. *Trattamento chemioterapico e antibiotico.* – L'impiego dei chemioterapici e degli antibiotici si fonda sul concetto

Digitized by Google

che alla genesi della malattia partecipi come fattore etiologico specifico o semplicemente concomitante un agente infettivo intestinale. L'efficacia di questo metodo terapeutico viene messa in dubbio dalla scarsa corrispondenza osservata fra decorso clinico e modificazioni della flora batterica intestinale indotta da questi farmaci. È stato inoltre osservato che la percentuale dei risultati positivi ottenuti con la somministrazione di sulfamidici e di antibiotici non differisce da quella riscontrata in pazienti sottoposti ad altri trattamenti. Inoltre le modificazioni quantitative e qualitative della flora batterica intestinale sono solo temporanee, sviluppandosi nel volgere di 1-2 mesi una spiccata resistenza agli agenti chemioterapici (Dearing e coll.; Marshall e coll.).

Tutti i sulfamidici a scarso assorbimento intestinale sono stati sperimentati man mano che ne è avvenuta l'introduzione in terapia. Ricordiamo in particolare lo ftalilsulfatiazolo, il succinilsulfatiazolo e la salicilazosulfapiridina (N.R.: Sulfasalazina; Azulfidina). Quest'ultima risulta dall'unione in una stessa molecola dell'ac. aminosalicilico e della sulfapiridina: la sua introduzione ad opera di Nanna-Svartz appare giustificata dalle analogie che si vogliono vedere tra c. u. e reumatismo poliarticolare, intesi entrambi come espressioni di una collagenopatia. La salicilazosulfapiridina si scinde lentamente, dopo il suo assorbimento nei tessuti, in ac. aminosalicilico e sulfapiridina, per cui la sua azione è il risultato combinato degli effetti di questi due medicamenti. La dose consigliata è di 4-6 g giornalieri suddivisi in dosi refratte di 1 g.

Secondo recenti vedute questa sostanza agirebbe almeno in parte come antimetabolita, forse bloccando o attenuando la citotossicità dei linfociti, come starebbero a dimostrare alcuni esperimenti condotti con linfociti umani stimolati con fitoemoagglutinine.

Se si prescinde dalle forme acute fulminanti e da quelle croniche inveterate con gravi irreversibili alterazioni del colon, gli effetti sono in genere favorevoli. Con il progredire della terapia si riduce gradualmente il numero delle scariche, diminuisce sino quasi a scomparire il sangue nelle feci, si abbassa sino a normalizzarsi la temperatura febbrile, tende a riportarsi alla norma il numero dei globuli bianchi, mentre anche la VES, prima abnormemente elevata, risulta contenuta entro valori meno pronunciati.

Buoni risultati sono stati da noi ottenuti con un nuovo chemioterapico di sintesi, il 5,6-chinone-4,7-fenantrolina (Entobex®), somministrato da solo o in associazione ad antispastici ad azione ganglioplegica per via sia orale che rettale mediante clismi.

Tra gli antibiotici, la maggiore efficacia è stata attribuita al cloramfenicolo e alle tetracicline. I risultati ottenuti con i diversi tipi di chemioterapici e di antibiotici si equivalgono sostanzialmente: accanto a una buona percentuale di esiti favorevoli, che oscilla in genere fra il 50 e il 60%, si pone in rilievo, in ogni caso, la mancanza di una risposta immediata al trattamento e la assai frequente comparsa di recidive. Non è altresì da sottovalutare, in corso di terapia sulfamidica o antibiotica, la possibile insorgenza di fenomeni carenziali disvitaminosici cui questi ammalati sono già di per sé predisposti.

4. *Fattori antilisozimici.* – Fra questi vanno annoverati l'esadecilsolfato, l'aerosol OT e il paranitrosulfatiazolo. Buoni risultati sono stati registrati da Meyer e Prudden con dosi di esadecilsolfato variabili da 500 a 600 mg ogni 4 h. Con l'aerosol OT, assai efficace nel diminuire la concentrazione fecale di lisozima, Reifenstein e coll. non hanno invece ottenuto risultati clinici apprezzabili. A ciò si deve se gli AA. suddetti pongono in dubbio l'importanza del lisozima nella patogenesi della c. u.

5. *Trattamento locale mediante clismi.* – Sia i fattori antilisozimici (e in particolare il paranitrosulfatiazolo) sia alcuni agenti chemioterapici e disinfettanti sono stati impiegati per questa via. Poiché il processo infiammatorio interessa in profondità la parete intestinale, si ritiene che l'impiego dei clismi curativi possa sortire una qualche utilità solo in virtù della loro azione detergente sulla mucosa. L'uso dei clismi è ovviamente controindicato nelle forme caratterizzate da una maggiore acuzie e ogni qualvolta si sospetti la possibile insorgenza di complicazioni intraddominali.

6. *ACTH, cortisone, prednisone e derivati.* – Molte speranze ha suscitato l'introduzione dell'ACTH, del cortisone e dei suoi derivati prednisonici nella terapia della c. u. Il loro impiego appare giustificato dall'ipotesi patogenetica che pone alla base dell'affezione uno stato di disreattività in senso iperergico della mucosa intestinale. Ciò sembrerebbe convalidato dalla non rara associazione di complicazioni artritiche e cutanee, queste ultime a carattere di eritema nodoso. Le maggiori indicazioni alla ormonoterapia sono date dalle forme acute e da quelle in cui la componente infiammatoria prevale su quella ulcerativa. Non si ritiene invece necessario l'impiego dell'ACTH e di cortisonici nelle forme relativamente miti con esclusiva localizzazione al retto-sigma: i risultati positivi non sono infatti qui molto più numerosi di quelli osservati con altre e più generiche forme di terapia.

L'ACTH (v.) può essere somministrato per via intramuscolare alla dose di 100 mg *pro die* (25 mg ogni 6 h) o endovenosa (specialmente nelle forme acutissime, fulminanti) alla dose quotidiana di 40-50 mg per fleboclisi lenta; in ogni ciclo è consigliabile non superare la dose complessiva di 3 g. Particolarmente usata in questi ultimi tempi è una corticotropina sintetica contenente i primi 24 aminoacidi dei 39 che costituiscono la molecola dell'ACTH naturale (Synachten®).

Il cortisone è stato inizialmente impiegato alla dose di attacco di 300-400 mg ridotta gradualmente a 100 mg: esso è oggi completamente sostituito dal prednisone, dal prednisolone e dai successivi derivati (triamcinolone; desametazone) che hanno il vantaggio di poter essere somministrati a dosi di gran lunga inferiori e di essere sprovvisti della più gran parte delle azioni accessorie del cortisone. Costante è l'azione benefica di questa terapia sullo stato generale dei pazienti, con aumento dell'appetito e del peso corporeo. Generalmente è dato riscontrare un notevole e rapido miglioramento della fenomenologia diarroica con riduzione delle scariche e del loro contenuto ematico. All'esame rettosigmoidoscopico si constata la notevole attenuazione della flogosi e dell'essudazione, mentre i processi ulcerativi sono solo assai più tardivamente influenzati. L'eliminazione fecale di lisozima viene ad essere notevolmente ridotta.

L'ormonoterapia corticosurrenale produce come è noto un'attivazione del catabolismo proteico che si traduce in un incremento dell'eliminazione urinaria di azoto. Questa viene compensata dall'aumento del senso dell'appetito e dal conseguente miglioramento dell'alimentazione; è però consigliabile, al fine di rendere positivo il bilancio azotato, associare alla terapia cortisonica la somministrazione di testosterone o di suoi derivati dotati di analoga azione anabolizzante.

Ad onta dei risultati più o meno marcati ma sempre evidenti ottenuti con la terapia corticosteroidea, questa non conduce che eccezionalmente alla guarigione definitiva della malattia, ma solo a remissioni di variabile durata. L'utilità del suo impiego si manifesta specialmente nelle forme acute, che, tempestivamente trattate, possono

Digitized by Google

vedere radicalmente mutata la loro prognosi e avviato il decorso verso la cronicizzazione. Ma è ovvio che, soprattutto nelle forme acute, la terapia corticosteroidea trovi la sua naturale limitazione nel pericolo di perforazioni, che già spontaneamente, anche se eccezionalmente osservabili, trovano nel trattamento corticosteroideo, specie se a lungo protratto, un fattore favorente se non determinante. E tale pericolo non va in alcun modo sottovalutato.

7. *Nuove forme terapeutiche.* – In questi ultimi anni si è andato progressivamente affermando un altro indirizzo di cura che, partendo dal concetto della c. u. quale malattia a sfondo immunopatico, sfrutta le *proprietà immunodepressive* di una lunga serie di sostanze che trovano abituale impiego nella *terapia antiblastica.* In questo senso anche i benefici effetti che, come è stato detto, possono essere registrati in non pochi casi con il trattamento corticosteroideo o corticotropinico, dovrebbero almeno in parte essere imputati alle proprietà immunodepressive insite nel cortisone e suoi derivati.

Fra le sostanze dotate di attitudini immunodepressive che hanno trovato impiego nella terapia della c. u. si trovano rappresentati sia alcuni citostatici come la ciclofosfamide e il trietileniminobenzochinone (Trenimon®), sia degli antimetaboliti come la 6-mercaptopurina e l'azatioprina, risultante quest'ultima dalla coniugazione di una molecola di 6-mercaptopurina con un gruppo imidazolico.

I composti sopra ricordati sono quelli più frequentemente usati nella pratica clinica; ma fra essi la preferenza viene oggi generalmente accordata all'azatioprina (v.), con la quale sono stati segnalati con dosaggi relativamente bassi (2-3 mg per kg di peso corporeo), specie nelle forme di media gravità e nelle fasi di riacutizzazione delle forme croniche, risultati particolarmente favorevoli per quel che concerne sia la costanza che l'entità degli effetti indotti nonchè la frequenza delle recidive (Bowen e coll.; Bean; Eisenbeth e Oberling; Torsoli e coll.).

Secondo Eisenbeth e Oberling vi sarebbe una stretta correlazione fra caduta dei linfociti conseguente al trattamento immunodepressivo e miglioramento clinico; nel senso che l'induzione della linfopenia rappresenterebbe il presupposto indispensabile perchè la terapia si riveli veramente efficace.

Ma anche con la cicloforfamide alla dose abituale di 200 mg *pro die* per via endovenosa (per un totale di 4-6 g) si possono conseguire risultati sovrapponibili a quelli prima ricordati per l'azatioprina. Tuttavia l'opinione oggi prevalente è che la terapia della c. u. non debba esaurirsi nell'impiego isolato dell'uno o dell'altro indirizzo di cura e che i risultati migliori si possano ottenere con l'opportuna combinazione e integrazione di due o più metodi di cura quale che sia il preciso meccanismo attraverso il quale agiscano i farmaci che li rappresentano. Così ad es. particolarmente efficace si è dimostrata, fatta eccezione per le forme acute fulminanti, l'associazione prednisone + sulfasalazina o azatioprina + prednisone o azatioprina + sulfasalazina, o azatioprina + prednisone + sulfasalazina.

8. *Opoterapia.* – Sono stati sperimentati anche estratti di mucosa gastrica (Erlich) e intestinale (Gill) nel tentativo di fornire ai pazienti colitici un ipotetico principio, di cui essi sarebbero carenti, capace di svolgere un'azione antiproteolitica, e di antagonizzare quindi l'azione peptica dei fermenti giunti al colon in virtù di un'accelerata peristalsi. Ma i risultati sono ben lungi dall'essere costanti o solo apprezzabili.

Terapia chirurgica

La mancanza di una terapia etiologica specifica rende necessario in un certo numero di casi il ricorso all'opera del chirurgo. Le indicazioni per l'intervento devono però essere accuratamente vagliate, per le gravi conseguenze di ordine psicologico e sociale che potrebbero derivarne ai pazienti.

Indicazioni assolute per l'intervento sono rappresentate dalle complicazioni che insorgono a carico del colon e delle strutture viciniori. Esse sono:

a) La *stenosi* con ostruzione che si manifesta col quadro dell'ileo occlusivo.

b) Lo sviluppo di *pseudopolipi, polipi* o di una *degenerazione maligna*; l'intervento di colectomia è invero indicato anche nei casi ove si osservi la semplice comparsa di polipi o pseudopolipi, giacché a tali formazioni si attribuisce il carattere di lesioni precancerose. È qui da notare che l'instaurarsi di una degenerazione maligna, indipendentemente dalla presenza o meno delle formazioni polipoidi, può essere di difficile diagnosi presentandosi clinicamente come un'esacerbazione dell'abituale sintomatologia colitica. Tenendo conto che le possibilità di sviluppo di un carcinoma aumentano considerevolmente dopo i primi 10 anni di malattia, da alcuni AA. viene consigliato di procedere direttamente all'intervento qualora dopo questo periodo sussista ancora il processo infiammatorio e ulcerativo.

c) La formazione di *ascessi perirettali* e di *fistole anali*: si procederà qui all'ileostomia oltre che al drenaggio locale delle raccolte purulente.

d) L'acutizzazione del quadro clinico o il carattere di estrema acuzie presentato da questo fin dall'inizio con comparsa di *enterarragie* gravi, dei segni imminenti della *perforazione* intraddominale o di un quadro grave di tossiemia. A questo proposito Paulson raccomanda di seguire accuratamente il decorso della malattia nelle forme più miti per evidenziare in tempo utile la transizione del quadro clinico alle forme fulminanti. Le prime manifestazioni consistono frequentemente nell'innalzamento della temperatura (fino a 39 °C e oltre), della frequenza del polso (fino a 120 e oltre) nella comparsa di una leucocitosi neutrofila e di sintomi tossiemici, e nell'esacerbazione del dolore addominale, che assume talvolta una localizzazione precisa.

e) Malattia grave e persistente che non risulta sensibilmente influenzata dalle cure mediche: l'intervento è qui indicato, oltre che per prevenire le eventuali complicazioni locali e generali, rese possibili dal decadimento delle condizioni del paziente (calo progressivo ponderale, anemia secondaria a ripetute enterorragie, febbre persistente con aumento della frequenza del polso, etc.), anche per ovviare allo stato di permanente inabilità derivata dall'affezione stessa.

Fra le forme particolarmente resistenti alla terapia medica e che pertanto possono imporre la necessità di un intervento vanno annoverate le coliti segmentarie in cui il processo tenda ad estendersi progressivamente in senso prossimale e distale ad onta della terapia instaurata. Anche nelle forme ad iniziale localizzazione rettale, un criterio per stabilire l'indicazione all'intervento è rappresentato dalla tendenza, evidente fin dai primi periodi di malattia, all'estensione del processo infiammatorio e ulcerativo alle porzioni prossimali del colon.

I vari tipi di intervento che vengono attuati nella c. u. si propongono come fine di eliminare radicalmente la causa della malattia con l'asportazione del colon ed eventualmente del retto o, quanto meno, di porre in stato di completo riposo il colon stesso, derivando all'esterno il contenuto intestinale attraverso un'ileostomia.

1. *Ileostomia.* – Questa consiste nella creazione di un ano ileale generalmente situato nella metà destra dell'ad-

Digitized by Google

dome al di sotto dell'ombelico. I risultati dell'intervento sono talvolta così brillanti da indurre a parlare di vera e propria guarigione; altre volte il beneficio, se pur presente, è modesto, e talvolta infine l'affezione del colon segue indisturbata il suo corso senza dar segno di alcun miglioramento. Nei casi in cui all'ileostomia faccia seguito la guarigione clinica del paziente è possibile, a distanza di ca. 1 anno dalla prima operazione, ristabilire con buone probabilità di successo la continuità dell'intestino, se gli esami rettosigmoidoscopici danno esito negativo e se la radiografia del colon non dimostra una riduzione rilevante della lunghezza dello stesso o l'eventuale formazione di stenosi o di neoplasie. La perfezione raggiunta in questi ultimi anni dalla tecnica operatoria rende questo intervento assai più agevole e meno gravido di conseguenze che in passato.

L'intervento può essere seguito da complicazioni, di cui la più frequente e a più precoce insorgenza è appunto la sindrome disfunzionale da ileostomia. Questa si manifesta clinicamente col quadro di una subocclusione intestinale con dolori crampiformi, nausea e vomito, mentre, radiograficamente, si evidenzia una marcata atonia delle anse intestinali, che si presentano dilatate e con numerosi livelli idroaerei. Questa complicazione è causata da alterazioni a livello della mucosa ileale, consistenti in edema e protrusione della mucosa, tendenza alla sclerosi di questa e del tratto di ansa abboccato alla parete addominale e, infine, riduzione notevole dell'attività peristaltica a livello della stessa. Tra le complicazioni tardive dell'ileostomia ricorderemo il prolasso dell'ileo, la stenosi dell'ileostomia, la retrazione della stessa e la comparsa di ernie attraverso l'ileostomia.

La mortalità dell'intervento oscilla fra il 12 e il 21% secondo le varie statistiche. Si è però osservato che negli ultimi anni la mortalità è notevolmente diminuita, passando, dopo il 1947, secondo Kiefer e coll., al 4,1%, e al 4,3% secondo Cattel.

2. *Calectomia subtotale.* – Consiste nell'asportazione del colon fino al sigma. La si esegue quando il processo ulcerativo non appare influenzato dall'ileostomia o quando intervengono complicazioni a carico del colon isolato, specie se si tratti di degenerazione maligna. Secondo Brown e coll., essa viene eseguita nel 70% dei pazienti sottoposti ad ileostomia e secondo Nickel addirittura nel 100%. I risultati sono generalmente buoni giacché con l'asportazione subtotale del colon si viene ad abolire la causa principale della continua perdita di sangue e di sostanze proteiche e dell'assorbimento di prodotti tossici. Le eventuali complicanze sono rappresentate dalla comparsa di un volvolo intestinale (McKitrick) o di un quadro occlusivo ileale. La mortalità dell'intervento varia dallo 0 (Bacon e coll.) al 15% (Cattel).

3. *Rimoziane del retta.* – A questo intervento si ricorre nel 41% dei casi sottoposti a colectomia subtotale. Le indicazioni più tassative sono rappresentate dalla poliposi, dalla riattivazione del processo infiammatorio, dalla comparsa di lesioni perirettali quali fistole rettovescicali, rettovaginali, etc. La mortalità dell'intervento varia dallo 0 (Ripstein) al 6% (Lahey). È qui da rilevare come la possibilità di dominare le alterazioni del retto dall'esterno debba indurre a procrastinare l'intervento finché sussistano speranze di ottenere una remissione completa con la terapia incruenta; ciò in vista di un possibile intervento successivo rappresentato dalla ileosigmoidostomia. Possibile è comunque anche l'attuazione dell'ileoanostomia, nei casi in cui la funzione dello sfintere anale sia ben conservata. Alcuni pazienti sottoposti a quest'ultimo intervento mostrano un buon adattamento; altri, per la persistente presenza di diarrea, richiedono il ripristino dell'ileostomia (Paulson).

Altri tipi di intervento sono rivolti invece all'innervazione periferica del colon e, attraverso l'interruzione delle connessioni nervose, si propongono il fine di evitare che si ripercuotano sul colon tutti gli squilibri della vita neurovegetativa, di frequente riscontro nei pazienti di c. u. Essi sono essenzialmente la vagotomia, proposta da Dennis, e l'interruzione dei nervi pelvici viscerali simpatici e parasimpatici (McNally e coll.). Recentemente sono stati anche attuati interventi al livello del S.N.C., volti ad interrompere mediante elettrocoagulazione la connessione fra aree corticali prefrontali e le regioni talamiche e ipotalamiche. Ma non sembra che l'introduzione di questi interventi abbia sostanzialmente modificato le possibilità di cura della malattia.

Per le tecniche chirurgiche, v. INTESTINO TENUE E CRASSO

Bibliografia

Bacon H. S., *Surgery*, 1950, **91**, 409.
Ball W. P., *Arch. Path.*, 1950, 347.
Barany F., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 129.
Bean R. H. D., *Brit. Med. J.*, 1966, 1081.
Benedetti A., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 137.
Black B. M., Arrata J., *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1952, **27**, 236.
Bowen G. E., Irans G. V. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1966, **195**, 460.
Brochner-Morten K., *Mskr. Prakt. Laegegern.*, 1954, **11**, 429.
Brown M. L., Kasich A. M., Weingarten B., *Amer. J. Dig. Dis.*, 1951, **18**, 52.
Butler E. C. B., *Amer. J. Surg.*, 1950, **79**, 96.
Canestrari R., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 62.
Caprilli R., Badalamenti G., De Santis R., *Policlinico (Med.)*, 1966, **73**, 349.
Cassano C., Torsoli A., *Indirizzi moderni nello studio delle malattie croniche non neoplastiche del colon*, in *Relaz. 67° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Roma*, 1966.
Cattel R. B., *Amer. J. Surg.*, 1953, **86**, 613.
Chlud H., *München. Med. Wschr.*, 1969, **111**, 2503.
Crohn B. B., Yarnis H., *New York J. Med.*, 1951, **51**, 2129.
D'Acunzo L., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 112.
Dalla Palma L., *Minervo Med. Giuliana*, 1969, 9, 91.
Dearing W. H., Brown P. W., *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1950, **25**, 486.
Dearing W. H., Heilman F. R., *Gastroenterology*, 1950, **16**, 12.
De La Pierre M., *Coliti ulcerose e granulomatose aspecifiche*, in *Aggiornamenti clinico-terapeutici*, 1967, Minerva Medica, Torino.
Di Marco G., Rigo G. P., Loiodice L., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 105.
Eddy F. D., *Surgery*, 1951, **29**, 11.
Eisenbeth R., Oberling Fr., *Presse Méd.*, 1969, **77**, 2141.
Erhlich R., *Amer. J. Dig. Dis.*, 1950, **17**, 1.
Felsen J., Wolarsky W., *Ann. Intern. Med.*, 1950, **33**, 211.
Friedman M. H. F., Haskell B. F., *Gastroenterology*, 1948, **11**, 833.
Giarelli L., Bianchi C., Tosi G., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 67.
Grilli A., *Compendio di radiologia medica*, 1968, Universo, Roma.
Henning-Wurzburg N., Baumann W., *Handbuch der inneren Medizin*, III, 1953, Springer, Berlin, p. 92.
Howard M. A., *West. J. Surg.*, 1952, **60**, 555.
Hutchinson W. B., *West. J. Surg.*, 1952, **60**, 121.
Jones C. M., *Amer. J. Surg.*, 1953, **86**, 608.
Kapel O., *Acta Med. Scand.*, 1950, **138**, 328.
Konstantinova B., Nedkova-Bratanowa N., *Digestion*, 1969, **2**, 329.
Lahey F. H., *Ann. Surg.*, 1951, **133**, 726.
Le Quintree Y., *Rev. Proct.*, 1967, **17**, 4381.
Levine M. D., Kirsner J. B., Klotz A. P., *Science*, 1951, **114**, 552.
Lindenberg J., *Acta Chir. Scand.*, 1954, **107**, 25.
Lindenberg J., *Acta Chir. Scand.*, 1958, suppl. 236, IX.
Machella T. E., Holland O. R., *Amer. J. Med. Sci.*, 1951, **221**, 501.
Melli G., *Rass. Clin. Sci.*, 1965, **41**, 1.
Melli G., Mazzei D., *La terapia immunodepressiva*, in *Relaz. 70° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Torino*, 1969, Pozzi, Roma.
Patrassi G., Realdi G., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, 9, 82.
Patterson H. A., *New York J. Med.*, 1951, **51**, 2135.
Paulley J. W., *Gastroenterology*, 1950, **16**, 566.
Paulson M., *Rev. Gastroent.*, 1949, **16**, 468.
Picciocchi A., Flammia M., *Progr. Med.*, 1962, **18**, 380.

Digitized by Google

Placitelli G., Franchini A. *et al.*, *La colite ulcerosa*, in *Relaz. 60° Congr. Soc. Ital., Chir., Genova*, 1958.
Prudden J. F., *Gastroenterology*, 1950, **15**, 426.
Rehfuss M., *Gastroenterology*, 1951, **19**, 730.
Reifenstein R. W., Gray S. J., *Gastroenterology*, 1951, **19**, 547.
Sarles H., Deck M. *et al.*, *Sem. Hop., Paris*, 1959, **35**, 1955.
Sloan W. P., Bargen J. A., Gage R. P., *Gastroenterology*, 1950, **16**, 25.
Stachelin A., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1970, **100**, 580.
Torsoli A., Badalamenti G., Croce C., *Minerva Med. Giuliana*, 1969, **9**, 53.
Torsoli A., Greco V. *et al.*, *Arch. Casa Sollievo della Sofferenza*, 1968, **2**, 3.
Turnbull H. B., *Amer. J. Surg.*, 1953, **86**, 617.
Wirts C. W., Carrol J. L., *Rev. Gastroent.*, 1952, **19**, 13.

PAOLO LARIZZA

COLITI

F. *colites*. - I. *colitis*. - T. *Kolitis*. - S. *colitis*.

SOMMARIO

Definizione e considerazioni generali (col. 491). - **Classificazione** (col. 492). - **Etiologia** (col. 492). - **Patogenesi** (col. 494). - **Anatomia patologica** (col. 494). - **Sintomatologia** (col. 496). - **Diagnosi** (col. 498). - **Prognosi** (col. 499). - **Cenni di terapia** (col. 499).

Definizione e considerazioni generali

Con il termine colite si intende letteralmente ogni condizione morbosa del colon a carattere infiammatorio.

In passato, quando l'insufficienza delle conoscenze e dei mezzi diagnostici a disposizione rendeva spesso difficile, se non impossibile, individuare il meccanismo etiopatogenetico e riconoscere la natura del processo anatomopatologico, si finì per etichettare come c. un gran numero di affezioni addominali, con o senza dolore, febbrili o non, associate ora a stipsi ora a diarrea, ora a semplice meteorismo. In tal modo la c. rappresentò spesso una di quelle diagnosi di comodo che consentivano al clinico di nascondere l'impossibilità di definire più precisamente in senso etiologico e patogenetico il processo morboso in osservazione. Con il perfezionamento delle tecniche radiologiche, con l'introduzione delle tecniche endoscopiche, con i dati forniti dall'uso sistematico dell'esame coprologico, oggi non è più accettabile l'abuso e l'impiego così generico e così scarsamente significativo del termine c.

Tenendo quindi conto di questo orientamento abbiamo ritenuto opportuno e utile trattare, e in maniera del tutto generale, sotto l'esponente c., solo le forme ad etiologia infiammatoria.

Una prima distinzione operata è stata dunque quella di isolare e di trattare con esponente a sé stante quelle affezioni coliche che riconoscono alla loro base un fattore funzionale ad azione sia sulla componente muscolare che su quella secretoria o microbica (v. COLOPATIE FUNZIONALI). È proprio a queste forme funzionali, infatti, che più erroneamente veniva un tempo attribuita la dizione di c. Sotto quell'esponente abbiamo quindi trattato le forme di colopatia a prevalente disfunzione motoria (*colon irritabile e atonico*), secretoria (*colopatia mucomembranosa e secca*), da alterazione della flora batterico-intestinale, e forme miste.

Abbiamo anche svolto a parte le cosiddette c. a etiologia ignota (criptogenetiche) come la *c. ulcerosa* (v.) *criptogenetica* e la malattia di Crohn (v. ENTERITE REGIONALE). Con trattazione a sé stante sono svolte quelle c. a etiologia nota ma con caratteristiche peculiari, come quelle sostenute da protozoi (v. AMEBIASI; BALANTIDIOSI, etc.), da batteri (v. SHIGELLOSI), etc.

Sempre per quanto riguarda le c. a etiologia nota, una prima osservazione da fare e che spessissimo il processo infiammatorio si estende a tutto il canale digerente realizzando quadri di enterocoliti e di gastroenterocoliti. È d'altronde spesso difficile, basandosi sul solo quadro clinico, distinguere quanto è dovuto alla compromissione del tenue e quanto a quella del colon. Ciò giustifica la nostra scelta di fare anche una trattazione unitaria per moltissime di questa forme sotto l'esponente ENTERITI ED ENTEROCOLITI.

Infine si è ritenuto utile trattare sotto la voce INTESTINO TENUE E CRASSO quelle forme infiammatorie a impronta prevalentemente granulomatosa come la tbc, la sifilide, le micosi (blastomicosi, actinomicosi, etc.), la sarcoidosi e il granuloma eosinofilo. Sotto tale esponente e nella voce DIVERTICULOSI è stata anche svolta quella particolare forma colitica da infiammazione di diverticoli del colon (malattia diverticolare).

RED.

Classificazione

Le c. si presentano in vesti variabilissime nei diversi individui e, nello stesso individuo, in momenti successivi, per cui, una classificazione su basi anatomopatologiche o cliniche ha scarso valore in medicina sistematica. Più utile, anche se, sotto certi aspetti, attualmente ancora non del tutto precisa ed esauriente, è la classificazione etiologica riportata in tab. I.

Etiologia

Le c. possono essere provocate e sostenute da *noxae* quanto mai varie. Di queste, alcune hanno un colotropismo elettivo, altre un colotropismo occasionale.

Hanno un colotropismo elettivo: alcuni batteri (*Shigella dysenteriae* di Shiga-Kruse; *Shigella paradysenteriae* di Hiss-Russel, di Flexener e di Strong; *Shigella ceylonensis A* e *B* di Castellani; *Shigella madampensis* di Castellani; etc.), alcuni protozoi (*Entamoeba histolytica*, *Dientomoeba fragilis*, *Balantidium coli*, etc.), alcuni vermi (*Trichurus trichiuro*, *Oesophagostomum opiostomum*, etc.), alcune sostanze tossiche (mercurio, bismuto, arsenico, etc.). Hanno un colotropismo occasionale: alcuni fattori fisici (corpi estranei, traumi, irradiazioni), numerosissimi fattori chimici (organici ed inorganici), altrettanto numerosi fattori biologici (batteri, miceti, protozoi, bedsonie, virus, spirochete, etc.) (v. AMEBIASI; ENTERITI ED ENTEROCOLITI; SHIGHELLOSI; etc.).

Molti fattori a colotropismo elettivo e a colotropismo occasionale sono dotati di intrinseche capacità patogene e, raggiunto il colon, vi provocano direttamente flogosi.

Numerosi altri fattori hanno attività patogena potenziale, che diviene attuale solo in alcune circostanze. La flora fermentativa saprofitica normalmente presente nel cieco e nel colon destro, per es., in condizioni normali, non è lussureggiante perché il materiale da degradare, utile alle sue esigenze metaboliche, è scarso, il mezzo ambiente non si presta ad una superpopolazione e le strutture preposte alla difesa delle pareti coliche ostacolano la virulentazione dei germi. Tuttavia se, per motivi diversi, i segmenti precolici dell'apparato digerente sono menomati o comunque non possono esplicare appieno le loro funzioni, se l'ambiente colico si modifica favorendo la pullulazione batterica fermentativa, o ancora, se i meccanismi difensivi non sono efficienti, i batteri della fermentazione, normalmente saprofiti e commensali, diventano aggressivi e, con i prodotti della fermentazione, provocano le cosiddette c. fermentative (v. anche: COLOPATIE FUNZIONALI).

Ugualmente dicasi per le scorie alimentari e metaboliche che, se eccessive qualitativamente o quantitativamente o comunque inconsuete, provocano processi flogistici, direttamente (in via meccanica o chimica) ed indirettamente (virulentando la flora saprofitica).

Alcune c. hanno una base allergica o una preminente componente allergica ed altre, secondo alcuni AA., avrebbero una base o una componente preminentemente autoaggressiva.

Un vasto gruppo di c. riconosce un'etiologia plurifattoriale; queste, cioè, sono determinate da alcuni fattori che coprono il ruolo di fattori predisponenti e da altri che, diversamente associati tra loro, ne sono i fattori determinanti (v. sopra: *classificazione*).

Digitized by Google

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE COLITI
(da Girolami e Servino, modificata)

A. – COLITI AD ETIOLOGIA NOTA

I – *Coliti da agenti fisici*: da corpi estranei; da traumi (accidentali o chirurgici); da irradiazione.

II – *Coliti da agenti chimici*: da tossici esogeni (accidentali o professionali); da tossici endogeni; da farmaci.

III – *Coliti da agenti biologici*

a) da *Batteri* dei generi: *Shigella, Salmonella, Escherichia, Proteus, Paracolobactrum, Mycobacterium, Clostridium, Yersina, Micrococcus, Pseudomonas.*

b) da *Miceti* dei generi: *Actinomyces, Candida, Cryptococcus, Histoplasma.*

c) da *Spirochete*: *Treponema pallidum, Leptospira icterohaemarrhagiae.*

d) da *Protozoi*: *Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis, Balantidium coli, Plasmodium falciparum, Leishmania donovani, Trypanosoma cruzi.*

e) da *Elminti*: *Trichuris trichiura, Oesophagostomum apiostomum, Enterobius vermicularis, Anisakis sp., Schistosoma mansoni, Schistosomo japonicum, Gastrodiscoides hominis.*

f) da *larve di ditteri*: miasi intestinali.

g) da *Bedsonie*: c. nella malattia di Nicolas-Favre, determinata da *Chlamydia (miyagawanello) lymphogranulomatis.*

h) da *Virus* dei generi: *Adenovirus, Reovirus, Orthomyxovirus, Paramyxovirus, Enterovirus, Poxvirus.*

IV – *Coliti allergiche.*

V – *Coliti autoaggressive.*

B. – COLITI AD ETIOLOGIA PLURIFATTORIALE

a) nelle anomalie, malformazioni e disfunzioni del colon;

b) nelle malattie dei tratti precolici dell'apparato digerente;

c) nelle vasculopatie mesenteriche;

d) nelle collagenopatie;

e) nelle emoblastosi;

f) nei tumori del colon;

g) nelle malattie carenziali;

h) nelle malattie endocrine.

C. – COLITI AD ETIOLOGIA SCONOSCIUTA

a) proctocolite ulcerosa criptogenetica;

b) malattia di Crohn del colon;

c) *colitis cistica profunda*;

d) altre coliti criptogenetiche.

Esiste, infine, un gruppo di c. ad etiologia ancora sconosciuta (proctocolite ulcerosa criptogenetica; malattia di Crohn del colon; *colitis cistica profunda*; etc.). Per *colitis cistica profunda* si intende una condizione caratterizzata da formazioni cistiche contenenti muco, presenti nello spessore della parete del colon, ad eziopatogenesi ignota, del tutto asintomatica, che va però ricordata ai fini di una diagnosi differenziale radiologica con altre affezioni del colon quali diverticoli, ulcere, etc. V. COLITE ULCEROSA; ENTERITE REGIONALE.

Patogenesi

I fattori responsabili delle c. guadagnano il colon percorrendo vie diverse a seconda dei casi: 1) attraverso il lume del canale alimentare; 2) per via sanguigna; 3) per via linfatica; 4) per diffusione transparietale.

Quelli che giungono attraverso il lume del canale alimentare provocano, per lo più (almeno inizialmente), un'endocolite mucosa; quelli che giungono per via sanguigna o linfatica provocano, sempre inizialmente, una c. parietointerstiziale; gli altri, a seconda della loro posizione iniziale, ora un'endocolite, ora una mesocolite, ora una pericolite, ora una pancolite.

La patogenesi delle lesioni è diversa a seconda dell'agente etiologico, del terreno e del grado di reattività e responsività individuale del malato ed è sempre complessa in quanto nello sviluppo e nello svolgimento del processo flogistico, comunque iniziato ed avviato, intervengono sempre diversi fattori che inizialmente, almeno in apparenza, sono estranei al processo stesso.

Un processo tiflocolitico provocato dall'*Entamoeba histolytica*, a seconda del numero e della virulenza dei trofozoiti e della forma di reattività e responsività dei malati, può iniziare come tiflocolite ulceronecrotica o come c. granulomatosa (ameboma) o come endocolite catarrale aspecifica.

Ma, se non diagnosticato e non trattato tempestivamente, viene turbata l'ecologia cieco-colica e vengono menomate le sue funzioni; il processo stesso è adulterato e modificato nel suo essere e nel suo divenire dalla flora saprofitica e dalle scorie alimentari e metaboliche in via meccanica, chimica e biologica; il rapporto di causa-effetto si perde e la terapia specifica antiamebica non giova compiutamente. Lo stesso dicasi per tante c. avviate da batteri, miceti, protozoi, vermi, virus, sostanze chimiche, etc.

Un cancro del colon, dovunque collocato, può iniziare, sostenere ed essere mascherato da una c. aspecifica che può avere genesi meccanica, batterica, chimica, disrealiva ed autoaggressiva.

Il colon *in toto* è un risonatore sensibilissimo non solo di quanto ne minora le funzioni e di quanto ne modifica la struttura in uno o l'altro dei suoi segmenti, ma anche di ciò che turba l'integrità psicosomatica dell'organismo, e per tal motivo è esposto e disposto a subire aggressioni di ogni genere e quindi ad andare incontro ad infiammazioni acute e croniche che possono restare del tutto subcliniche o estinguersi in breve lasso di tempo o protrarsi, rimettendo per periodicamente riaccendersi, o durare indefinitamente, perché molti sono i fattori che tendono a minarlo e tante le reazioni che tendono a proteggerne l'integrità.

Nel colon, dunque, le infiammazioni hanno una patogenesi che si scosta da quelle di altri organi, e che va valutata e definita, caso per caso, più che tenendo conto dell'agente etiologico di avvio della malattia, prendendo in debita considerazione i cofattori di esposizione, disposizione e mantenimento del processo, onde stabilire perché in quel determinato individuo, in quel determinato momento, in quella e non in altra maniera si sviluppa e si svolge.

Anatomia patologica

Le c. possono essere: primitive o secondarie, acute o croniche, segmentarie o diffuse, e possono palesarsi anatomopatologicamente come flogosi sierose, catarrali, fibrinose, purulente, ulcerose, gangrenose, produttive e granulomatose.

Le *c. primitive* sono processi infiammatori che esordiscono e si sviluppano primitivamente a carico del colon (per es. c. dissenteriche da *Shigella* o da *Entamoeba histolytica*); le c. *secondarie* sono processi infiammatori del colon sovrapposti e

Digitized by Google

conseguenti a disfunzioni o a lesioni del colon non infiammatorie, o a disfunzioni o lesioni (infiammatorie e non) di strutture extracoliche (per es. c. secondarie a stitichezza o diarrea, a turbe vascolari celiaco-mesenteriche, ad achilia gastrica, a tumori del colon, etc.).

Le *c. acute* hanno, come espressioni anatomopatologiche, le caratteristiche di tutte le flogosi acute con preminenza e prevalenza delle reazioni vascolari. Ciò si traduce in iperemia, vasodilatazione, diapedesi, edema, etc., di cui sono responsabili, qui come in altre sedi, le amine vasoattive (istamina, serotonina), peptidi vasoattivi (kinine, fibrinopeptidi, C2B, C4A), fattori di origine leucocitaria (proteine cationiche, enzimi lisosomali, fattore dell'anafilassi [SRS-A], etc.).

Le *c. croniche* sono caratterizzate, anatomopatologicamente, dalla concomitanza di fenomeni vascolari ed essudativi (propri della fase iniziale dell'infiammazione acuta), con fenomeni proliferativi, che prevalgono nettamente sui primi (onde la denominazione di « infiammazione produttiva ») e che si palesano come « infiammazione interstiziale » (diffusa) o « infiammazione granulomatosa » (circoscritta) (Terranova).

Nello sviluppo dell'infiammazione cronica molta importanza spetterebbe alla stimolazione del sistema immunocompetente (Terranova, Masson, etc.).

Le *c. segmentarie* sono caratterizzate da limitazioni delle lesioni ad uno o più segmenti del colon, mentre le forme diffuse interessano tutto il colon.

Le *c. sierose*, per lo più di natura allergica, sono flogosi acute caratterizzate da modesta congestione, diffusa o a chiazze, con edema ed atteggiamento ipercrinico della mucosa.

Le *c. catarrali* sono caratterizzate da congestione più o meno intensa, edema di grado variabile, ipersecrezione di muco solubile che precipita in fiocchi o blocchi o lamine e che può restare aderente alla mucosa o disancorarsi da questa e passare nel lume intestinale. Le c. catarrali possono essere endocoliti mucose primitive o anche, primitivamente, c. parietointerstiziali. In quest'ultimo caso coesiste un infiltrato parvicellulare con edema ed ingorgo delle vie linfatiche e dei capillari sanguigni e, successivamente, sclerosi interstiziale e manifestazioni distrofico-degenerative di tutte le strutture parietali.

Le *c. fibrinose* sono caratterizzate dai segni delle c. catarrali con, in più, un essudato ricco di fibrina, tra le cui maglie sono presenti elementi cellulari di provenienza ematica e tessutale, ed alterazioni regressive della mucosa, con erosioni superficiali ed ulcerazioni mascherate dal suddetto essudato fibrinoso condensato in pseudomembrane di aspetto difteroide. Questo tipo di flogosi è la regola in gran parte delle c. batteriche e da agenti chimici.

Le *c. purulente*, sostenute da piogeni, sono caratterizzate da ascessi miliari o submiliari, a localizzazione mucosa o sottomucosa, che si aprono verso il lume dando luogo ad ulcerazioni di forma e volume diversi, oppure da infiltrati parietali di tipo flemmonoso (sigmoiditi diverticolari, tifloperitifliti purulente, focolai ascessuali, etc.).

Le *c. ulcerative* sono caratterizzate dai segni comuni delle flogosi, con in più la presenza di ulcerazioni con aspetti diversi a seconda dell'etiologia.

Le *c. gangrenose* sono caratterizzate da necrosi più o meno estese con un intreccio ed un susseguirsi di fenomeni reattivi difensivi e riparativi e di fenomeni passivi regressivi. Ne sono esempi le cosiddette « c. ischemiche » secondo Marston (v. ANGINA ABDOMINIS; INTESTINO TENUE E CRASSO).

Le *c. produttive* sono caratterizzate dai segni delle flogosi croniche produttive. In queste i fenomeni emodinamici sono poco appariscenti, quelli essudativi piuttosto scarsi, marcate le manifestazioni distrofico-degenerative, evidenti gli infiltrati parvicellulari costituiti da linfociti, plasmacellule e macrofagi, con proliferazione di fibroblasti e cellule mesenchimali ed aumento della formazione di collagene. I settori colici colpiti sono ispessiti, poco distensibili, con mucosa povera di plicature, preda di fenomeni displastico-degenerativi, con disegno vascolare poco appariscente e scarsamente reagente agli stimoli meccanici, termici e chimici.

Le *c. granulomatose*, per lo più segmentarie, sono caratterizzate dalla combinazione di espressioni flogistiche acute e croniche, con in più la presenza di granulomi che si presentano come noduli di variabili dimensioni, di aspetto morfologico che può essere peculiare secondo l'agente causale. Tipiche c. granulomatose sono alcune forme tubercolari, amebiche, schistosomiasiche, la malattia di Crohn del colon, etc. (v. AMEBIASI; ENTERITE REGIONALE; SCHISTOSOMIASI; INTESTINO TENUE E CRASSO).

Va sottolineato che, nello stesso individuo, in momenti successivi, il quadro anatomopatologico può subire le più svariate modificazioni.

Chiray e coll. hanno isolato alcuni quadri anatomopatologici sottolineando l'importanza della via battuta dall'agente etiologico di avvio della malattia e distinguendo: 1) *endocoliti mucose*, sostenute da cause operanti dal lume del colon e caratterizzate da tumefazione, congestione, edema, erosioni e fragilità della mucosa dei tratti colpiti con compromissione delle cripte di Galeati-Lieberkühn; 2) *c. parietointerstiziali*, sostenute da cause che raggiungono le pareti del colon per via sanguigna o linfatica e che hanno, come lesioni elementari, follicoliti, linfangioiti, capillariti, infiltrati parvicellulari e varie alterazioni degenerative delle diverse strutture parietali del segmento colico interessato; 3) *pericoliti*, sostenute da propagazione di flogosi del colon o di flogosi extracoliche alla sierosa pericolica, caratterizzate da manifestazioni infiammatorie di tipo acuto o cronico o misto della sierosa stessa.

Sintomatologia

Clinicamente le c. si palesano in vesti diverse a seconda che siano acute o croniche, segmentarie o diffuse, primitive o secondarie, e a seconda del terreno individuale del malato.

Le c. acute hanno esordio quasi sempre improvviso e si palesano con la triade sintomatica: 1) dolori colici; 2) disordine nella frequenza e nel ritmo delle defecazioni; 3) modificazioni dei caratteri fisici, chimici ed organolettici delle feci.

I *dolori* colici hanno la caratteristica di essere intermittenti, di precedere ed accompagnare le defecazioni, di cessare con il vuotamento dell'alvo e di avere un corteo di espressioni neurovegetative riflesse extracoliche rappresentato da fenomeni vasomotori, sudorazione particolarmente evidente sulla fronte, etc. Sono tanto più intensi quanto più le lesioni sono prossime alla sierosa.

Quando è interessata la sola mucosa i dolori possono limitarsi solo ad una dolenzia o ad un malessere addominale indefinito intermittente; quando sono interessate le strutture parietali sottomucose assumono il carattere del crampo; quando è interessata la sierosa sono continui con esacerbazioni parossistiche, vi è difesa addominale con iperestesia cutanea corrispondente al territorio colpito.

Le irregolarità dell'alvo consistono fondamentalmente in *diarrea* (v.), con i caratteri della vera diarrea, perché nelle forme acute, salvo poche eccezioni, anche se il processo flogistico è segmentario, tutto il colon è funzionalmente interessato. Si ha stitichezza con falsa diarrea da stipsi, si può dire, solo in due forme di c. acuta: nella c. ischemica acuta dell'angolo splenico e nella sigmoidite diverticolare acuta (v. INTESTINO TENUE E CRASSO). La frequenza delle scariche è variabile: in linea generale, le scariche sono tanto più numerose quanto più le lesioni sono vicine all'ano e ciò perché retto ed ano congesti eccitano più facilmente il centro della defecazione. Il ritmo delle defecazioni è influenzato dall'assunzione di cibo e di liquidi a stomaco vuoto (riflesso gastroileale di Macewen-Hurst-Busi; riflesso gastrocolico di Hurst) e dal sistema nervoso.

È interessante notare che un carattere differenziale tra diarree funzionali e diarree da lesioni flogistiche (o comunque da lesioni organiche del colon) è il ritmo nictemerale: le diarree funzionali non disturbano mai il sonno del paziente.

Per quel che riguarda il materiale escrementizio, nelle c. acute si osservano: *deiezioni fecali* e *deiezioni afecali*.

Digitized by Google

Le *deiezioni fecali* sono rappresentate da materiale costituito da scorie alimentari e metaboliche non assorbite, da corpi batterici, da secrezioni parietali flogistiche e da elementi cellulari diversamente modificati di provenienza tessutale ed ematica (leucociti, macrofagi, emazie, cellule della mucosa colica, etc.). Le *deiezioni afecali* sono costituite quasi esclusivamente da secrezioni parietali flogistiche (essudato), da muco o muco-pus, da sangue e da cellule di sfaldamento diversamente modificate. Il materiale escrementizio flogistico è sempre alcalino, per la prevalenza dei fenomeni putrefattivi su quelli fermentativi. Tuttavia alcune delle scariche « fecali » giornaliere possono essere acide, specie nei casi in cui non sono osservate rigorose norme dietetiche e quando l'ileo ed il colon destro non sono direttamente implicati dal processo flogistico.

Nelle c. acute sierose le feci sono in parte solide, in parte liquide. Queste ultime possono essere di colore giallastro e di reazione acida, più o meno ricche di gas e di odore acre (feci da fermentazione), oppure di colore bruno, di reazione alcalina e di odore putrido (feci da putrefazione).

Esaminate microscopicamente constano di residuo amorfo, scorie alimentari ben digerite, leucociti in genere poco alterati, con alcuni granulociti eosinofili, cristalli di ematoidina e, qualche volta, di Charcot-Leyden, cellule di sfaldamento e mucina per lo più disciolta.

Quando prevalgono le fermentazioni sono presenti cristalli aghiformi di acidi grassi e flora iodofila; quando prevalgono le putrefazioni prevale la flora iodofoba.

Nelle c. catarrali acute le feci hanno gli stessi caratteri macroscopici e microscopici delle feci delle c. sierose, ma contengono molto muco, il più delle volte gelatinoso.

Nelle c. acute fibrinose le feci hanno gli stessi caratteri delle feci delle c. acute catarrali, con in più la presenza di numerosi cristalli di ematoidina e presenza di « sangue occulto ».

Nelle c. acute dissenteriche è presente nelle feci abbondante quantità di mucopus e sangue.

Nelle c. acute gangrenose, le feci sono dissenteriche e contengono lembi di mucosa necrotica.

Oltre ai sintomi su riferiti, nelle c. acute si possono osservare diverse altre manifestazioni patologiche come cefalea, gastralgie, nausea, vomito, febbre, sofferenze osteoarticolari, disturbi nervosi, segni tossiemici, etc.

Lo stato generale di nutrizione è interessato nelle forme acute diffuse gravi e che durano più di qualche giorno, specie se altamente proteino- ed elettrolitodisperdenti (v. anche: GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI).

L'*esame obiettivo* permette di rilevare ipertonia e dolore del colon, con difesa ed iperestesia cutanea quando è interessata la sierosa pericolica.

I fattori etiologici responsabili delle c. acute imprimono impronte particolari ai singoli quadri clinici.

Le c. croniche possono essere la continuazione di c. acute o insorgere come tali fin dall'inizio. Nel primo caso il loro esordio coincide con l'attenuazione dei sintomi della fase acuta, mentre nel secondo, si va subdolamente configurando la triade caratteristica delle c. (dolori addominali; irregolarità dell'alvo; modificazione dei normali caratteri delle deiezioni), nel tempo diversamente intrecciandosi le varie espressioni: le c. croniche infettive, parassitarie e micotiche, la proctocolite ulcerosa criptogenetica, la c. granulomatosa di Crohn ed altre forme che potremmo considerare « specifiche » indossano vesti cliniche particolari che ne permettono l'identificazione e la differenziazione da altre forme.

Le c., invece, che potremmo denominare « aspecifiche », ad etiologia sempre plurifattoriale, hanno una fisionomia clinica uniforme per quanto riguarda la qualità delle manifestazioni, variabile nella quantità in relazione al terreno individuale, all'igiene di vita e di lavoro, alla dieta, al clima, etc.

Le c. croniche possono essere continue o possono alternare fasi di acuzie a fasi di remissione e, sovente, anche se all'inizio monorganicistiche, tendono, in tempo più o meno breve, a colpire altri organi. È importante tenere presente sempre la tendenza poliorganopatica, in quanto spesso le manifestazioni extracoliche mascherano o fanno passare in secondo piano quelle colitiche primitive e sviano la diagnosi e la terapia.

L'esame obiettivo permette di rilevare contratture per lo più dolorose, segmentarie o diffuse, del colon e, in alcune forme granulomatose (per es. ameboma), tumefazioni neoplastiformi dolenti. Permette, inoltre, di cogliere le varie componenti extracoliche delle c.

Diagnosi

La triade clinica: 1) dolori colici, 2) irregolarità dell'alvo, 3) modificazione dei caratteri delle feci richiama l'attenzione sul colon, ma non è patognomonica di c. Per formulare la diagnosi di c. bisogna procedere ad un accurato esame anamnestico ed obiettivo e completare l'esame clinico con appropriate indagini paracliniche. All'anamnesi e all'esame obiettivo spetta il compito di evidenziare i fattori di disposizione e di esposizione, nonché i presumibili fattori causali diretti, di localizzare con la massima approssimazione possibile la sede delle lesioni, di desumere il probabile tipo di lesione e di mettere in giusta evidenza il perché in quel determinato individuo, in quel determinato momento, quel determinato quadro patologico, così e non in altra maniera si sviluppa e si svolge. Il che significa che l'esame clinico deve comprendere non tanto e non solo lo studio del colon, ma tutto l'organismo del malato. Ciò perché alla base della c. in atto ed in evoluzione e/o in conseguenza di questa e/o indipendentemente da questa vi possono essere anomalie, malformazioni, disfunzioni e lesioni di altri organi ed apparati che debbono trovare ben chiara la loro posizione nella diagnosi, nella prognosi e nella terapia.

Alle indagini paracliniche spetta il compito di cogliere ciò che clinicamente è impercettibile e quello di confortare o modificare ciò che clinicamente era stato colto o sospettato.

Le indagini paracliniche da praticare in ogni caso sono: 1) l'*esame delle feci*, 2) l'*esame endoscopico del colon*, 3) lo *studio radiologico per os* e *per clisma*.

L'*esame macroscopico, microscopico, chimico e colturale delle feci* può documentare: 1) che esiste un processo flogistico; 2) che esiste una disfunzione di questo o quel segmento del colon e/o di segmenti precolici dell'apparato digerente; 3) che è presente uno o l'altro fattore (da solo o in combinazione con altri fattori) responsabili di c. (v. FECI).

L'esame endoscopico (rettosigmoidoscopia, colonscopia), completato con prelevamenti bioptici, permette di rilevare la presenza di lesioni di tipo flogistico, la sede ed i caratteri delle lesioni stesse e l'atteggiamento funzionale dei territori esplorati, infiammati o non.

L'*esame radiologico* permette di cogliere non solo le lesioni, nella loro sede e nei loro caratteri, ma anche le diverse turbe di funzione.

Contribuiscono al completamento dell'edificio diagnostico alcuni esami di routine come quello emocromocitometrico e morfologico, la VES, il protidogramma elettroforetico, il quadro elettrolitico del sangue, lo studio della eucolloidità plasmatica, etc.

Digitized by Google

Prognosi

Nelle c. ad etiologia nota, per la cura delle quali la clinica dispone di una terapia capace di fronteggiare efficacemente il o i fattori responsabili, la prognosi è, ovviamente, favorevole tanto più quanto più precocemente il trattamento è istituito. Nelle c. ad etiologia sconosciuta la prognosi è varia e dipende dall'estensione delle lesioni, dalla loro durata e dalle componenti extracoliche. Le c. ulcerative ad etiologia nota e sconosciuta e le c. produttive hanno una prognosi meno favorevole delle altre forme.

Le c. gangrenose sono da considerarsi sempre molto gravi.

Cenni di terapia

Il programma terapeutico delle c. deve articolarsi: 1) su misure atte a rimuovere la o le cause di avvio e di mantenimento della malattia; 2) su misure atte a contribuire alla regressione del processo infiammatorio; 3) su misure atte a disciplinare le funzioni del colon menomate dal processo infiammatorio; 4) su misure atte a correggere le disfunzioni e le lesioni di organi extracolici direttamente o indirettamente connesse con la colopatia; 5) su misure atte a prevenire e a curare complicazioni, sequele e recidive della malattia.

La terapia etiologica delle c. batteriche, da bedsonie, da miceti, da protozoi, da vermi, da spirochete e da larve d'insetti si avvale dei diversi chemioterapici ed antibiotici attualmente disponibili. La terapia etiologica delle c. tossiche si realizza: 1) agevolando l'eliminazione del tossico mediante purganti, 2) neutralizzando il tossico (BAL, etc.), 3) provvedendo a proteggere l'organismo dall'ingresso in esso del tossico, 4) intervenendo sulle fonti (endogene ed esogenei del tossico. La terapia etiologica delle c. allergiche alimentari si avvale delle cosiddette « diete da eliminazione » secondo Rowe. La terapia etiologica delle c. plurifattoriali verte sulla rimozione dei fattori o correzione dei disordini che contribuiscono ad avviare e a sostenere la flogosi: alimentazione squilibrata o eccessiva o carente, dispepsia, malassorbimenti, anomalie e malformazioni del colon, endocrinopatie, turbe del cervello vegetativo-emotivo, emopatie, etc. Per quel che riguarda le c. ad etiologia sconosciuta, è ovvio che una terapia etiologica non è possibile.

L'azione terapeutica sul processo flogistico si avvale essenzialmente degli antinfiammatori steroidei (che vanno utilizzati solo in alcune circostanze e sempre per un tempo limitato) e non steroidei. Tra questi ultimi una posizione preminente è occupata dai sali di bismuto (sottonitrato, salicilato e sottogallato).

Utile, poi, in questo senso è l'applicazione d'impacchi caldo-umidi o della borsa di ghiaccio (a seconda dei casi) sulla parete addominale. In alcune circostanze possono trovare indicazioni alcune misure fisioterapiche (marconiterapia, raggi ultravioletti, roentgenterapia, etc.).

Le disfunzioni del colon vanno corrette con un regime dietetico « di risparmio intestinale » secondo Demole, con un disciplinamento delle attività di vita e di lavoro, con un intervento farmacoterapico sui disordini neurovegetativi (anticolinergici, antiadrenergici, psicofarmaci, etc.), sulle discinesie ipercinetiche (antispastici, elisir paregorico, estratto tebaico, etc.) e, rispettivamente, ipocinetiche (mucillagini, etc.), sulle ipersecrezioni (tannino, ratania, etc.), sul dismicrobismo (auto- e stockvaccini, lattobacilli, etc.).

Le manifestazioni extracoliche delle colopatie, a queste coesistenti o preesistenti, saranno trattate caso per caso, con mezzi opportuni; ugualmente dicasi per le complicazioni locali e a distanza.

Per ulteriori dettagli vedi: COLOPATIE FUNZIONALI; AMEBIASI; COLITE ULCEROSA; ENTERITE REGIONALE; ENTERITI ED ENTEROCOLITI; SHIGELLOSI; per le forme ad impronta granulomatosa [tubercolosi, lue, micosi, sarcoidosi e granuloma esosinofilo], la malattia diverticolare e la cosiddetta c. ischemica v. INTESTINO TENUE E CRASSO; DIVERTICULOSI; ANGINA ABDOMINIS. V. anche: DIARREA; STIPSI; FECI; per la malattia da lassativi, v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI.

Bibliografia

Bailenger J., *Coprologie parasitaire et fonctionnelle*, 1965, Drovillard, Bordeaux.
Barbier F. *et al.*, *Acta Gastroent. Belg.*, 1966, **5-6**, 631.
Barbier F. *et al.*, *Acta Gastroent. Belg.*, 1965, **1**, 7.
Bellomo R. *et al.*, *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 1971, **5**, 471.
Bryan Brooke, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1964, **57**, 286.
Chevrel J. P. *et al.*, *Med. Chir. Dig.*, 1972, **1**, 59.
Connel A. M., *Proc. Roy Soc. Med.*, 1964, **57**, 283.
Crabbe P., *Acta Gastroent. Belg.*, 1965, **12**, 843.
Dagnelle J., *Acta Gastraent. Belg.*, 1965, **3**, 264.
Girolami M., Servino V., *Le malattie del cieco e del colon*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1972, USES, Firenze.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Goulston S. J. M. *et al.*, *Gut*, 1965, **3**, 207.
Grace W. J., Wolf S., Wolff H. G., *The Human Calon*, 1960, Hoeber, New York.
Grady G. F. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1971, **15-16**, 831.
Herman A. H. *et al.*, *Arch. Surg.*, 1973, **106**, 337.
Larkin M. A., *Dis. Colon Rectum*, 1973, **16**, 23.
Liaras H. *et al.*, *J. Chir.*, 1968, **5**, 501.
Low-Beer T. S. *et al.*, *Gut*, 1971, **12**, 1021.
Killingback M. J. *et al.*, *Brit. J. Surg.*, 1961-62, **49**, 175.
May J. *et al.*, *Gut*, 1965, **5**, 444.
Marston A. *et al.*, *Gut*, 1965, **1**, 1.
Morson B. C., *New Eng. J. Med.*, 1972, **287**, 1337.
Mot I. C. *et al.*, *Presse Méd.*, 1959, **5**, 170.
Pike B. F. *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 1971, **285**, 217.
Pradel E. *et al.*, *Ann. Chir.*, 1970, **25-26**, 1341.
Prosi A. *et al.*, *Concours Méd.*, 1971, **51**, 1113.
Rocmans P. A. *et al.*, *Acta Gastroent. Belg.*, 1965, **1**, 35.
Schindler R., *Synopsis af Gastroenterology*, 1957, Grune & Stratton, New York.
Seaman W. B. *et al.*, *Gastroenterology*, 1965, **6**, 728.
Siurala M. *et al.*, *Acta Med. Scand.*, 1965, **178**, 13.
Spencer R. P., *The Intestinal Tract*, 1960, Thomas, Springfield.
Stauder P. *et al.*, *Z. Gastroent.*, 1972, **10**, 283.
Symposium, *Les affections parasitaires digestives*, in *Acta Gastroent. Belg.*, 1971, **10-11**, 426.
Symposium, *Les affections parasitaires digestives*, in *Acta Gastroent. Belg.*, 1972, **6**, 247.
Terranova T., *Argamenti di patalogia generale*, 1970, Universo, Roma.
Turell R., *Diseases of the Colon and Anorectum*, 1969, Saunders, London.
Zanetti S. *et al.*, *Arch. Ital. Mal. Appar. Dig.*, 1965, **3**, 208.

VINCENZO SERVINO

COLLAGENE

[fr., composto modernamente del gr. *kólla* 'glutine' e *-genès* 'che produce']. - F. *collagène*. - *collagen*. - T. *Kollagen*. - S. *colageno*.

SOMMARIO

Struttura (col. 500). - **Biosintesi** (col. 505). - **Metabolismo** (col. 508). - **Ruolo fisiologico** (col. 511).

Struttura

Fino a poco tempo fa veniva comunemente indicato come *collagene* quel costituente metaplasmatico che, per azione dell'acqua ad alta temperatura, dava origine alla gelatina. Oggi invece con tale termine si definisce una proteina dei tessuti connettivi (v. CONNETTIVO TESSUTO) che presenta caratteristiche specifiche nella composizione aminoacidica, nel quadro diffrattografico e nell'immagine offerta dall'osservazione elettronica.

a) La *composizione aminoacidica* (tab. I) è caratterizzata dall'alto contenuto di glicina (1 ogni 3 residui), di alanina (1 ogni 9), di prolina (< 1 ogni 8) e di 4-idrossiprolina

Digitized by Google

TAB. I. COMPOSIZIONE AMINOACIDICA ESPRESSA IN RESIDUI/1000 RESIDUI TOTALI DEL COLLAGENE ESTRATTO DA TESSUTI E ORGANI UMANI (EASTOE) E DELLE CATENE α_1 α_2 PURE ISOLATE DAL COLLAGENE UMANO (PIEZ)

	Derma	Utero	Dura madre	Osso	Dentina	α_1	α_2
Alanina	114,5	95,9	106	113,5	112	115	105
Glicina	324,4	337,1	327	319	329	333	337
Valina	24,5	21,6	26,2	23,6	25	20,5	33,3
Leucina	24,8	24,5	27,1	25,5	24	19,5	30,1
Isoleucina	10,4	10,8	10,7	13,3	9,3	6,6	14,8
Prolina	125,1	108,2	125	123,4	116	135	120
Fenilalanina	12,6	12,3	14,7	13,9	16	12,3	11,7
Tirosina	3,5	2,2	4,0	4,5	6,4	2,1	4,6
Serina	36,9	41,9	31,1	35,9	33	36,8	35,1
Treonina	18,3	20,6	18,3	18,4	17	16,5	19,2
Cistina	tracce	tracce	tracce	—	0	—	—
Metionina	7,0	5,8	3,7	5,3	5,3	4,9	5,2
Arginina	49,0	49,0	46,5	47,1	52	50	51
Istidina	5,4	5,4	5,1	5,8	4,7	3,0	9,7
Lisina	26,6	24,9	25,0	28,0	22	30,0	21,6
Acido aspartico	47,2	52,5	48,9	47,0	46	43	47
Acido glutammico	77,7	73,6	71,6	72,2	74	77	68
Idrossiprolina	90,9	108,6	102	100,2	99	91	82
Idrossilisina	5,9	5,1	4,3	3,5	9,6	4,4	7,6
Amide	—	41,9	39	37,3	—	37,9	45
Resa ponderale (%)	—	—		98,6	—	—	—
N totale	—	—		18,5	—	—	—
Resa in N (%)	—	—		100,1	—	—	—

(> 1 ogni 11), aminoacidi che, globalmente considerati, si dispongono lungo la catena polipeptidica con una frequenza di 2 residui su 3. Scarsa è invece la quantità di metionina, tirosina, idrossilisina, 3-idrossiprolina, mentre cistina e triptofano sono assenti (Eastoe).

b) L'*indagine diffrattografica* a grande angolo, con raggi X, delle fibre collagene rivela la presenza di due caratteristici anelli di diffrazione, uno meridionale a circa 2,9 Å e uno equatoriale a circa 11 Å, sensibile all'entità di idratazione delle fibre. Le analisi diffrattografiche hanno permesso a Rich e Crick, e a Ramachandran e coll. di stabilire che l'unità strutturale del c. risulta

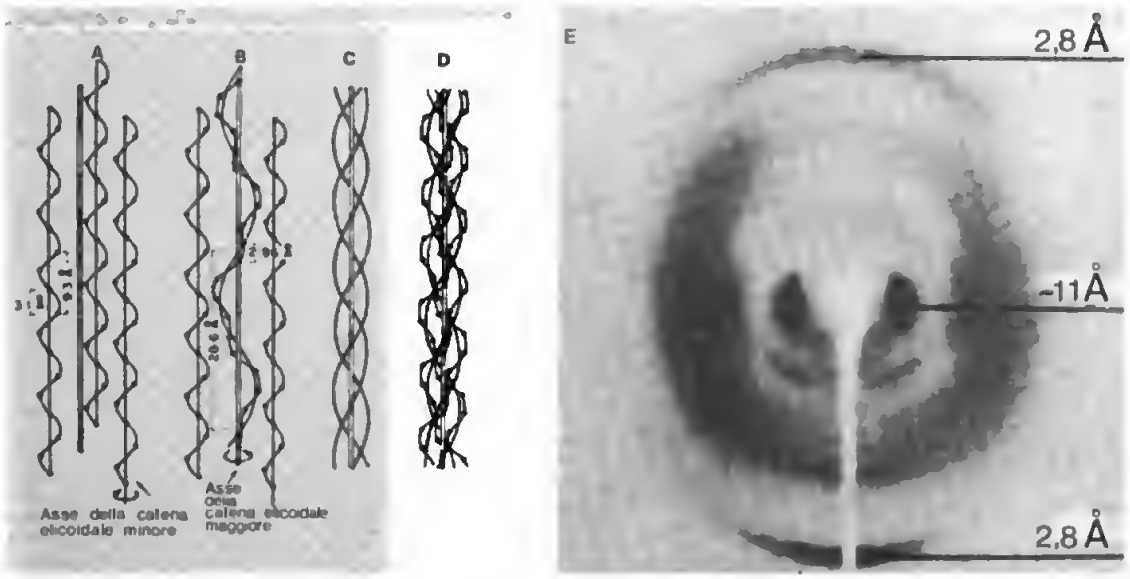


Fig. 1. Rappresentazione schematica del modo con cui si spiralizzano le tre catene polipeptidiche del c. per formare l'elica tripla. Ciascuna delle tre catene si avvolge attorno ad un proprio ipotetico asse longitudinale con un andamento elicoidale sinistrogiro a simmetria ternaria (*A*). Gli assi delle tre catene parallele passano per i vertici di un triangolo equilatero (*B*). Le tre eliche sono ulteriormente avvolte attorno ad un asse centrale comune per formare insieme una superelica destrogira (*C*). Questa ulteriore spiralizzazione causa una certa distorsione a carico delle singole eliche sinistrogire (*D*) e consente all'indagine roentgengrafica di rivelare anelli e macchie di diffrazione tipici di una struttura ordinata (*E*). (*A, B, C, D: da Glimcher e Krane; E: originale di S. De Petris*).

Digitized by Google

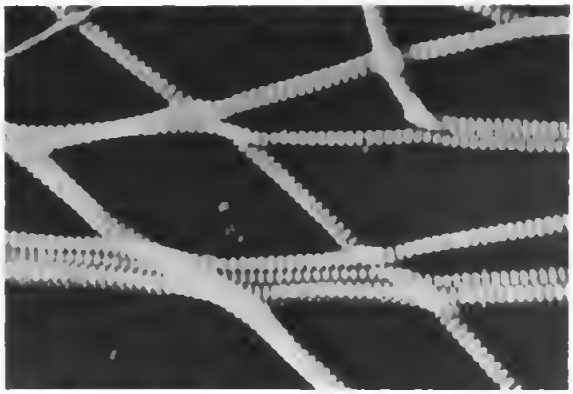


Fig. 2. Fibre collagene completamente liberate dai proteoglicani metaplasmatici mediante proteasi che ne degradano la quota proteica e polisaccaridasi che rompono verosimilmente i legami tra la parte carboidratica di quelli e le fibrille. Ombreggio oro palladio; periodo 640 Å. (*Da Hodge*).

dall'associazione di tre catene polipeptidiche, ognuna delle quali avvolta ad elica sinistrogira con 10 residui aminoacidici ogni tre giri di spira, il tutto spaziato per una altezza di 29 Å. Queste tre catene risultano ulteriormente ripiegate attorno ad un asse comune, ad elica destrogira, il cui passo sarebbe di ≈ 86 Å (elica tripla). Questa particolare struttura è dovuta alla disposizione regolare della glicina (1 ogni 3 residui) e all'alto contenuto di iminoacidi. I legami a idrogeno intercatenari contribuiscono a stabilizzare la struttura (fig. 1, *E*).

c) L'*osservazione al microscopio elettronico* rivela come il c. possegga una tipica organizzazione fibrosa. Le fibre appaiono più o meno anastomizzate o disposte parallelamente con uno spessore che varia nei diversi connettivi in esame. Le fibre comunque si risolvono sempre in fibrille, di diametro compreso fra i 50 e i 2000 Å, caratterizzate dall'alternarsi di bande scure più lunghe e più spesse (bande A) e di bande chiare, più corte e più sottili (bande B), che si ripetono ad intervalli di ca. 640 Å. In ogni segmento periodico, dopo trattamento con ioni di metalli pesanti, si rendono evidenti fino a 12-13 bande minori, dette bande intraperiodo, disposte in modo

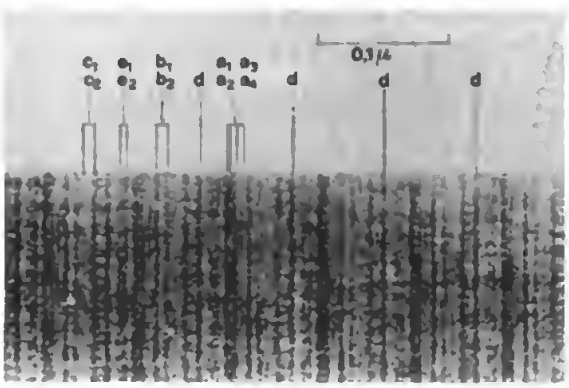


Fig. 3. Fibrille collagene artificialmente ricostruite, non distinguibili da quelle native, colorate con PTA (ac. fosfotungstico) a pH 4,2. Il periodo di 640 Å è caratterizzato dalla distanza d-d. Le bande intraperiodo vengono indicate con la nomenclatura usuale a_1-a_2-a_3-a_4-b_1-b_2-c_1-c_2-e_1-e_2 (175.000 ·). (*Da Hodge*).

polarizzato e quindi non centrosimmetrico e dovute all'alternarsi di regioni composte prevalentemente di aminoacidi polari (fig. 3).

Dal *c. nativo*, una volta che sia stato purificato dalla sostanza fondamentale, può essere estratto con sali neutri o acidi deboli il cosiddetto *c. neutro* e *acidosolubile* mentre il rimanente, la cui solubilizzazione può essere ottenuta solo con trattamenti chimici o fisici drastici, è detto *c. matrice* o *c. insolubile*. A questo risulta sempre legata, con legame covalente, una piccola quota di carboidrati (0,3%) facenti parte di proteoglicani interessati nella stabilizzazione del materiale fibroso nativo.

Il c. solubile e quello insolubile si formano per aggregazione del tropocollagene, macromolecola anisodiametrica lunga 2800 Å, spessa 14 Å con p. m. ≈ 320.000, formata da 3 catene polipeptidiche ognuna delle quali con p. m. ≈ 100.000, a conformazione trielicoidale. Due di queste, denominate α_1, hanno composizione aminoacidica eguale, mentre leggermente diversa è quella della terza, chiamata α_2. Talora nel tropocollagene sono invece presenti 3 catene diverse fra loro (α_1, α_2, α_3). In ogni caso la loro aggregazione è assicurata da legami ad idrogeno intercatenari oltre che da pochi altri legami covalenti. Dalla denaturazione del c. col calore, con l'urea e con il tiocianato di potassio, si liberano non solo singole catene α, ma anche dimeri (β) o trimeri (γ) formati rispettivamente da 2 o da 3 catene tenute insieme da legami covalenti intercatenari, sovente risultanti dall'unione di due molecole di ac. δ-aldeido-α-aminoadipico, che a sua volta deriva dalla deaminazione ossidativa a livello del C_ε di due residui lisinici (Piez). Nelle regioni terminali della molecola sono infine presenti sequenze aminoacidiche diverse da quelle delle prevalenti regioni ed aventi una conformazione amorfa (*telopeptidi*). La struttura primaria del tropocollagene è costituita da sequenze discontinue di aminoacidi per l'alternarsi di segmenti composti, in massima parte, da aminoacidi neutri e da altri con un numero elevato di aminoacidi polari. La conformazione ordinata di segmenti apolari è dovuta al ripetersi della sequenza Gly-Pro-X in cui X è frequentemente rappresentato dalla 4-idrossiprolina, per cui il tripeptide più rappresentato in queste regioni è Gly-Pro-Hypro. Un certo ordine è presente nei segmenti polari nei quali la prolina si lega agli aminoacidi basici. La glicina è distribuita uniformemente lungo le catene polipeptidiche (1 ogni 3 residui) salvo che nei telopeptidi ove si dispone in blocchi continui (Hannig e Nordwig).

Variando opportunamente temperatura, pH, concentrazione di soluzioni di NaCl, etc., le molecole di c. tendono ad interagire dando origine a 3 diversi tipi di precipitati, che al microscopio elettronico si presentano nel modo seguente (Hodge e Petruska):

a) fibrille con periodo di 640 Å simile a quello delle fibrille native;

b) fibrille con periodo di 2800 Å (FLS = *fibrous long spacing*) con bande intraperiodo centrosimmetriche, nelle quali le molecole di tropocollagene si allineano lateralmente e longitudinalmente (fig. 4);

c) brevi tactoidi cilindrici con seriazione polarizzata delle bande intraperiodo (SLS = *segment long spacing*) originatisi per aggregazione laterale e non longitudinale delle unità monomeriche e la cui seriazione corrisponderebbe alla reale disposizione dei gruppi funzionali presenti nel tropocollagene in soluzione. Visto il modo con cui *in vitro* si combina il tropocollagene, Hodge e Petruska hanno proposto un modello di aggregazione del tropocollagene nella formazione delle fibrille native (fig. 5).

Le molecole di tropocollagene, disposte in maniera disordinata nel *medium* extracellulare, si aggregano in modo tale che il loro contatto risulta da un allineamento fra le molecole

Digitized by Google

adiacenti, sfasato di ca. 1/4 della loro lunghezza, e da una contemporanea sovrapposizione a volte completa, a volte incompleta. Il periodo di 640 Å risulterebbe pertanto dall'alternarsi di zone a sovrapposizione completa (banda A) e zone a sovrapposizione incompleta (banda B). Nell'aggregazione *in vitro* delle molecole di tropocollagene si formano solo ponti idrogeno e legami elettrostatici, mentre *in vivo* molte di esse si uniscono anche con legami covalenti, che stabilizzano la struttura producendo aggregati fibrillari insolubili. Siffatti legami trasversi intermolecolari sono per l'appunto presenti nelle gelatine ottenute per denaturazione del c. insolubile e dalle quali sono stati isolati composti di tipo β, γ e δ (di p. m. molto elevato), la cui esistenza, data la composizione del tropocollagene (a_1, a_2, a_3), può essere spiegata solo ammettendo che essi derivano dall'unione di catene α di molecole diverse.

Biosintesi

Indagini di autoradiografia al microscopio elettronico e di centrifugazione differenziale condotte su omogenati di colture di fibroblasti contenenti prolina marcata, hanno dimostrato che la sintesi del tropocollagene avviene in corrispondenza di grossi polisomi (ca. 100-200 ribosomi) (Wettstein e coll.) adesi al reticolo endoplasmatico con una disposizione curvilinea spiralizzata o addirittura con un allineamento duplice. Risultano dall'aggregazione di un numero di ribosomi di gran lunga superiore a quello osservato nel citoplasma di cellule deputate alla sintesi di proteine globulari (emoglobina) e non possono essere completamente scomposti nei singoli costituenti (ribosomi) dalla ribonucleasi. La loro particolare grandezza è stata attribuita al fatto di essere legati ad un RNA messaggero (v. NUCLEICI ACIDI) policistronico mentre la refrattarietà all'enzima è stata ascritta ad una particolare resistenza all'attacco enzimatico di un particolare RNA che, oltre al RNA messaggero, li terrebbe uniti. È tuttavia molto più verosimile che ciò sia invece dovuto alla presenza sulla superficie dei polisomi di catene α in via di formazione. Queste, nel mentre si spiralizzano, si uniscono con catene uguali sincronicamente sintetizzate su polisomi vicini, che pertanto vengono fra loro legati.

I grandi polisomi risulterebbero formati dall'aggregazione di polisomi più piccoli, ognuno dei quali con il codice di una subunità di ciascuna catena α, ordinati in modo tale che, via via che le catene polipeptidiche α si formano per apposizione delle singole subunità, esse si avvolgerebbero a formare l'elica tripla.

L'apposizione delle singole unità nelle tre catene continua fino a che le subunità risultano in registro nella struttura trielicoidale, momento questo in cui la macromolecola del c., completamente formata, si stacca dai poliribosomi (Gould).

Nella biosintesi del c. particolare interesse rivestono le modalità con le quali il fibroblasto provvede all'incorporazione nella catena polipeptidica dell'idrossiprolina presente per ca. il 14% (Prockop *et al.*). L'idrossiprolina è un aminoacido che la cellula non ha a disposizione come tale ma che ricava mediante un processo di idrossilazione della prolina, che avviene solo dopo che la prolina è stata incorporata nella catena polipeptidica, non appena cioè il residuo prolinico si aggancia alla catena polipeptidica in formazione e sempre prima della formazione del legame peptidico fra il terminale carbossilico della stessa e quello aminico della glicina successiva. L'idrossilazione è condizionata attresi dal peso molecolare e quindi dalla lunghezza della catena polipeptidica in via di formazione (≈ 10.000), rimanendo escluse da questo processo le proline della parte iniziale della catena polipeptidica nascente, di quella parte cioè posta in prossimità dell'NH_2 terminale. Il processo di idrossilazione, catalizzato da un enzima che utilizza l'ossigeno molecolare per formare il gruppo OH, richiede la presenza di Fe^{2+}, Vit. C e ac. α-chetoglutarico. Un meccanismo analogo è stato supposto per l'idrossilazione della lisina (fig. 6).

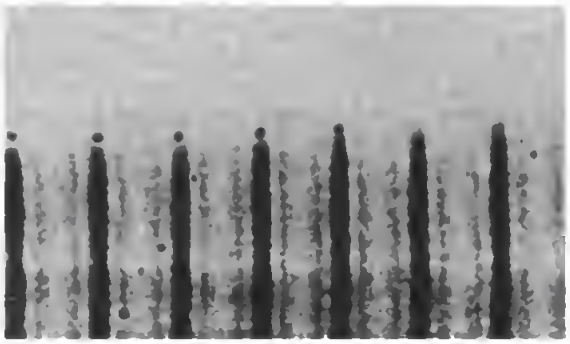


Fig. 4. Fibrille di tipo FLS precipitate da soluzioni di tropocollagene mediante aggiunta di glicoproteine sieriche e colorate con PTA. Il periodo di 2800 Å centrosimmetrico corrisponde alla distanza fra i punti. (*Da Hodge*).

Il precursore solubile del c., sintetizzato nel reticolo endoplasmatico granulare, viene poi raccolto in cisterne dello stesso e di qui, attraverso comunicazioni dirette ed intermittenti che si formano fra esso e la membrana plasmatica, riversato nel *medium* extracellulare. Esso non passa quindi attraverso il campo di Golgi, per il quale verrebbe invece veicolata la parte proteica dei proteoglicani che, sintetizzata nell'ergastoplasma e poi racchiusa nelle cisterne del medesimo, entra poi in vescicole che si staccano dal reticolo per fondersi successivamente con le cisterne del campo golgiano, dove la proteina viene coniugata con i glicosoaminoglicani. La tappa successiva consiste nella formazione delle fibrille. Quelle appena formatesi risultano per la massima parte costituite da c. neutro solubile. In un tempo successivo aumenta la percentuale di quelle formate da c. acidosolubile, mentre in un terzo tempo prevale invece la quota di quelle che si solubilizzano solo con drastici trattamenti chimicofisici (ad es. acqua ad alta temperatura). L'aggregazione nel *medium* extracellulare delle unità monomeriche e

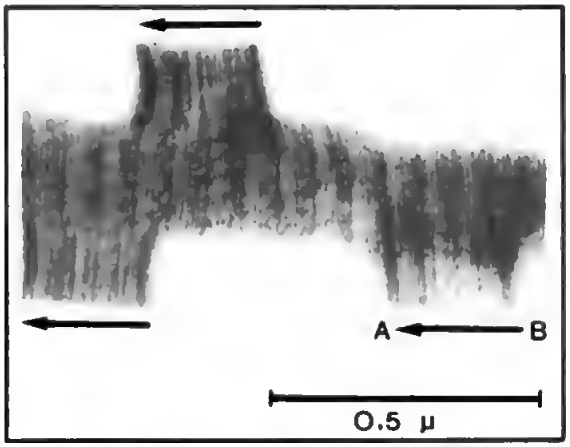


Fig. 5. Fibrille di tipo nativo, periodo di ≈ 650 Å, artificialmente ricostituite, sono state successivamente poste a contatto con soluzioni di tropocollagene, contenenti ATP ad un pH favorente la formazione di aggregati di tipo SLS. Questi appaiono come appendici originatesi per apposizione laterale rispetto alle fibrille native. Rivelano una orientazione ed una polarità caratteristiche rispetto alla struttura periodica delle fibrille native. Colorazione con PTA (55.000 ×). (*Da Hodge*).

Digitized by Google

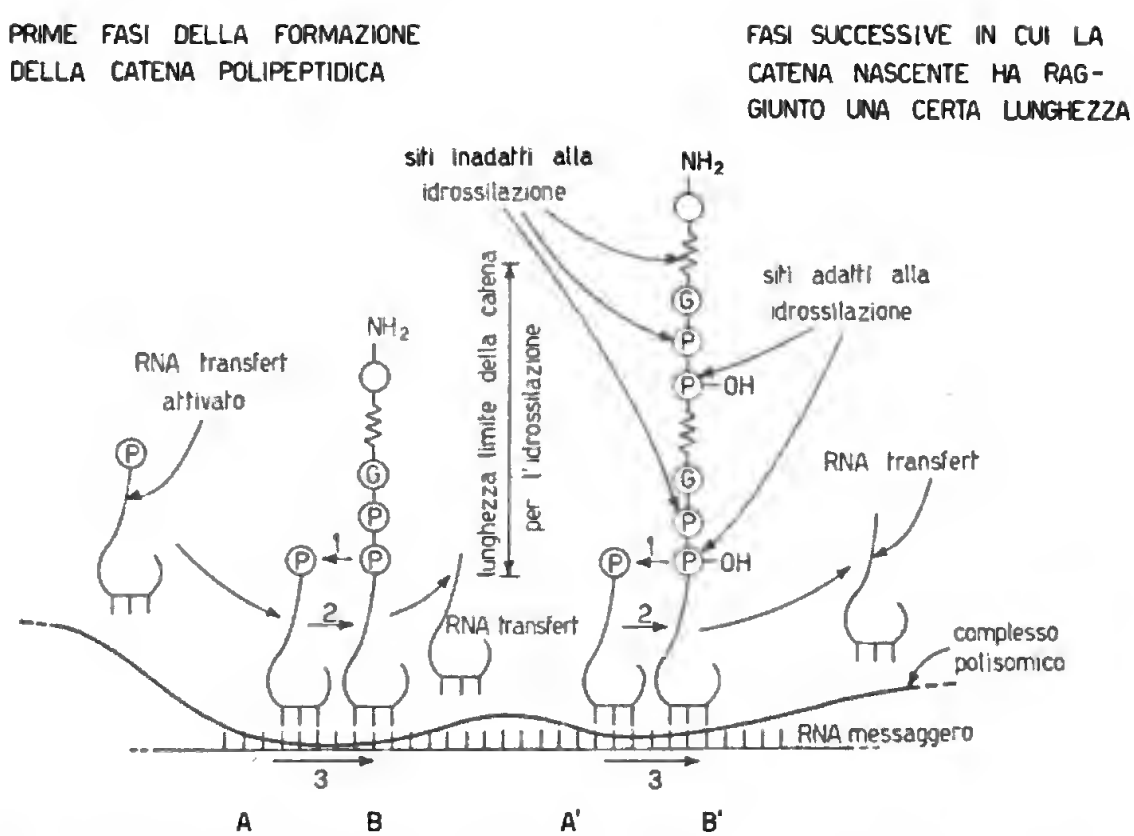


Fig. 6. Rappresentazione schematica della formazione delle catene polipeptidiche del c. e dell'idrossilazione della prolina a livello del complesso polisomico. Il numero 1 indica la formazione del legame peptidico. I numeri 2 e 3 il movimento dal punto A al punto B del RNA transfert e del RNA messaggero. A sinistra dello schema è rappresentata la porzione della catena polipeptidica nascente in cui non è avvenuta l'idrossilazione della prolina, mentre a destra sono indicati i siti nei quali l'idrossilazione è avvenuta. La sequenza Gly-Pro rappresenta il punto critico per l'idrossilazione del residuo prolinico seguente, mentre la glicina che si aggancia al tripeptide Gly-Pro-Hypro inibisce l'idrossilazione del residuo prolinico che ad essa si lega immediatamente dopo.

la stabilizzazione successiva degli aggregati sono in un primo tempo assicurate da legami deboli (ponti idrogeno, elettrostatici e fors'anche idrofobici) a cui si aggiungono, in prosieguo di tempo, legami covalenti intra- e intermolecolari.

La formazione delle fibrille *in vivo* ricalca pertanto quella *in vitro* e infatti la composizione aminoacidica, il quadro difrattografico e le immagini al microscopio elettronico delle fibrille artificialmente formate sono del tutto indistinguibili da quelli delle fibrille native. L'aggregazione iniziale, processo al quale non partecipano i proteoglicani a causa della loro alta concentrazione nel *medium*, è quindi un fenomeno spontaneo condizionato dalla particolare sequenza aminoacidica e dalla conformazione della macromolecola. La successiva insolubilità è invece dovuta alla progressiva formazione di legami trasversi intra- ed intermolecolari, che può seguire tre modalità diverse: 1) il tropocollagene possiede gruppi attivi che danno origine ai legami trasversi con gruppi funzionali di molecole adiacenti, una volta che le molecole di tropocollagene si sono aggregate in fibrille, previa rimozione della sostanza fondamentale; 2) il tropocollagene possiede gruppi bloccati in qualche modo, che debbono andare incontro a modificazioni chimiche per diventare attivi. Con questo meccanismo, da 2 residui di lisina si forma il legame trasverso fra due catene α in corrispondenza dei telopeptidi. In questo processo una ossidasi Cu^{2+}-dipendente catalizza la deaminazione ossidativa del Cε della lisina con formazione di 2 molecole di ac. α-amino semiadipico, che si legano successivamente fra loro; 3) la molecola di c. ha dei gruppi attivi che, dopo l'aggregazione in fibrille, vengono uniti da materiale non collagene, presente nella sostanza fondamentale. I proteoglicani, formati da un asse proteico centrale lungo 4000 Å, da cui si staccano unità polisaccaridiche ad alto peso molecolare di condroitinsolfato e di cheratosolfato, favorirebbero invece l'aggregazione delle fibrille in entità fibrose di dimensioni via via crescenti mediante legami elettrostatici fra i gruppi acidi delle loro estremità libere ed i gruppi basici laterali delle regioni polari del c., o addirittura con legami covalenti peraltro non ancora noti (Mathews e coll. [fig. 7]).

Metabolismo

Il c. giovane, a differenza di quello depositato da lungo tempo, incorpora rapidamente glicina, prolina e lisina marcate. Esso mantiene tuttavia per poco tempo la sua radioattività, mentre quello adulto, pur contenendo una quantità minore di aminoacidi radioattivi, la conserva più a lungo. Se in animali giovani si procede poi all'estrazione del c. neutro e acidosolubile o alla denaturazione termica di quello insolubile, a breve intervallo dall'iniezione di aminoacidi marcati, la radioattività è presente specialmente nel c. solubile mentre, a distanza di tempo dall'inie-

Digitized by Google

zione dell'aminoacido marcato, la radioattività è presente in maniera prevalente nel c. insolubile, e ciò a riprova di una progressiva trasformazione del c. neutro e acidosolubile in quello maturo e insolubile. Quest'ultimo dimostra un metabolismo minimo; una volta depositato avrebbe infatti una vita media corrispondente a quella dell'organismo ospite.

Vi sono peraltro molte condizioni fisiologiche, patologiche spontanee o artificialmente prodotte, nelle quali vengono rimosse quantità notevoli di c. Fra le prime giova ricordare l'accrescimento osseo o quei processi che, durante l'arco vitale, ne condizionano il continuo rimodellamento, le riparazioni cicatriziali da ferite, l'involuzione uterina *postpartum*, nella quale, già dopo solo 4 giorni, la quantità di c., che era aumentata di ben 5 volte durante la gravidanza, ritorna normale.

Fra le seconde figurano invece l'*osteoporosi*, l'*osteomalacia*, la *malattia di Paget*, il *latirismo*, la *sindrome di Marfan*, il *rachitismo*, l'*artrite reumatoide*, la *malattia reumatica*, *malattie cutanee* come ad es. l'*eritema multiforme*, lo *scorbuto*, etc., e, secondo alcuni AA., le *neoplasie maligne*, nelle quali l'invasività del tumore sarebbe da ascrivere ad una degradazione del c. posto in prossimità del focolaio neoplastico, e ancora il riassorbimento del c. artificialmente impiantato, da cirrosi sperimentale da CCl_4 e da dimetilaminobenzaldeide, nelle quali il c. neoformatosi viene degradato se si interrompe, in limiti di tempo discreti, la somministrazione di agenti cirrogeni. Nei tessuti ove la degradazione è in atto sono reperibili peptidi contenenti idrossiprolina, di vario peso molecolare, che dai tessuti passano nel siero e da questo infine nelle urine. Questo processo, se considerato nei suoi termini essenziali, cioè come idrolisi enzimatica della molecola, può manifestarsi in due modi che non si escludono a vicenda ed i cui meccanismi possono essere considerati come strettamente coordinati (Woessner).

a) La digestione s'inizia ad opera di collagenasi prodotte molto spesso da cellule mesenchimali e solo talora, come nell'involuzione uterina *postpartum* o nella metamorfosi dei girini, da cellule epiteliali, disperse nella sostanza fondamentale e capaci di agire a pH, temperatura e forza ionica compatibili con quelle dei liquidi extracellulari. Le collagenasi che agiscono selettivamente su specifici siti (v. ENZIMI) della molecola (la collagenasi batterica rompe il legame peptidico fra l'NH_2 della glicina e il C terminale di un largo numero di aminoacidi; invece per quella isolata dai girini l'NH_2 terminale appare essere quello della leucina o isoleucina e il C terminale della glicina) devono però essere necessariamente integrate da altre attività enzimatiche, anche perché *in vitro* esse, da sole, si sono rilevate incapaci di degradare le fibre collagene intatte. Anche *in vivo* le fibre collagene, per essere suscettibili all'attacco collagenasico, dovrebbero pertanto subire, ad opera di proteasi aspecifiche, cospicue alterazioni strutturali, quale ad es. la degradazione dei proteoglicani interfibrillari, onde consentire la separazione della fibra in fibrille di dimensioni minori, sulle quali soltanto la collagenasi è operante.

b) Nella degradazione operano enzimi lisosomici, per la massima parte prodotti da cellule mesenchimali, che versano nel *medium* cataboliti acidi (ac. lattico e ac. citrico) necessari per creare il pH ottimale per la loro attività. È quanto avviene nel tessuto osseo, ove il c. viene degradato prima della completa rimozione della quota inorganica (apatiti), in corrispondenza della superficie e fra le pieghe del bordo striato degli osteoclasti. Questi versano, in prossimità del contorno cellulare, il contenuto di vescicole lisosomicosimili ricche di enzimi

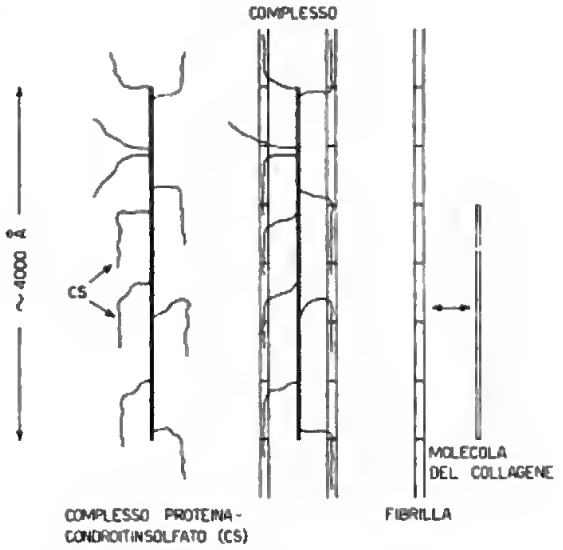


Fig. 7. Modello raffigurante i rapporti tra c. e complesso proteina-condroitinsolfato. (*Da Mathews, modificata*).

fra i quali, oltre alla fosfatasi acida (v. FOSFATASI), alla β-glicuronidasi e alle catepsine acide, è stata isolata una collagenasi con *optimum* di azione a pH 6, responsabile della degradazione extracellulare della matrice fibrosa. Il processo verrebbe poi continuato all'interno della cellula, per fagocitosi dei prodotti iniziali di idrolisi, da parte delle catepsine acide del gruppo D. Non è da escludersi tuttavia che una quota di c. possa venire completamente degradata all'esterno ad opera di proteasi aspecifiche. In entrambi i casi si ottengono comunque dei prodotti finali: piccoli peptidi o anche singoli aminoacidi

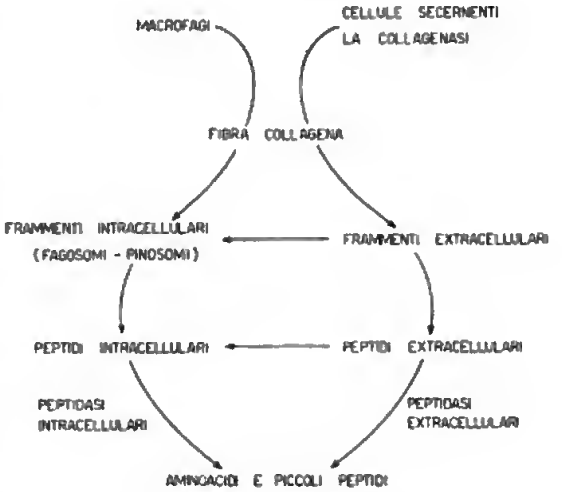


Fig. 8. Schema illustrante le modalità con cui la fibra collagena può venire degradata. (*Da Woessner*).

Digitized by Google

il cui destino metabolico è comune a quello dei prodotti di degradazione di altre proteine (fig. 8).

Nei processi esitanti in un rimodellamento della componente stromale il c. degradato viene sempre sostituito, del tutto o in parte, da altro neoformato. Degradazione e neosintesi, pur svolgendosi con una velocità differente nei singoli casi, risultano per lo più bilanciate, per cui la quantità del c. presente nel tessuto risulta invariata. Vi sono peraltro alcune condizioni nelle quali l'equilibrio è spostato a favore della degradazione, con conseguente diminuzione più o meno consistente del c. Ciò si verifica quando, ad es., un ritmo accelerato dell'attività collagenolitica si accompagna ad un ritmo normale della sintesi (metamorfosi dei girini), quando ad un rallentamento della sintesi fa riscontro un'accelerazione dei processi degradativi (involuzione *postpartum*) o quando, pur essendo ridotto il ritmo della proteolisi, è ancor più rallentata la velocità della neosintesi (scorbuto).

Ruolo fisiologico

Il c. dei mammiferi è una proteina fibrosa la cui precipua funzione è quella di resistere alla tensione, proprietà che, manifestandosi in maniera prevalente, se non esclusiva, nel senso della sua lunghezza, varia nei diversi tessuti a seconda dell'orientamento e della disposizione che vi assumono le fibre.

Nel tendine, le cui fibre sono a decorso parallelo, il modulo di elasticità è estremamente elevato (10^{10} dyn/cm^2), il carico di rottura è di ca. 5-10 kg/mm^2, mentre la deformazione a rottura è di ca. il 10% della lunghezza originaria. La rottura, che non si manifesta a livello dei legami peptidici (necessiterebbe in tal caso di una forza superiore di almeno un ordine di grandezza a quella richiesta) è dovuta invece ad un eccessivo slittamento reciproco delle fibrille, che nel punto di rottura appaiono sfilacciate. Se riferita all'area di sezione unitaria, la forza tensiva dei tendini è più bassa di quella dell'acciaio, ma sempre, comunque, comparabile a quella delle più resistenti proteine fibrose animali o vegetali.

Questa grande resistenza meccanica è dovuta ad una sistemazione compatta dell'unità fibrosa, a cui concorrono, nei gradini organizzativi più complessi (fibra), i legami fra i proteoglicani e le fibrille, e, a livello molecolare, i ponti idrogeno intercatenari ed i legami trasversi covalenti intramolecolari (intercatenari) e intermolecolari.

Variazioni drastiche delle proprietà tensive delle fibre collagene, riconducibili a degradazione enzimatica del materiale mucoproteico interfibrillare, si osservano nella fase terminale della gravidanza e durante il parto, quando le fibre collagene del canale cervicale diventano molto estensibili, concorrendo in tal modo alla dilatazione del canale medesimo (Harkness).

È certo tuttavia che la stabilità strutturale è per la massima parte riconducibile alla conformazione molecolare della proteina, i cui parametri roentgengrafici consentono di definirla sistemata in uno stato paracristallino. Questo viene perduto se il c. viene trattato con acqua ad una temperatura critica T_s (temperatura di accorciamento) che, per quello dei mammiferi, è di 65 °C. La fibra si accorcia di ca. ⅓, si ingrossa, aumenta modicamente di volume e perde la refrattarietà alla tripsina, propria del materiale nativo. Questo evento, paragonato ad una transizione di fase, risulta da un cambiamento dell'assetto molecolare del c. che, da altamente ordinato, diventa disordinato, come lo dimostra fra l'altro la scomparsa ai raggi X dei riflessi meridionali ed equatoriali. Una T_s inferiore a 65 °C si ha per il c. dei pesci, e ancor più per quello dei vermi, e ciò in virtù della correlazione fra valore di T_s e grado della stabilità strutturale, che a sua volta dipende dal numero dei residui prolinici ed idrossiprolinici presenti nella molecola. Per questo motivo, mentre nel c. dei mammiferi, su 1000 residui, ben 222 sono costituiti da iminoacidi, in quello dei vermi ne sono presenti solo 137. Nel c. di questi ultimi però il calo della prolina e dell'idrossiprolina è compensato da un aumento della serina e della treonina (86 residui su 1000), che a loro volta diminuiscono in quello dei mammiferi (49 residui su 1000) (Kulonen). Durante la filogenesi, a causa delle mutate condizioni ambientali e soprattutto della temperatura, la struttura del c. diventa perciò sempre più stabilizzata mercé un progressivo aumento degli aminoacidi ad anello pirrolidinico, cosa del tutto possibile se si pensa che il codice genetico della serina e della prolina differisce solo nella prima lettera (UCU per la serina e CCU per la prolina, Rudall). L'aumento che si riscontra durante la filogenesi degli iminoacidi nella molecola del c. dipenderebbe pertanto da una mutazione della prima lettera del codice, per cui l'uracile (U) diventa citosina (C).

Un altro ruolo importante è svolto dal c. nella dentina e nell'osso, tessuti nei quali il processo di mineralizzazione è condizionato da molteplici interazioni fra il c., i proteoglicani e gli ioni Ca^{2+} e PO_4^{3-} presenti in soluzione in equilibrio metastabile. In questo processo il c., previa fosforilazione della serina presente in *loci* definiti della molecola (Glimcher), innesca la nucleazione del cristallo e ne favorisce l'accrescimento, per cui i cristalli che si formano immediatamente dopo raggiungono dimensioni ben definite e si dispongono nello spazio con un ordinamento che ricalca quello del c. su cui si depositano.

Bibliografia

Fastoe J. E., *Biochem. J.*, 1955, **61**, 589.
Gallop P. M., Seifter S., in Ramanathan N. ed., *Collagen*, 1962, Interscience, New York, p. 249.
Glimcher M. R., *Rev. Mod. Phys.*, 1959, **31**, 359.
Glimcher M. J., Krane S. M., Ramachandran G. N. ed., *Treatise on Collagen*, II, B, 1968, Academic Press, London, New York, p. 177.
Gould S. B., Manner G. *et al.*, in Fitton Jackson S., Harkness R. D. *et al.*, eds., *Structure and Function of Connective and Skeletal Tissue*, 1965, Butterworths, London, p. 281.
Hannig K., Nordwig A., in Ramachandran G. N. ed., *Treatise on Collagen*, I, 1967, Academic Press, London, New York, p. 73.
Harkness M. L., Harkness R. D., *J. Physiol.*, 1959, **148**, 524.
Hodge A. J., Petruska J. A., in Ramachandran G. N. ed., *Aspects of Protein Structure*, 1963, Academic Press, London, New York.
Hodge A. J., Petruska J. A., Bailey A. J., in Fitton Jackson S., Harkness R. D. *et al.*, eds., *Structure and Function of Connective and Skeletal Tissue*, 1965, Butterworths, London, p. 31.
Kulonen E., Pikkarainen J., in Balazs E. A. ed., *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, I, 1970, Academic Press, London, New York, p. 81.
Mathews M. B., Lasaiyte., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1958, **74**, 158.
Piez K. A., *Birth Defects - Original Article Series- Structurol Orgonisation of the Skeleton*, II, 1966, The National Fundation, March of Dimes, p. 5.
Prockop D. J., Peterkofsky B., Udenfriend S. J., *Biol. Chem.*, 1962, **237**, 158.
Proc. Sympos. Int. sur le tissu conjonctif, 1965, Comte, Lyon.
Ramachandran G. N., Sasisekharan V. *et al.*, in *Biochimie et physiologie du tissu conjonctif*, 1965, Comte, Lyon, p. 219.
Rich A., Crick F. H., *J. Molec. Biol.*, 1961, **3**, 483.
Rudall K. M., in Ramachandran G. N. ed., *Treatise on Collagen*, I'A, 1968, Academic Press, London, New York, p. 83.
Weitstein F. O., Staehlin T., Nolt H., *Nature (London)*, 1963, **197**, 43.
Woessner J. F. jr., in Hall D. A. ed., *International Review of Connective Tissue Research*, III, 1965, Academic Press, London, New York, p. 201.
Woessner J. F. jr., in Ramachandran G. N. ed., *Treatise on Collagen*, II, B, 1968, Academic Press, London, New York, p. 312.

LORENZO GOTTE

Digitized by Google

COLLAGENOPATIE

F. *moladies collogènes.* - I. *collagenous diseases.* - T. *Kollagenkrankheiten.* - S. *enfermedades del colágeno.*

Il termine collagenopatie o malattie del collagene è stato introdotto nel 1942 da Klemperer e coll., con l'intento di richiamare l'attenzione su un gruppo di affezioni caratterizzate da patimento primitivo e sistemico della sostanza metaplasmatica del tessuto connettivo ed il cui fondamento patogenetico andava individuato in un meccanismo di tipo allergico.

Per rendersi conto del significato concettuale di detto termine è utile ricordare che all'incirca un decennio prima, e precisamente tra il 1929 ed il 1933, il patologo tedesco Klinge, sulla scorta di una serie di ricerche sul reumatismo articolare acuto e sull'artrite reumatoide sperimentali da siero eterologo, aveva constatato come le prime manifestazioni morbose si ordissero a spese del metaplasma connettivale (fibre e sostanza fondamentale interfibrillare), senza apprezzabile partecipazione delle cellule. Si trattava di un riscontro nuovo, addirittura rivoluzionario per quei tempi in cui si soleva riconoscere la priorità alla reazione cellulare.

Le lesioni rinvenute a carico del metaplasma corrispondono inizialmente ad uno stato di rigonfiamento, di basofilia e metacromasia della sostanza fondamentale, cui si attribuisce la denominazione di degenerazione mucoide o di edema mucoso di Talalajew. Successivamente si configura il quadro della degenerazione fibrinoide. Al microscopio ottico le fibre appaiono rigonfie, si fondono e danno origine ad un complesso omogeneamente eosinofilo. Inoltre esse perdono la capacità di colorarsi con i metodi cosiddetti elettivi per il collagene, mentre acquistano una più o meno spiccata argentofilia. Nel contempo si rende palese una rete fibrillare con gli attributi tintoriali della fibrina, onde la qualificazione di *fibrinoide.* Su questa base Klinge ha ritenuto essere la degenerazione fibrinoide espressione del tutto specifica della reazione allergica.

Dalle ricerche di Klinge e dalle implicazioni da queste derivate prende dunque avvio la concezione di Klemperer delle malattie del collagene, la quale ha soprattutto come precipuo scopo quello di accentrare l'interesse dello studioso su un gruppo di malattie con substrato anatomopatologico apparentemente similare e accomunate da una patogenesi immunoallergica; ciò al fine di favorirne lo studio e di risolverne senza preconcetti il problema dell'essenza. Tuttavia la definizione speculativa di Klemperer è stata motivo di gravi disagi nella pratica clinica, in quanto ha spesso portato a riunire insieme affezioni disparate non certamente rispondenti alle vedute originali dell'A. Ed egli stesso ebbe a dolersene in un articolo critico posteriore: «l'impazienza dei clinici che si dedicano alla ricerca, come pure un culto particolare per la terminologia diagnostica hanno portato ad una popolarità esagerata la diagnosi di malattia del collagene. Si corre il rischio che questo possa diventare un termine generico capace di abbracciare malattie con quadri clinici ed anatomici di difficile interpretazione. Esso non è un termine diagnostico e certamente non definisce il processo morboso delle malattie raggruppate sotto tale dizione». Insieme con tale indiscriminata tendenza intesa ad aumentare il numero delle affezioni da annoverare tra le malattie del collagene, si è andata sempre più affermando la nozione che la degenerazione fibrinoide non è una lesione patogeneticamente e morfologicamente unitaria e specifica, ma varia a seconda dei moventi che di volta in volta ne risultano essere responsabili. Pertanto oggi il termine di malattie del collagene è destinato a cadere in disuso, mentre le affezioni che sotto di esso venivano raggruppate stanno più opportunamente passando nel novero delle malattie immunologiche.

Nelle more della problematica qui discussa, le affezioni che secondo la maggioranza degli AA. godono di qualche giustificazione per essere annoverate tra le malattie del collagene sono le seguenti: lupus eritematoso, panarterite nodosa, arterite granulomatosa a cellule giganti, granulomatosi di Wegener, reumatismo articolare acuto, artrite reumatoide, dermatomiosite, sclerodermia. La loro trattazione è affidata alle voci relative.

V.: ARTRITE REUMATOIDE; ARTERITE TEMPORALE; DERMATOMIOSITE; LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO; MALATTIE AUTOIMMUNI; PERIARTERITE NODOSA; REUMATICA MALATTIA; SCLERODERMIA; WEGENER, GRANULOMATOSI DI.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, Mosby, St. Louis.
Klemperer P., Pollack A. D., Baher G., *J. A. M. A.*, 1942, **119**, 331.
Klemperer P., *Amer. J. Path.*, 1950, **26**, 505.
Klinge F., *Beitr. Path. Anat.*, 1929, **83**, 184.
Klinge F., *Ergebn. Allg. Path.*, 1933, **27**, 1.
Talalajew W. T., *Zbl. Path.*, 1924, **35**, 70.
Talalajew W. T., *Klin. Wschr.*, 1929, **124**.

ANTONIO ASCENZI

COLLASSO CIRCOLATORIO: V. SHOCK; CUORE e relativo quadro sistematico.

COLLASSO POLMONARE: V. COLLASSOTERAPIA; PNEUMOTORACE; POLMONE; TUBERCOLOSI POLMONARE.

COLLASSOTERAPIA

F. *collopsothéropie.* - I. *collapsatherapy.* - T. *Lungenkallapstherapie; Kallapsotherapie.* - S. *calopsoteropio.*

Definizione

Collassoterapia è quella pratica terapeutica che mira a realizzare uno stato di retrazione, transitoria o permanente, del polmone o di singole parti di esso, creando, attraverso una detensione del viscere, un relativo riposo funzionale che favorisce la guarigione di processi morbosi a carattere distruttivo e in particolare della tisi.

Cenni storici e fisiopatologia.

Spetta a Carlo Forlanini il merito di avere ideato e applicato in malati di tbc polmonare il collasso artificiale del polmone mediante il pneumotorace [pnx] terapeutico allo scopo di arrestare l'evoluzione dei processi tisiogeni polmonari. La sua prima enunciazione teorica risale al 1882, mentre l'attuazione del suo metodo sui malati avvenne molti anni più tardi.

Il nuovo metodo terapeutico venne accolto, all'inizio del secolo, con una certa ostilità, ma i brillanti risultati ottenuti col pnx artificiale in malati con forme anche piuttosto avanzate di tbc, fecero sì che il metodo di Forlanini si diffondesse dal 1912 in poi in tutto il mondo con un progressivo allargamento delle sue indicazioni, tanto che si può affermare che per ca. 40 anni e cioè fino al 1944 (anno della scoperta del primo farmaco ad azione antimicobatterica, la streptomicina), il pnx è stato il mezzo più efficace per la cura di forme anche relativamente avanzate di tbc polmonare. Alla diffusione del metodo di Forlanini contribuirono in Francia Dumarest, in Scandinavia Saugman, in Germania Brauer, in Svizzera Spengler e in Italia Eugenio Morelli, allievo di Forlanini.

Le basi fisiopatologiche sulle quali si fonda la c. sono quelle enunciate da Forlanini nei suoi primi lavori e si imperniano essenzialmente sul cosiddetto «trauma respiratorio», che si suole dividere in statico e dinamico.

Il contrasto di forze elastiche, le une centrifughe (rap-

Digitized by Google

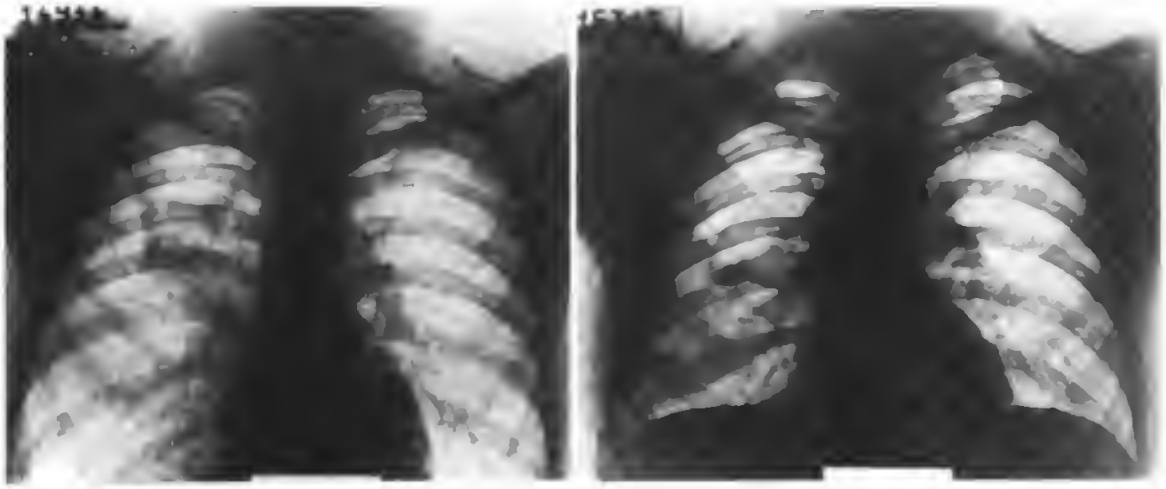


Fig. 1. *A sinistra*: pnx terapeutico destro con aderenze tranti sul lobo superiore. Caverna beante. *A destra*: lo stesso caso dopo resezione delle aderenze. Collasso efficiente del lobo superiore ed elisione della caverna.

presentate dalla parete toracica e dai muscoli che su di essa si impiantano), le altre centripete (costituite dalla elasticità intrinseca del tessuto polmonare), costituisce la causa dello stato di permanente dilatazione polmonare la quale si accentua nell'inspirazione (fattore dinamico) ma non si annulla nella fase di espirazione e di riposo (fattore statico). Codesto contrasto di forze si ripercuote sullo spazio virtuale pleurico, la cui negatività di pressione garantisce la perfetta adesione dei due foglietti pleurici.

Questo permanente stato di distensione polmonare, con le sue ritmiche sollecitazioni nell'inspirazione, ben tollerato e compensato in condizioni di normalità del parenchima, crea invece, in condizioni patologiche, una tendenza alla disgregazione delle parti infiltrate ed anelastiche e la distensione polmonare si trasforma così in un fattore traumatico.

Per quanto la formazione di caverne non sia peculiare del polmone (basti pensare alla frequenza di caverne tubercolari del rene), non vi è dubbio che lo stato di distensione del parenchima polmonare, soprattutto nella sua componente dinamica, favorisce grandemente la disgregazione dei focolai caseosi facilitando la formazione e l'allargamento delle caverne.

Con il collasso del polmone si elimina il trauma respiratorio statico, mentre la limitata mobilità respiratoria del polmone collassato induce una cospicua riduzione del trauma respiratorio dinamico. E le constatazioni cliniche raccolte in grandissimo numero nella prima metà di questo secolo in tutto il mondo hanno confermato che nella grande maggioranza dei casi, allorquando il collasso polmonare determinato dal pnx non sia ostacolato da aderenze pleuriche e quando sussista una normale pervietà bronchiale, le caverne tendono a ridursi progressivamente per avvicinamento delle loro pareti fino ad elidersi e a cicatrizzare per effetto del collasso stesso.

Pnx intrapleurico di Forlanini

Rappresenta il metodo collassoterapico per eccellenza che realizza, nel modo più semplice, le condizioni ideali atte ad eliminare il trauma statico e a ridurre quello dinamico. È probabile che anche altri fattori (di ordine circolatorio ed immunobiologico) intervengano ad integrare quello meccanico del collasso favorendo la cicatrizzazione delle lesioni tubercolari.

Per la creazione del pnx artificiale esistono numerosi apparecchi, consistenti in un manometro ad acqua e in serbatoi di vetro contenenti aria filtrata. L'aspirazione spontanea di gas nella pleura, che garantisce la completa innocuità dell'intervento evitando le pericolose embolie gassose, è realizzabile con l'apparecchio di Morelli, nel quale il serbatoio di vetro è sostituito da un palloncino di gomma.

Qualora dopo l'istituzione del pnx si rendano evidenti aderenze pleuriche limitanti il collasso del lobo interessato, esse possono essere sezionate con un galvanocauterio introdotto nel cavo pleurico sotto la guida di un toracoscopio (operazione di Jacobaeus) (fig. 1).

Poiché l'aria introdotta nel cavo pleurico tende a riassorbirsi, è necessario, ogni 3-5 giorni all'inizio ed ogni 8-10 giorni successivamente, praticare regolari rifornimenti di aria (in genere nella misura di 400-500 ml). Nei casi con collasso efficiente, il pnx va condotto per 18-24 mesi a partire dalla data di negativizzazione dell'espettorato.

Posizione attuale del pnx

Fin dall'introduzione nella pratica dei primi medicamenti ad azione antimicobatterica (streptomicina, PAS) si poté constatare come risultati favorevoli con tale nuova terapia si potevano ottenere proprio in quelle forme di tbc che rappresentavano le indicazioni ideali per il pnx terapeutico (forme essudative recenti, infiltrati tisiogeni, miliari circoscritte), per cui molti AA. consigliarono di differire l'attuazione del pnx facendolo precedere da un congruo periodo preparatorio di terapia chemioantibiotica. L'introduzione nella tisioterapia dell'idrazide dell'ac. isonicotinico, avvenuta nel 1952, determinò un'ulteriore svolta nelle indicazioni del pnx poiché si poté constatare che l'associazione streptomicina + PAS + isoniazide era in grado di far regredire, in maniera talora rapida e completa, lesioni polmonari che fino allora sembravano essere di assoluto dominio del pnx artificiale. Pertanto, dal 1955 in poi, si verificò in tutto il mondo una progressiva riduzione dei casi di tbc trattati col metodo di Forlanini. Tuttavia non pochi AA. (soprattutto italiani)

Digitized by Google

continuarono per parecchi anni ad applicare il pnx con la convinzione che la chemioterapia antitubercolare non fosse in grado da sola di produrre guarigioni stabili specie nelle forme cavitarie. Ma la scoperta di un gran numero di nuovi farmaci antitubercolari come la pirazinamide, la kanamicina, la cicloserina, la capreomicina, l'etambutolo e, del tutto recentemente, la rifampicina, nonché una migliore conoscenza della straordinaria efficacia di un corretto impiego dell'isoniazide, non tardarono a smentire questo orientamento dei fautori del pnx. Inoltre si è potuto constatare che una corretta terapia chemioantibiotica, guidata dall'antibiogramma, condotta per un periodo di tempo sufficientemente lungo, con un'appropriata posologia ed una opportuna associazione medicamentosa, è oggi in grado di avere ragione di pressoché tutte le forme recenti di tbc anche se avanzate.

Pertanto, al momento attuale, il pnx può trovare applicazione nella tisioterapia solo in casi del tutto eccezionali (come in ammalati che rifiutano o non tollerano la chemioterapia oppure in certe forme emoftoizzanti non dominabili con la chemioterapia e con i medicamenti antiemorragici). Ma si tratta di casi estremamente rari, per cui si può affermare che tutte le forme di tbc polmonare che costituivano in passato indicazioni per il trattamento pneumotoracico sono oggi di dominio della chemioterapia.

Collassoterapia chirurgica

La c. chirurgica, in generale, trova le sue indicazioni nei casi in cui il pnx non sia attuabile per l'esistenza di una sinfisi pleurica. Il più importante e relativamente più diffuso metodo collassoterapico chirurgico è rappresentato dalla *toracoplastica*, che si realizza mediante la resezione di più o meno vasti tratti delle prime costole (in genere da un minimo di 4 ad un massimo di 9) (fig. 2). Nelle sue varie tecniche di realizzazione (proposte da Sauerbruch, Proust, Maurer, Semb, Morelli e Di Paola) la toracoplastica ha subito, seppur meno del pnx, una graduale riduzione delle sue indicazioni a seguito dei progressi della chemioterapia antitubercolare da un lato e dall'altro per la crescente diffusione della chirurgia di exeresi, che consente oggi la diretta asportazione del lobo o del polmone ammalato.

Le attuali indicazioni della toracoplastica sono limitate a certe forme unilaterali croniche o ipercroniche di tbc cavitaria, non completamente dominabili dalla chemioterapia soprattutto in quei soggetti che per la loro età, o per incipienti fenomeni di insufficienza respiratoria oppure per la coesistenza di altra malattia, non sono in grado di sopportare interventi di exeresi polmonare.

In soggetti anziani, anche caverne residue dopo aspirazione endocavitaria possono essere opportunamente trattate con toracoplastica. Infine un'indicazione ancora relativamente frequente è rappresentata dalla inespansibilità polmonare dopo lobectomia o dopo interventi di decorticazione pleuropolmonare per empiemi cronici, emotoraci incapsulati e pachipleuriti viscerali in genere.

Il *pnx extrapleurico* proposto da Graf e Schmidt è un'altra forma di c. chirurgica, che si attua, nei casi di sinfisi pleurica, mediante lo scollamento manuale del polmone dalla parete toracica. Tale intervento ha goduto in passato di un certo favore fra i tisiologi nonostante la frequenza delle complicazioni (emorragie, fistole bronchiali, empiemi) e la relativa insufficienza del collasso polmonare così realizzato. Inoltre, date le frequenti complicanze a distanza (inespansibilità polmonare a fine cura, versamenti saccati), questa forma di c. chirurgica

Fig. 2. Toracoplastica parziale superiore destra (5 costole).

è stata oggi abbandonata. La *paralisi terapeutica del diaframma* (frenicoexeresi o frenicofrassi) ha avuto in passato una notevole diffusione soprattutto nel trattamento delle caverne dei lobi inferiori, associata o meno al *pneumoperitoneo*. Oggi gli interventi sul nervo frenico non si praticano più data la forte riduzione della funzionalità respiratoria che essi comportano e che tende ad aggravarsi col passare degli anni. Per contro la lobectomia inferiore trova in simili casi indicazioni migliori ed è meglio tollerata della frenicoexeresi. Lo stesso dicasi per il pneumoperitoneo, intervento di facile attuazione e praticamente scevro di inconvenienti ma di scarsa efficacia terapeutica qualora non sia associato alla paralisi del diaframma. Al giorno d'oggi il pneumoperitoneo terapeutico può trovare applicazione in certi casi di tbc complicati da emottisi infrenabili oppure, dopo interventi di lobectomia, allo scopo di facilitare la riespansione del lobo residuo

È stato già accennato come al giorno d'oggi si tenda a preferire la chirurgia di exeresi alla c. chirurgica. In favore di quest'ultima si debbono considerare, come si è detto, l'età del paziente, la coesistenza di alterazioni broncopolmonari che comportano una relativa insufficienza respiratoria e la coesistenza di altre malattie (diabete, arteriosclerosi, cardiopatie). Nei casi limite, una toracoplastica parziale potrà essere attuata come intervento preparatorio di una successiva lobectomia.

V. anche: TUBERCOLOSI POLMONARE.

Bibliografia

Brauer L., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1906, 17.
Dumarest F., *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, in *Lyon Méd.*, 1910, 51.
Fegiz G., *Policlinico (Prat.)*, 1962, 69, 485.
Fegiz G., *Policlinico (Prat.)*, 1965, 72, 289.
Forlanini C., *Scritti*, 1928, Cappelli, Bologna.
Graf W., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1937, 63, 4.
Morelli E., *Scritti*, 1956, ed. Federazione Ital. contro la Tbc, Roma.
Morelli E., Di Paola N., Zorzoli G., *Ann. Ist. Forlanini*, 1941, 5, 759.
Proust G., Maurer A., *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, 1931, 57, 28.
Saugman Ch., *Ugeskr. Laeg.*, 1907, 39.
Sauerbruch F., *Die Chirurgie der Brustorgane*, 1920, 2 ed., Springer, Berlin.
Schmidt W., *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1937, 3, 1122.
Semb J., *Acta Chir. Scand.*, 1935, 76, 112.
Spengler L., *Z. Tuberk.*, 1901, 1, 2.

GIUSTO FEGIZ

Digitized by Google

COLLIRI

F. *collyres*. - I. *eye-drops*. - T. *Augenwässer*; *Augentropfen*. - S. *colirios*.

Sono preparazioni medicamentose destinate ad essere applicate nel sacco congiuntivale. Anticamente venivano preparate in eccipienti collosi tirati in forma di bastoncini appuntiti, con la cui estremità si toccavano i bordi palpebrali. Nel corso dei tempi, secondo le varie farmacopee, il termine *collirio* è servito ad indicare preparazioni assai differenti: c. gassosi o vapori di liquidi volatili; c. secchi o polveri molto fini; c. morbidi o grassi, indicati oggi col nome di *pomate oftalmiche*. Nel concetto attuale i c. sono unicamente preparazioni liquide, generalmente acquose, ma talvolta oleose, che vengono instillate per mezzo di un contagocce. I c. debbono rispettare le proprietà fisicochimiche della secrezione lacrimale e non ledere le fini strutture dell'epitelio congiuntivale e corneale. Pertanto essi devono rispondere essenzialmente a requisiti di isotonia, di pH e di sterilità. Un c. può considerarsi isotonico col liquido lacrimale quando la sua concentrazione salina corrisponde a quella di una soluzione di NaCl dallo 0,8 all'1,4%. Sul piano pratico queste condizioni di isotonia si realizzano addizionando alle sostanze farmacologicamente attive una quantità di isotonizzante che produca un abbassamento crioscopico di – 0,56 °C. Il sale più frequentemente utilizzato è il cloruro di sodio, a condizione che il suo uso non comporti incompatibilità chimica; nel qual caso esso viene sostituito da altri sali minerali (nitrato di sodio o potassio) o da zuccheri (saccaroso o glicoso).

Il pH di un c. deve rispettare per quanto possibile quello del liquido lacrimale, che in media oscilla fra 7,4 e 7,7. D'altra parte esistono spesso esigenze di ordine farmacodinamico e chimico: ad es. la maggior parte degli alcaloidi ha un massimo di attività a pH prossimo a 8; al contrario i sali solubili degli alcaloidi in soluzione all'1-2% presentano un pH ottimale vicino a 5 e precipitano in ambiente più alcalino. Per queste ragioni sovente la regolazione del pH di un c. risulta da un compromesso fra il pH fisiologico e il pH stabilizzante. In pratica per conferire ad un c. il pH adottato si discioglie il principio attivo in una soluzione tampone. I tamponi più usati sono le soluzioni di solfato, borato, citrato, scelte secondo la natura del principio attivo. La sterilizzazione dei c. si ottiene abitualmente con l'*autoclave*, ma nel caso di sostanze termolabili o di origine biologica si deve ricorrere ad altre metodiche, quali la *tindallizzazione* (riscaldamento per 1 h a 60-70 °C per 3 giorni consecutivi) e la *sterilizzazione a freddo* mediante l'ultrafiltrazione o per mezzo di antisettici. Spesso i c. contengono agenti conservatori, battericidi e funghicidi, che li preservano dagli inquinamenti nel periodo dell'uso. Diverse sostanze servono a tale scopo: il *p-ossibenzoato di metile* (*Nipozin*®) o di *propile* (*Nipasol*®), il *nitrato* e il *borato di fenilmercurio*, ma le meglio tollerate sono le soluzioni di ammonio quaternario: *benzalconio*, *benzododecinio*, *cetriminio*, *cetilpiridinio*. L'utilizzazione in oftalmologia di alcuni medicamenti insolubili (*cortisone*, *idrocortisone*) ha indotto alla preparazione di c. sotto forma di sospensioni. Per questi si pone il problema di ottenere, agitando il flacone, una sospensione omogenea dei principi attivi finemente suddivisi: questo risultato si raggiunge impiegando veicoli addizionati con agenti emulsionanti e/o tensioattivi (*metilcellulosa*, *oleosorbato*, *benzododecinio*). L'aggiunta di questi ultimi permette anche di accrescere la penetrazione e l'attività dei medicamenti.

Nella preparazione di c. oleosi le sostanze medicamentose vengono disciolte in olio di oliva, d'arachide o di ricino. Per queste soluzioni le condizioni di isotonia non vengono neppure poste in discussione; il pH può essere rispettato utilizzando olio neutralizzato; la sterilizzazione viene effettuata mediante tindallizzazione. L'azione dei c. può svolgersi in superficie con effetto limitato sulle membrane più esterne (cornea e congiuntiva) e sulla flora congiuntivale: così i decongestionanti, gli anestetici, gli antisettici, gli antiallergici. Ma attraverso la cornea alcuni c. penetrano nella camera anteriore dell'occhio e possono agire su strutture più profonde. Si può ottenere, così, un'azione sulle fibre motrici dell'iride e del corpo ciliare con l'effetto di una miosi (*pilocarpina* e sostanze *anticolinesterasiche*), di una midriasi (*atropina*, *scopolamina* e *formaci simpaticomimetici*), di una cicloplegia (*atropina* e *sostanze atropinosimili*); oppure un'azione sulle fibre sensitive del tessuto uveale (*anestetici*) e sul cristallino (*farmaci anticatarattosi*); oppure ancora un'azione antinfiammatoria e antiessudativa sul tessuto uveale (*cortisonici*); oppure, infine, un'azione ipotonizzante oculare, sia diminuendo la secrezione di umore acqueo che facilitandone il deflusso (*farmaci antiglaucomatosi*).

Eccezionalmente può verificarsi un assorbimento nel circolo generale delle sostanze attive contenute nel c., con effetti talora gravi: ad es. crisi ipertensive da assorbimento di c. di *neosinefrina* a forte concentrazione (36%); ovvero con effetti tossici (delirio, allucinazioni) dopo instillazione di c. contenenti alcaloidi (*atropina*, *scopolamina*) in quantità eccessiva, o per ipersensibilità del paziente.

MARIO ZINGIRIAN

COLLO

F. *col*. - I. *neck*. - T. *Hals*. - S. *cuello*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	COLLO; v. anche: ARTERIE (II, 727); ESOFAGO; LARINGE; LINFATICO SISTEMA; TIROIDE; TRACHEA; VENE
Embriologia	COLLO; v. anche EMBRIOLOGIA
Semeiotica	COLLO; ARTERIOGRAFIA (II, 859); ESOFAGO; LARINGE; TIROIDE; TRACHEA
Patologia e chirurgia	
aneurismi	COLLO; ANEURISMI (I, 2203)
branchioma	COLLO; BRANCHIOMA (III, 206)
chirurgia generale	COLLO
cisti	COLLO
colonna cervicale	COLONNA VERTEBRALE
costola cervicale	COSTOLA CERVICALE; NEUROVASCOLARI SINDROMI
esofago	ESOFAGO
fistole congenite	COLLO
glomo carotideo	GLOMO CAROTIDEO
infiammazioni	COLLO
laringe	LARINGE
linfangiomi cistici	COLLO
sindrome dello scaleno anteriore	SCALENO ANTERIORE, SINDROME DELLO; NEUROVASCOLARI SINDROMI
tiroide	TIROIDE
torcicollo	TORCICOLLO
trachea	TRACHEA
tracheotomia	TRACHEOTOMIA
traumi	COLLO
trombosi della carotide	CAROTIDE, TROMBOSI DELLA
tumori	COLLO

Digitized by Google

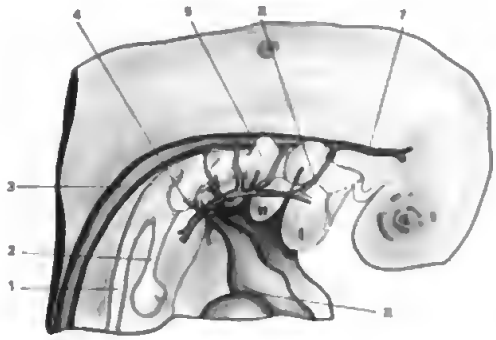


Fig. 1. Embrione umano alla IV settimana. Estremità cefalica con abbozzo degli archi branchiali e delle tasche faringee. I, II, III, IV: archi branchiali. 1) Esofago. 2) Trachea e abbozzo dei polmoni. 3) Aorta dorsale. 4) 4ª tasca faringea. 5) 2ª tasca faringea. 6) I arco aortico. 7) Arteria carotide comune. 8) Abbozzo cardiaco.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 521
SEMEIOTICA	col. 543
PATOLOGIA	col. 550
CHIRURGIA	col. 565

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità (col. 521). - **Nozioni di embriologia** (col. 522). - **Studio anatomo-topografico** (col. 525): *Regione anteriore del collo. - Regione laterale a sopraclavicolare. - Regione posteriore a della nuca. - Linfatici del collo.*

Generalità

Il collo è quella porzione ristretta del corpo umano che unisce la testa al tronco. È delimitato in alto da una linea, detta cervico-cranio-facciale la quale partendo dalla sinfisi del mento segue il margine inferiore del corpo della mandibola, raggiunge l'apice dell'apofisi mastoidea e si continua, indietro e in alto, per unirsi alla linea del lato opposto a livello della protuberanza occipitale esterna.

In basso, il c. è separato dal torace mediante la linea cervicotoracica, la quale segue dapprima l'incisura giugulare dello sterno, rasenta poi il margine superiore della clavicola fino all'articolazione acromioclavicolare, infine si porta orizzontalmente indietro fino a raggiungere l'apofisi spinosa della VII vertebra cervicale.

Il c. ha la forma di un tronco di cono appiattito dall'avanti all'indietro e con la base disposta in basso. La sua altezza dipende da quella del tratto cervicale della colonna vertebrale, ed è praticamente costante in tutti gli individui. Le altre due dimensioni del c. sono invece suscettibili di grandi variazioni in quanto dipendono dallo sviluppo delle parti molli.

È noto che il segmento cervicale è il tratto più mobile della colonna vertebrale: tale mobilità si trasmette al c., che può perciò effettuare ampi movimenti di flesso-estensione, di inclinazione laterale e di rotazione.

Nozioni di embriologia

Negli embrioni di 2-3 mm l'intestino branchiale, situato nella regione ventrocaudale della testa, dietro allo stomodeo, presenta, simmetricamente da ciascun lato, alcune evaginazioni della parete entodermica dirette lateralmente e dorsalmente: le tasche branchiali. Contemporaneamente l'ectoderma corrispondente a ciascuna tasca si deprime in un solco branchiale che ha direzione dorsoventrale. L'ectoderma di ciascun solco e l'entoderma di ogni tasca branchiale vengono ben presto a contatto per atrofia del mesoderma interposto. Si formano così le membrane otturanti ectoentodermiche che separano la cavità dell'intestino branchiale dalla superficie esterna dell'embrione. Questi fenomeni determinano la suddivisione delle pareti laterali del corpo embrionario, nella regione branchiale, in archi branchiali tra loro separati esternamente dai solchi ectodermici e internamente dalle tasche entodermiche.

Nell'embrione umano gli archi branchiali, che hanno direzione dorsoventrale e sporgono verso la superficie esterna del corpo e verso la cavità dell'intestino, vengono indicati nel modo seguente: il 1°, arco mandibolare, sta dinanzi al primo solco e delimita caudalmente lo stomodeo dopo la lacerazione della membrana faringea; il 2°, arco ioideo; il 3° e il 4° arco si distinguono con il loro numero d'ordine (fig. 1). Alcuni AA.

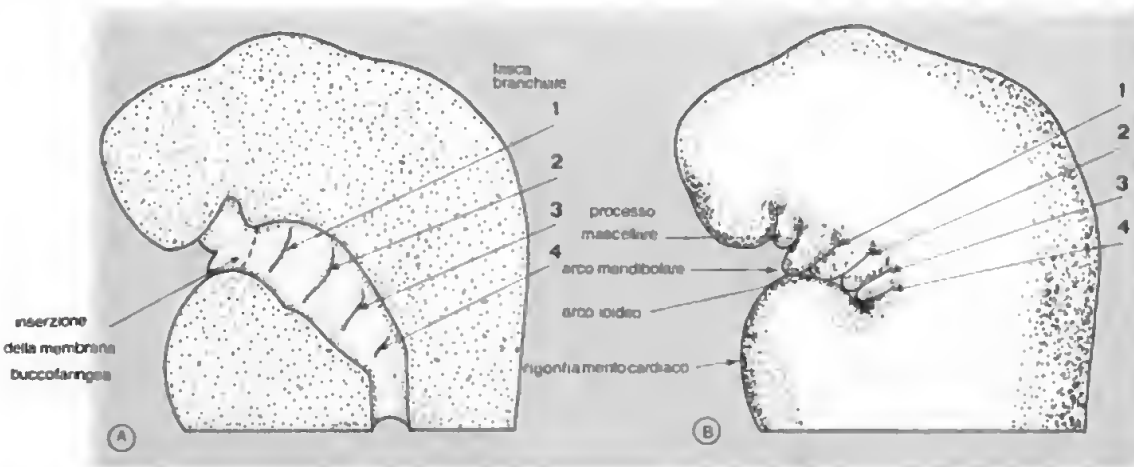


Fig. 2. Sezione sagittale dell'estremità cefalica di embrione di 5 settimane (ca. 6 mm), rappresentante le tasche branchiali lungo la parete laterale destra dell'intestino faringeo. La linea tratteggiata rappresenta l'area di approssimativa inserzione della membrana buccofaringea. *B*) Archi (I-IV) e fessure branchiali (1-4), in embrione di 5 settimane. (*Da Langman, ridisegnata*).

Digitized by Google

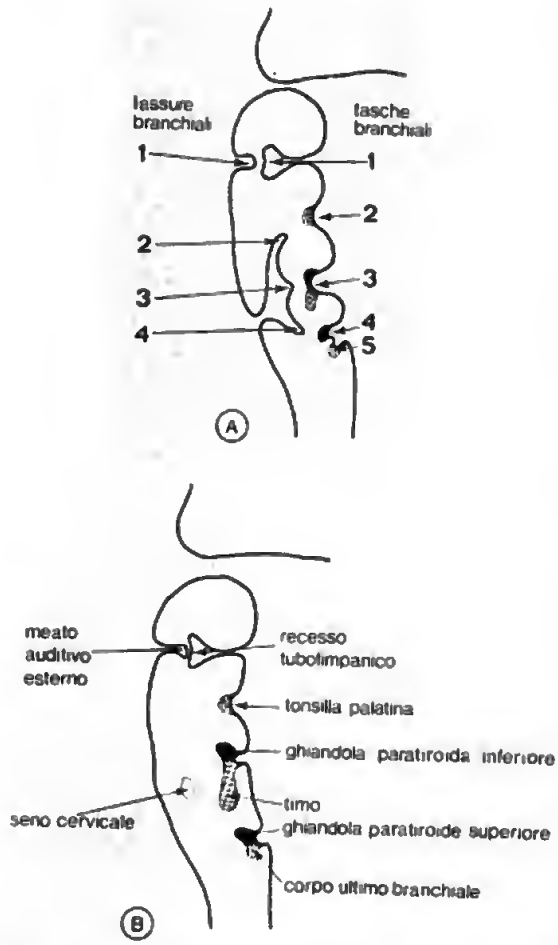


Fig. 3. *A*) Rappresentazione schematica dello sviluppo delle fessure delle tasche branchiali. Notare come il II arco cresca superiormente al III e al IV, scavando così la 2ª, 3ª e 4ª fossetta branchiale. *B*) Le vestigia della 2ª, 3ª e 4ª fossetta branchiale formano temporaneamente il seno-cervicale. Notare la differenziazione dell'epitelio nella parete delle tasche branchiali endodermiche. (*Da Starck, modificata*).

ammettono l'esistenza di un 5° arco che però non è visibile dall'esterno.

Gli archi sono delimitati da 4 solchi branchiali ben evidenti e da 5 tasche; l'ultima tasca è rudimentale e ad essa corrisponde il 5° arco, che spesso non è possibile delimitare.

Lo sviluppo delle tasche e dei solchi branchiali, e quindi la delimitazione degli archi, è precoce ma non contemporanea: queste formazioni compaiono una dopo l'altra in direzione craniocaudale. Le tasche si accennano prima dei rispettivi solchi.

I solchi ectodermici, ad eccezione del 1°, che sta dietro l'arco mandibolare, non arrivano alla linea mediana, anzi ne rimangono discosti in misura crescente dal 2° all'ultimo. Si delimita così, fra le estremità ventrali degli archi e dei solchi, una superficie triangolare (area mesobranchiale) il cui apice tocca l'arco mandibolare e la cui base si continua nella parete anteriore del tronco. Nei successivi stadi di sviluppo gli archi branchiali ingrossano per aumento della quantità di mesoderma. L'arco mandibolare e quello ioideo, ma specialmente il primo, si sviluppano più degli altri, soprattutto in senso trasversale, tanto che sporgono sopra gli altri archi i quali, perciò, acquistano una posizione profonda (fig. 2). Si forma così, da ciascun lato dell'embrione, una cavità ectodermica detta *seno cervicale* (fig. 3). In un periodo successivo il seno cervicale è coperto dall'*opercolo*, una lamina che muovendo dal margine caudale dell'osso ioideo va ad unirsi all'eminenza cardiaca. Si forma in tal modo una *vescicola cervicale*. Questa è dapprima in comunicazione con l'esterno attraverso il *condotto cervicale* corrispondente al 2° solco branchiale. Più tardi l'orifizio di comunicazione della vescicola cervicale con l'esterno si chiude. In tal modo solo il 1° solco branchiale resta visibile alla superficie. Esso darà origine al *condotto uditivo esterno*.

Il seno cervicale, talvolta, persiste nell'adulto come una vescicola la quale può comunicare con l'esterno per mezzo del condotto cervicale, dando luogo ad una fistola branchiale il cui solo inconveniente è di ordine estetico. Talvolta però il seno cervicale comunica anche, verso l'interno, con la cavità faringea. Si costituisce allora una fistola faringocutanea dalla quale, durante la masticazione, fuoriesce saliva.

Le tasche branchiali entodermiche si approfondano soprattutto in senso laterale; restano però unite alla cavità dell'intestino da un ristretto diverticolo, il condotto faringobranchiale. Le singole tasche vanno incontro ad una progressiva e complessa modificazione per la quale si trasformano in organi della testa e del c. La 1° tasca si trasforma nella tuba uditiva di Eustachio e nel cavo del timpano. La 2°, dopo uno scarso accrescimento, resta, quasi totalmente, a far parte della faringe. Da un suo diverticolo, secondo alcuni AA., deriva la tonsilla palatina. La 3° tasca si separa, per atrofia del suo condotto faringobranchiale, dall'intestino, e si sviluppa in una dilatazione dorsale congiunta ad un diverticolo ventrale: dalla prima origina la paratiroide 3° o inferiore, dal secondo il timo. La 4ª tasca dà origine, con un suo diverticolo, alla paratiroide 4ª o superiore. La 5° tasca, rudimentale, si trasforma nel corpo ultimobranchiale che, nell'uomo, va incontro ad atrofia.

Dalla parete ventrale dell'intestino branchiale origina un diverticolo ectodermico che è l'abbozzo della tiroide. Successivamente, mentre la ghiandola si approfonda nel c., il diverticolo si trasforma nel dotto tireoglosso. Davanti a questo si forma il corpo della lingua, dietro ad esso la radice. A sviluppo ultimato questo dotto, atrofizzato, è rappresentato dal forame cieco della lingua.

Più caudalmente, nella regione mesobranchiale, si forma la doccia laringotracheale, che è il primo accenno dello sviluppo dell'apparato polmonare. L'intestino branchiale residuo rimane a costituire la massima parte del pavimento della bocca e le pareti della faringe.

Gli archi branchiali danno luogo ad elementi muscolari, scheletrici, ad un arco aortico e ad un ramo nervoso.

Il 1° arco, o arco mandibolare, ha come elemento scheletrico embrionario la cartilagine di Meckel, dalla quale derivano, indietro, l'incudine e il martello e, in avanti, l'osso mandibo-

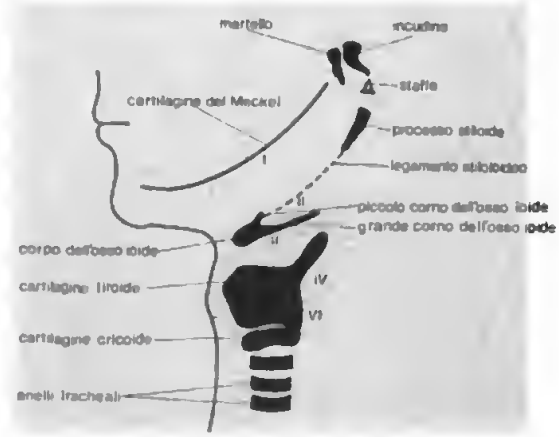


Fig. 4. Disegno schematico rappresentante le strutture cartilaginee dei vari archi branchiali. (*Da Giroud, modificata*).

Digitized by Google

lare. Il 2° arco, ioideo, ha come elemento scheletrico embrionale la cartilagine di Reichert, dalla quale si sviluppano la staffa, l'apofisi stiloidea del temporale, il legamento stiloioideo e il piccolo corno dell'osso ioide. È percorso dal 2° arco aortico e dal nervo facciale. Dal 3° arco branchiale, detto anche tiroioideo, derivano le grandi corna e il corpo dell'osso ioide. È percorso dal 3° arco aortico e dal nervo glossofaringeo. Dal 4° e dal 5° arco branchiale derivano le cartilagini della laringe (fig. 4).

L'evoluzione dei tronchi arteriosi, propri di ciascun arco, esorbita dall'argomento trattato (v. CIRCOLATORIO APPARATO).

Studio anatomo-topografico

Dal punto di vista topografico, si distinguono nel c., una *regione ventrale* e una *regione dorsale*. Il limite che le separa è rappresentato, superficialmente, dal margine anteriore del muscolo trapezio o da una linea che unisce il processo mastoideo all'*acromion*, profondamente da un piano frontale che passa per i processi trasversi delle vertebre cervicali. La regione dorsale si indica con il nome di *regione della nuca*; quella ventrale è detta *regione trocheliana* o *proprio del c.* La presenza del muscolo sternocleidomastoideo, che attraversa obliquamente da dietro in avanti e dall'alto in basso quest'ultima regione, permette di suddividerla in due regioni laterali, pari, comprese fra il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e il margine anteriore del muscolo trapezio: le *regioni sopraclavicolari*, e una *regione anteriore* del c., impari, la quale comprende tutta quella porzione del c. situata davanti al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

Regione anteriore del collo

Ha la forma di un rombo, essendo compresa fra i margini posteriori del muscolo sternocleidomastoideo indietro, l'incisura giugulare dello sterno in basso, e il margine inferiore della mandibola in alto. Esternamente questa regione è coperta dagli strati superficiali, i quali, passando a ponte da un muscolo sternocleidomastoideo all'altro, coprono gli organi situati sulla linea mediana i quali, per la loro posizione e il loro volume, spingono davanti a sé gli strati stessi. Profondamente il limite di questa regione si spinge fino alla colonna vertebrale cervicale.

L'osso ioide, situato nella parte centrale della regione anteriore del c., e i due muscoli sternocleidomastoidei che la delimitano lateralmente, permettono di distinguere tre zone che hanno limiti precisi e significato diverso: 1) una zona sopraioidea, che ha, come limite inferiore, un piano che passa per il corpo dell'osso ioide e si estende, lateralmente, fino al margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo; 2) una zona sottoioidea, la quale è delimitata inferiormente dall'incisura giugulare dello sterno, lateralmente dal margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e superiormente dal piano trasversale passante per il corpo dell'osso ioide; 3) le zone sternocleidomastoidee o carotidee, pari, le quali corrispondono allo spazio delimitato dal muscolo sternocleidomastoideo.

La *cute* di questa ampia regione anteriore del c. è liscia, sottile, mobile. Può essere percorsa da pieghe orizzontali di flessione limitate alla zona centrale. Nella zona sopraioidea è provvista, nell'uomo adulto, dei peli della barba e di ghiandole sebacee.

Il *tessuto sottocutaneo*, assai variabile nel suo sviluppo a seconda dello stato di nutrizione, del sesso e dell'età degli individui, contiene, nella metà superiore della regione, le fibre del muscolo platisma. Questo muscolo pelliccíaio si estende obliquamente dalla metà laterale

Fig. 5. Lamina superficiale della fascia cervicale, veduta lateralmente. 1) Mandibola; 2) sterno; 3) clavicola; 4) cute e tessuto sottocutaneo; 5) fascia cervicale superficiale; 6) ghiandola parotide, veduta attraverso una piccola finestra praticata nella lamina; 7) ghiandola sottomandibolare; 8) muscolo sternocleidomastoideo parzialmente asportato dopo aver inciso il foglietto superficiale della sua guaina e dopo aver sollevato quest'ultima mediante uncini; 9) muscolo trapezio; 10) spazio soprasternale, con 11) vene giugulari anteriori; 12) muscolo platisma. (*Da Fazzari*).

della clavicola al mento, in prossimità del quale le fibre muscolari di un lato sono quasi a contatto con quelle del lato opposto.

Nel tessuto adiposo sottocutaneo decorrono anche numerosi rami nervosi cutanei (plesso cervicale superficiale) i quali emergono contornando il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e si distribuiscono a tutta la regione, e la vena giugulare esterna, la quale, in basso incrocia obliquamente la faccia anteriore del muscolo sternocleidomastoideo per passare nella regione sopraclavicolare, e rami arteriosi di scarsa importanza.

La *fascia del c.* o *fascia cervicale superficiale* (fig. 5), si mette in evidenza dopo l'asportazione del sottocutaneo. È estesa su tutta la regione in esame, provenendo dalle regioni laterali e posteriori del c. Prima di penetrare nella regione anteriore, incontrando il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, si sdoppia inguainandolo per tutta la sua altezza. Riunitasi in un unico foglietto lungo il margine anteriore di questo muscolo, si porta in avanti, aderisce all'osso ioide e, giunta sulla linea mediana, si intreccia con quella del lato opposto formando la *linea alba cervicale*. La *fascia colli* si inserisce, in alto, sulla mastoide e sul margine inferiore della mandibola; in basso, sul margine anteriore della clavicola e sulla incisura giugulare dello sterno. Poco sopra questa incisura, la fascia si sdoppia in due foglietti che aderiscono rispet-

Digitized by Google

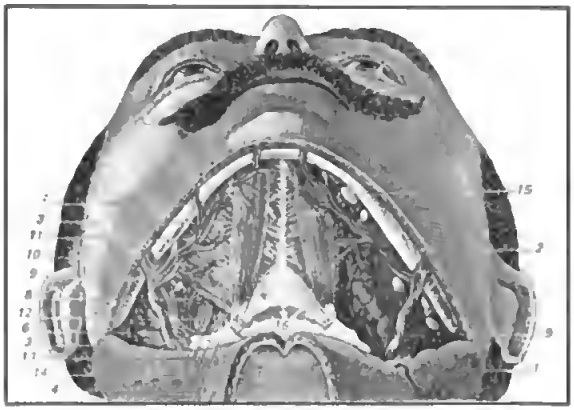


Fig. 6. Regione sopraioidea: piano sottofasciale. *A sinistra* è stata tolta la fascia per lasciare vedere la ghiandola sottomandibolare; *a destra* della stessa ghiandola si è lasciato solo il suo prolungamento anteriore, che si insinua tra i muscoli miloioideo e ioglosso. 1-1') Lembi cutanei; 2) sezione del platisma; 3-3') ventre anteriore e ventre posteriore del muscolo digastrico; 4) tendine intermedio con (4') sua briglia fibrosa; 5) espansione fibrosa del muscolo digastrico; 6) muscolo stiloioideo; 7) muscolo miloioideo; 8) muscolo ioglosso; 9) ghiandola sottomandibolare, con (9') suo prolungamento anteriore e dotto sottomandibolare; 10) arteria e vena facciali; 11) arteria sottomandibolare; 12) nervo ipoglosso; 13) vena linguale; 14) decorso dell'arteria linguale indicato da una linea formata da piccole croci; 15) linfonodo; 16) osso ioide. (*Da Testut*).

tivamente al margine anteriore e a quello posteriore del manubrio sternale. Questo sdoppiamento si estende anche lateralmente fino all'inserzione sternale del muscolo sternocleidomastoideo. Si costituisce così lo *spazio sopra-sternale*, occupato da tessuto adiposo, da qualche linfonodo, e attraversato dalle vene giugulari anteriori e dalla loro anastomosi trasversale, detta *arco venoso del giugulo*.

Nella zona sopraioidea, la fascia cervicale superficiale, in corrispondenza della sua inserzione alla mandibola, si sdoppia in un foglietto superficiale che aderisce al margine anteriore di quest'osso e si continua poi sulla faccia, e in un foglietto profondo che, avvolgendo la ghiandola sottomandibolare, passa dietro a questa per ricoprire il muscolo miloioideo e si fissa sulla faccia interna del corpo della mandibola, sopra la fossetta sottomandibolare. Questo sdoppiamento fasciale delimita così la *loggia sottomandibolare* che accoglie la ghiandola omonima. I due muscoli sternocleidomastoidei, che delimitano lateralmente la regione in esame, sono diretti in alto, in dietro e all'esterno fino a raggiungere l'apice del processo mastoideo, che circondano con la loro inserzione, la quale si prolunga, indietro, sulla linea nucale superiore. In basso questi muscoli si dividono in due fasci, sternale e clavicolare, i quali s'inseriscono rispettivamente sulla porzione laterale dell'incisura giugulare dello sterno con un tendine di forma cilindrica, e sul terzo mediale della clavicola con un tendine appiattito. Molto spesso questi due tendini non sono contigui, e allora delimitano una fessura triangolare a base inferiore che è chiusa dalle due lamine di sdoppiamento della *fascia colli*.

Tolta la fascia cervicale superficiale, la zona sopraioidea della regione anteriore del c. presenta un aspetto diverso dalla zona sottoioidea. Infatti dal margine inferiore dell'osso ioide si staccano due fasci muscolari lunghi e sottili che si portano obliquamente in fuori e in basso e, passando dietro al muscolo sternocleidomastoideo, vanno ad inserirsi sul margine superiore della scapola del lato rispettivo, presso l'incisura scapolare. Questi muscoli, detti omoioidei, sono costituiti da due ventri carnosi uniti da un tendine intermedio, e danno attacco ad una lamina fibrosa di forma trapezoidale, la *fascia cervicale media* o *pretracheale*, la quale si estende davanti a tutti gli organi compresi nella zona sottoioidea. Essa infatti, portandosi verso la linea mediana avvolge i muscoli sternoioidei e sternotiroidei che nascondono la trachea, la laringe e la ghiandola tiroide e, in basso, va ad aderire alla base del processo coracoideo, alla fascia del muscolo succlavio, al margine posteriore della clavicola e dell'incisura giugulare dello sterno, e invia, secondo molti AA., un prolungamento nel mediastino.

I due muscoli omoioidei e la fascia cervicale media che essi sottendono giustificano morfologicamente la divisione della regione anteriore del c. in due regioni situate sopra e sotto l'osso ioide (regioni sopra- e sottoioidea). Tali regioni però hanno anche una struttura ed un significato diversi.

1. *Regione sopraioidea.* – In questa regione sono contenuti i muscoli che costituiscono il pavimento della bocca e sui quali si estende la fascia cervicale superficiale. Lateralmente questa fascia riveste anche i muscoli digastrici ed invia un prolungamento che delimita la loggia sottomandibolare.

I muscoli digastrici si inseriscono, con il loro ventre anteriore, nella fossetta digastrica della mandibola e, divergendo, si portano indietro ed in basso per raggiungere il corpo dell'osso ioide nella zona di impianto del grande corno. In questo punto il ventre anteriore si continua con un tendine intermedio che è tenuto aderente all'osso da un anello fibroso nel quale esso può scorrere liberamente. Il tendine intermedio si continua nel ventre muscolare posteriore il quale si porta obliquamente in alto ed indietro per inserirsi nella fossetta digastrica del processo mastoideo. Il ventre posteriore del muscolo digastrico è incrociato esternamente dal muscolo stiloioideo il cui tendine, incontrandolo, si divide in due fascetti che si fissano isolatamente all'osso ioide circondando il tendine intermedio. Nel breve spazio mediano delimitato dai ventri anteriori dei due muscoli digastrici si affacciano i muscoli miloioidei tesi dalla linea miloioidea della mandibola al corpo dell'osso ioide. Le fibre mediali di questi muscoli si intrecciano sulla linea mediana formando un rafe fibroso teso dalla mandibola all'osso ioide (fig. 6).

Su ogni lato del c. i due ventri di ogni muscolo digastrico delimitano un ampio spazio triangolare la cui base è rappresentata dal margine inferiore della mandibola. Fra i lati di questo triangolo sottomandibolare restano compresi il muscolo miloioideo e, dietro al suo margine posteriore, più profondamente, il muscolo ioglosso. Su questi muscoli si appoggia la ghiandola sottomandibolare, avvolta da uno sdoppiamento della fascia cervicale superficiale, che si porta in alto e indietro per aderire alla faccia interna della mandibola e contribuisce a creare la *loggia sottomandibolare*. Le pareti di tale loggia sono rappresentate all'esterno dalla faccia interna del corpo della mandibola, medialmente e in alto dalla superficie esterna dei muscoli miloioideo ed ioglosso ricoperti da una lamina connettivale dipendente dalla *fascia colli*, lateralmente e in basso dalla stessa *fascia colli* raddoppiata all'esterno dalla tela sottocutanea e dalla cute. Anteriormente e posteriormente la loggia è chiusa dalla fusione dei due foglietti che entrano a costituire le pareti inferiore e mediale. Indietro tuttavia, fra l'estremità posteriore della ghiandola avvolta dalla sua lamina fibrosa

Digitized by Google

e la soprastante loggia che accoglie la ghiandola parotide, esiste un setto fibroso, submaxilloparotideo o interghiandolare, che separa le due logge. Tale setto, costituito da un foglietto dipendente dalla *fascia colli*, si approfonda passando fra il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e l'angolo della mandibola. La loggia sottomandibolare non è però completamente chiusa, infatti nella sua parete mediale, fra il margine posteriore del muscolo miloioideo e la superficie laterale del muscolo ioglosso, situata più profondamente, esiste un interstizio che la mette in comunicazione con la loggia sottolinguale. Attraverso questo interstizio passano il dotto escretore della ghiandola sottomascellare o dotto di Warthon, il nervo ipoglosso, il nervo linguale, e le vene linguali.

I *vasi* della regione sopraioidea sono rappresentati dalle arterie e vene facciali e linguali.

L'arteria facciale o mascellare esterna, ramo dell'arteria carotide esterna, decorre dietro ai muscoli digastrico e stiloioideo, incrocia poi la faccia mediale della ghiandola sottomascellare e infine, circondando il margine inferiore della mandibola, penetra nella regione laterale della faccia. Essa fornisce, nella zona considerata, l'arteria palatina inferiore, che si distribuisce alla tonsilla e al palato, l'arteria pterigoidea per i muscoli omonimi, l'arteria sottomentale che si distribuisce alla regione del mento dove si anastomizza con l'arteria alveolare inferiore, e l'arteria sottomascellare per la ghiandola omonima. La vena facciale segue, più superficialmente, lo stesso decorso dell'arteria e sbocca nella vena giugulare interna o, più raramente, in quella esterna.

L'arteria linguale, ramo anch'essa dell'arteria carotide esterna, decorre dietro alla faccia profonda del muscolo ioglosso, appoggiata alla parete laterale della faringe, per raggiungere la lingua, dove termina come arteria profonda della lingua. Essa è tuttavia reperibile, scostando le fibre del muscolo ioglosso, nello spazio compreso fra il ventre posteriore del muscolo digastrico in alto, il grande corno dell'osso ioide in basso e l'arteria carotide esterna indietro (triangolo di Beclard), oppure in quello delimitato dal nervo ipoglosso in alto, dal tratto intermedio del muscolo digastrico indietro e in basso, e dal margine posteriore del muscolo miloioideo in avanti (triangolo di Pirogoff). La vena linguale segue un decorso parallelo a quello dell'arteria omonima, ma è appoggiata alla superficie esterna del muscolo ioglosso sulla quale decorre assieme al nervo ipoglosso. Essa si getta nella vena giugulare interna talvolta direttamente, altre volte assieme alle vene facciale e tiroidea, costituendo il tronco tiro-linguo-facciale.

I *linfonodi* della regione sopraioidea sono situati nella loggia sottomascellare attorno alla ghiandola. Ricevono linfatici dalla faccia, dalle gengive e dal pavimento della bocca. 2 o 3 linfonodi sottomentali si trovano spesso nello spazio delimitato dai ventri anteriori dei muscoli digastrici: ricevono linfatici dal labbro inferiore e dalle gengive.

I *nervi* della regione sopraioidea sono rappresentati dai nervi linguale e ipoglosso. Il nervo linguale, ramo del nervo mandibolare, decorre sulla faccia laterale del muscolo ioglosso, sopra la ghiandola sottomascellare, e fornisce rami al ganglio sottomascellare prima di portarsi alla lingua. Il nervo ipoglosso decorre, da dietro in avanti e dal basso in alto, sulla faccia esterna del muscolo ioglosso, dietro alla ghiandola sottomascellare. È accompagnato dalla vena linguale, ed è unito al nervo linguale da un ramo anastomotico.

2. *Regione sottoioidea*. – Nella porzione della regione anteriore del c. situata sotto l'osso ioide, tolta la fascia cervicale media ed i muscoli omoioideo, sternoioideo e sternotiroideo che essa avvolge, si scoprono il tubo laringotracheale e la ghiandola tiroide. Dietro a questi organi sono situati la porzione inferiore della faringe e l'esofago, i quali sono separati dalla colonna cervicale per interposizione della fascia cervicale profonda.

La *laringe* (v.) occupa la regione considerata nel tratto compreso fra il margine superiore della V vertebra cervicale

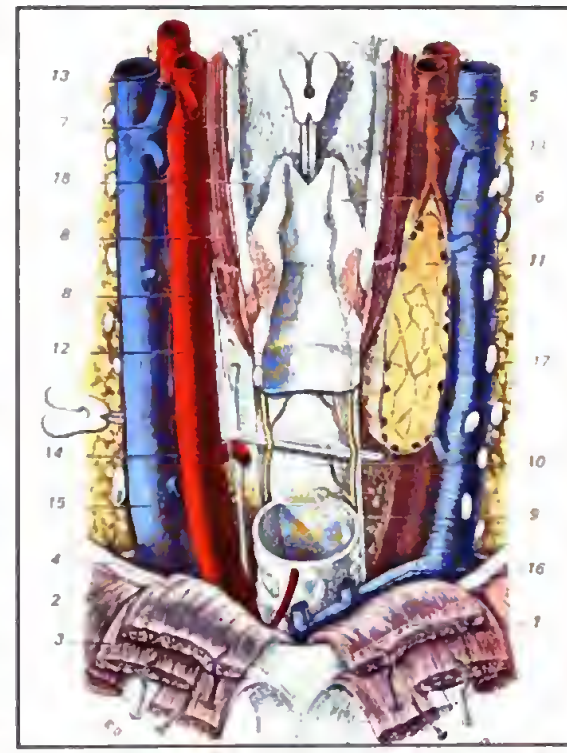


Fig. 7. Regione sottoioidea, piano esofageo. Sezionati e ribattuti in basso i muscoli sottoioidei, si è levata tutta la tiroide ad eccezione della parte posteriore del suo lobo sinistro; la trachea è stata sezionata trasversalmente alquanto sopra lo sterno al fine di lasciar vedere l'esofago; da ultimo con un taglio frontale si è asportata tutta la parte anteriore della laringe. 1) Incisura giugulare dello sterno; 2) muscolo sternocleidomastoideo; 3) muscolo sternoioideo; 4) muscolo sternotiroideo; 5) grandi corna dell'osso ioide; 6) parte posteriore della laringe; 7) membrana tiroioidea; 8) muscolo tiroioideo; 8') muscolo cricotiroideo; 9) trachea; 10) esofago e i due nervi laringei inferiori sollevati da una sonda (il nervo sinistro segue la faccia anteriore dell'esofago, il destro segue invece il margine destro); 11) tiroide e sua capsula; 12) arteria carotide comune; 13) arteria carotide esterna e (13') arteria tiroidea superiore; 14) arteria tiroidea inferiore; 15) vena giugulare interna; 16) vena brachiocefalica sinistra; 17) linfonodi; 18) faringe, nella quale è posta una sonda. (*Da Testut e Jacob*).

e il margine inferiore della VI o, talvolta, quello superiore della VII. Delle cartilagini che la compongono, quella tiroidea, con le sue due lamine riunite a formare un angolo volto anteriormente, e la più superficiale, e sporge sui piani circostanti formando la prominenza laringea, più marcata nel sesso maschile. La cartilagine tiroidea è collegata da una robusta membrana, detta tiroioidea, all'osso ioide, e da un'altra membrana, meno alta della precedente, al margine superiore della cartilagine cricoide, che sovrasta il tubo tracheale.

La *tiroide* (v.) è costituita da due lobi addossati alla superficie esterna delle cartilagini tiroidee, della cricoide e dei primi due anelli tracheali, e da un istmo trasversale che li unisce, nascondendo i primi due o tre anelli della trachea. Spesso esiste un lobo piramidale del Morgagni che dall'istmo si porta alla superficie esterna della lamina tiroidea sinistra. In condizioni normali la tiroide non forma un rilievo visibile attraverso gli strati superficiali. Essa è avvolta da una capsula tiroidea che riveste direttamente il parenchima ghiandolare, e da una guaina peritiroidea che è unita alla capsula da setti connettivali. I vasi tiroidei, prima di perforare la capsula, si diramano nelle concamerazioni delimitate dai setti della guaina. In avanti la tiroide è coperta dai muscoli sternoioidei e sternotiroidei;

Digitized by Google

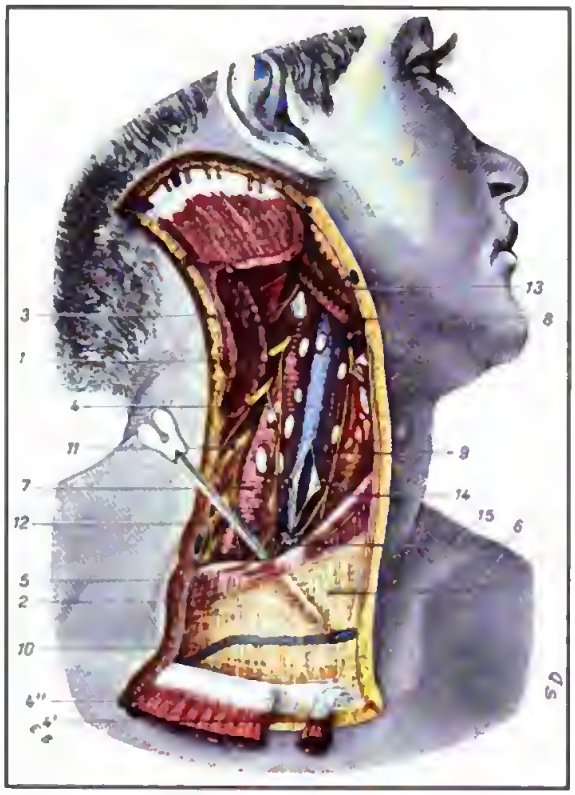


Fig. 8. Regione sternocleidomastoidea; piano sottomuscolare. 1) Sezione della cute; 2) sezione del muscolo platisma; 3) fascia cervicale superficiale; 4, 4', 4'') muscolo sternocleidomastoideo, tagliato e sollevato; 5) muscolo omoioideo, con i suoi due ventri e il tendine intermedio; 6) fascia cervicale media; 7) muscolo scaleno anteriore; 8) muscolo digastrico; 9) fascio vascolonervoso del c. (arteria carotide comune, vena giugulare interna e nervo vago) contenuto nella sua fascia connettivale; la guaina è stata incisa e i labbri dell'incisione divaricati; 10) vena giugulare anteriore; 11) rami anteriori dei nervi cervicali; 12) ansa del nervo ipoglosso; 13) ghiandola parotide; 14) tiroide; 15) linfonodi della catena carotidea. (*Da Testut e Jacob*).

lateralmente essa è a contatto con il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo e con il fascio vascolonervoso del c., che decorre dietro a questo muscolo. In particolare è la vena giugulare interna che decorre accanto ai lobi tiroidei. Dietro a questi lobi, accanto al loro margine mediale, decorrono i nervi laringei ricorrenti che passano attraverso le diramazioni dell'arteria tiroidea inferiore.

Le ghiandole paratiroidi sono situate dietro a ciascun lobo tiroideo: le due superiori si trovano all'interno della capsula tiroidea; le due inferiori giacciono in prossimità della penetrazione, in ciascun lobo, della rispettiva arteria tiroidea inferiore.

La *trachea* (v.) s'inizia subito sotto la cartilagine cricoide, all'altezza del margine superiore della VII vertebra cervicale, e discende verticalmente verso il torace. L'estensione della sua porzione cervicale è variabile secondo l'età, essendo minore nel fanciullo che nell'adulto, e secondo la posizione della testa. Infatti quando la testa è in estensione, il numero degli anelli tracheali situati sopra l'incisura giugulare dello sterno è maggiore di quando è in flessione. Nell'adulto con la testa in posizione intermedia il segmento cervicale della trachea comprende 6 o 7 anelli tracheali. Discendendo in basso la trachea si sposta dall'avanti all'indietro, allontanandosi dai piani superficiali. Si crea così uno spazio fra la trachea ed il margine posteriore dell'incisura giugulare dello sterno, nel quale gli strati superficiali si approfondano creando la fossetta del giugulo, che è tanto più profonda quanto più aumenta tale distanza, come avviene nell'atto dell'inspirazione, per lo spostamento in avanti e in alto del manubrio sternale.

Anteriormente i primi due o tre anelli tracheali sono coperti dall'istmo della ghiandola tiroide; più in basso la trachea è a contatto con le vene tiroidee inferiori, talvolta con il tronco venoso brachiocefalico di sinistra e, quando esiste, con l'arteria tiroide ima. Sui lati della trachea si appoggiano i lobi della tiroide e, sotto questi, il fascio vascolonervoso del c. Indietro, quest'organo ha rapporto stretto con l'esofago il quale, portandosi in basso, si sposta leggermente verso sinistra, restando scoperto da questo lato. Sui margini della faccia posteriore della trachea decorrono i nervi laringei ricorrenti.

L'*esofago cervicale* (fig. 7) è quella porzione dell'esofago (v.) che si estende dalla sua origine, situata all'altezza della VI vertebra cervicale, a circa 19 cm dalle arcate dentarie, fino ad un piano orizzontale che passa per il margine superiore dello sterno. Alla sua origine, dalla faringe, dietro alla cartilagine cricoide, l'esofago presenta il primo dei suoi restringimenti,

Fig. 9. Regione sternocleidomastoidea: piano profondo. 1) Sezione della cute, del tessuto sottocutaneo e della fascia cervicale superficiale; 2) spazio soprasternale, con, nella sua parte media, la sezione della vena giugulare anteriore; 3, 3', 3'') muscolo sternocleidomastoideo; 4, 4') muscoli scaleni anteriore e posteriore; 5) muscolo elevatore della scapola; 6) muscolo splenio; 7) ventre posteriore del muscolo digastrico; 8) muscolo sternoioideo; 9, 9') ventre anteriore e ventre posteriore del muscolo omoioideo; 10) arteria carotide comune, che si biforca in alto nell'arteria carotide interna e nell'arteria carotide esterna; 11) arteria succlavia; 12) arteria vertebrale; 13) tronco tireocervicale; 14) arteria tiroidea superiore; 15) vena giugulare interna, che in alto riceve le due vene, facciale e linguale; 16) vena succlavia; 17) nervo vago; 18) nervo ipoglosso con il ramo discendente e il nervo tiroioideo; 19) rami del plesso cervicale; 20) rami del plesso brachiale; 21) ghiandola parotide; 22) tiroide; 23) trachea. (*Da Testut e Jacob*).

Digitized by Google

detto, appunto, cricoideo. Anteriormente è a contatto con la faccia posteriore della trachea, dalla quale sporge verso sinistra formando un angolo diedro aperto in avanti, nel quale decorre il nervo laringeo ricorrente sinistro. Il nervo ricorrente destro decorre, invece, accanto al lato destro dell'esofago. Posteriormente uno strato di connettivo lasso lo separa dall'apuneurosi prevertebrale; lateralmente è prossimo al cordone del simpatico, all'arteria tiroidea inferiore, al fascio vascolonervoso del c. (dal quale dista circa 1 cm) e alla faccia posteriore dei lobi tiroidei.

La *fascia cervicale profonda* o *lamina prevertebrale* è una lamina connettivale tesa davanti ai muscoli prevertebrali (lungo della testa, retto anteriore della testa, lungo del c., muscoli intertrasversali) i quali, inserendosi sulla porzione basilare dell'osso occipitale, sui tubercoli anteriori delle prime vertebre cervicali e sui processi trasversi delle ultime vertebre cervicali, contribuiscono alla flessione e alla rotazione della testa. La lamina prevertebrale si fissa in alto alla superficie basilare dell'osso occipitale, in basso giunge fin davanti alle prime vertebre toraciche, per perdersi poi nel mediastino posteriore.

3. *Regione sternocleidomastoidea o carotidea.* – Corrisponde a quella porzione della regione anteriore del c. che è occupata, da ciascun lato, dal muscolo sternocleidomastoideo, satellite delle arterie carotidi.

Nello strato sottocutaneo di questa zona si ritrovano, oltre al muscolo platisma, la vena giugulare esterna, che decorre seguendo una linea che unisce il gonion al punto di mezzo della clavicola, e i rami superficiali del plesso cervicale (nervi grande auricolare, trasverso del c. e sopraclavicolare) che affiorano in un punto che corrisponde alla metà posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Sotto ai tegumenti si ritrova il muscolo, avvolto dalla sua guaina, costituita da uno sdoppiamento della fascia cervicale superficiale. Sollevando il foglietto profondo della guaina muscolare si riconosce, nel terzo inferiore della regione, la porzione intermedia del muscolo omoioideo, inguainato dalla fascia cervicale media. I due terzi superiori della zona considerata sono occupati, invece, da connettivo adiposo che contiene numerosi linfonodi e circonda il fascio vascolonervoso del c. In questo strato, superficialmente, si ritrova l'ansa del nervo ipoglosso che si estende fino al margine superiore del muscolo omoioideo e invia rami ai muscoli sottoioidei. Asportando lo strato muscoloaponeurotico inferiore, si può preparare il fascio vascolonervoso del c. (fig. 8), costituito dalla vena giugulare interna, situata lateralmente, dall'arteria carotide comune (la quale all'altezza del margine superiore della cartilagine tiroidea si divide nell'arteria carotide esterna e in quella interna) e dal nervo vago che è situato nell'angolo diedro, aperto posteriormente, costituito dai due vasi. Questi organi vascolonervosi sono avvolti dalla vagina carotidea, dipendente dalla fascia cervicale superficiale.

Dietro al fascio vascolonervoso del c. si trova l'espansione laterale della fascia prevertebrale che ricopre i muscoli prevertebrali. Tra i processi trasversi delle vertebre cervicali decorrono i rami anteriori dei nervi cervicali (fig. 9) i quali emergono lateralmente ai muscoli: i primi quattro vanno a costituire il plesso cervicale; gli ultimi concorrono alla costituzione del plesso brachiale.

Il plesso cervicale, oltre ai rami superficiali per la cute del c. e della spalla, dà rami ai muscoli circostanti e fornisce il nervo frenico e il nervo cervicale discendente. Quest'ultimo decorre lateralmente alla vena giugulare interna e, all'altezza del tendine intermedio del muscolo omoioideo, si anastomizza con il ramo discendente del nervo ipoglosso per formare l'ansa dell'ipoglosso. Il nervo frenico discende appoggiato al muscolo scaleno anteriore, diretto verso il torace per distribuirsi al muscolo diaframma.

I forami trasversari delle vertebre cervicali sono percorsi dall'arteria vertebrale, ramo dell'arteria succlavia,

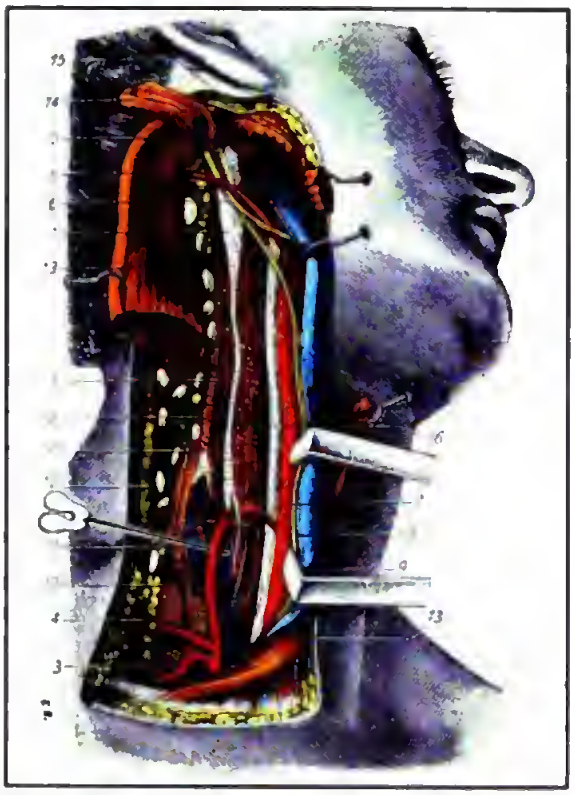


Fig. 10. Simpatico cervicale. I muscoli sternocleidomastoideo e digastrico sono stati sezionati e spostati, rispettivamente, in dietro e in avanti. Il fascio vascolonervoso è stato stirato in avanti per scoprire la fascia prevertebrale, sulla quale è applicato il tronco cervicale del simpatico. 1) Simpatico, con (1') ganglio cervicale superiore e (1'') ganglio cervicale medio; 2) muscolo lungo del c.; 3) muscolo scaleno anteriore; 4) incisione della fascia prevertebrale, che scopre il tratto iniziale dell'arteria tiroidea inferiore; 5) nervo vago e (5') suo ganglio; 6) nervo ipoglosso; 7) arteria carotide comune; 8) arteria occipitale; 9) vena giugulare interna; 10) arteria tiroidea inferiore; 11) arteria vertebrale; 12) linfonodo; 13) muscolo sternocleidomastoideo; 14) muscolo digastrico; 15) parotide; 16) esofago. (*Da Testut e Jacob*).

accompagnata dalle vene omonime e dal nervo vertebrale, che nasce dal ganglio inferiore del simpatico. Nel c. l'arteria vertebrale fornisce solo piccoli rami alla colonna vertebrale ed ai muscoli circostanti. Uscita dal forame trasversario dell'atlante, essa contorna la massa laterale di questa vertebra e, attraverso il grande forame occipitale, perforando la membrana atlanto-occipitale, penetra nella cavità cranica.

Il tronco del simpatico cervicale è costituito da un cordone nervoso bianco-grigiastro teso davanti ai muscoli che rieoprono i processi trasversi delle vertebre cervicali (fig. 10). È applicato per tutta la sua estensione, ad eccezione del ganglio cervicale superiore, alla fascia prevertebrale da una sottile lamina dipendente dalla fascia stessa. Il ganglio cervicale superiore, fusiforme, è costantemente presente. Si appoggia ai processi trasversi delle prime tre vertebre cervicali. È posto sotto la base del cranio, dietro all'arteria carotide. Riceve rami comunicanti sulla sua faccia posteriore. Tali caratteristiche lo fanno distinguere dal ganglio nodoso del vago che è situato allo stesso livello, ma più lateralmente, dietro alla vena giugulare interna.

Digitized by Google

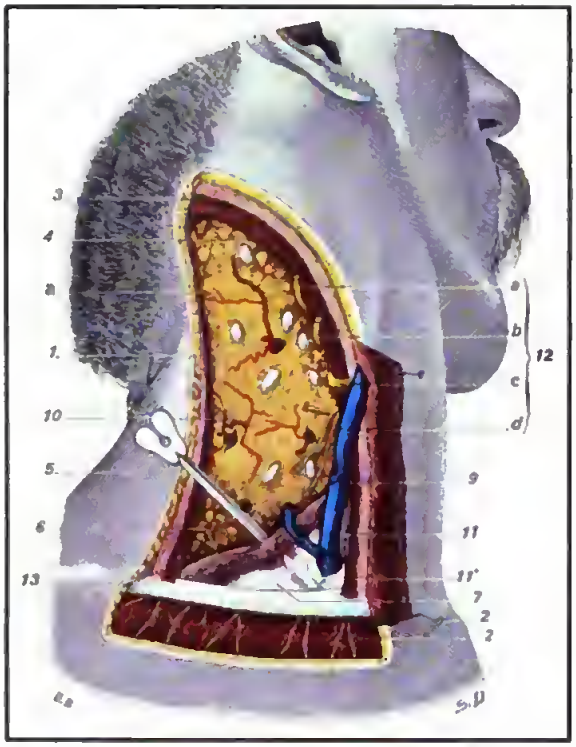


Fig. 11. Regione sopraclavicolare: strato sottofasciale. 1) Cute e tessuto connettivo sottocutaneo; 2) platisma; 3) residui della fascia cervicale superficiale; 4) muscolo sternocleidomastoideo; 5) muscolo trapezio; 6) muscolo omoioideo; 7) fascia cervicale media; 8) tessuto cellulo-adiposo; 9) linfonodi; 10) vasi per lo strato sottocutaneo; 11) vena giugulare esterna, con (11') linfonodo posto a lato dell'estremità inferiore della vena; 12) plesso cervicale superficiale, con: *a*) nervo piccolo occipitale; *b*) nervo auricolare trasverso; *c*) nervo cutaneo del c.; *d*) nervi sopraclavicolari; 13) clavicola. (*Da Testut e Jacob*).

Il ganglio cervicale medio, incostante (ca. il 50% dei casi) è situato a livello del tubercolo di Chassignac ed ha rapporto con l'arteria tiroidea inferiore, la quale spesso passa attraverso un occhiello costituito dal ganglio stesso o dal tronco del simpatico. Il ganglio cervicale inferiore è, per lo più, unito al 1° ganglio simpatico toracico a formare il ganglio stellato. È situato davanti alla prima articolazione costovertebrale, dietro all'arteria succlavia, nel punto in cui da questa arteria nasce l'arteria vertebrale.

Regione laterale o sopraclavicolare

È ben delimitata dal margine anteriore del muscolo trapezio indietro, dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo in avanti e dalla parte media della clavicola in basso. Poiché i margini anteriore e posteriore si incontrano in alto, all'inizio della linea nucale superiore, questa regione ha la forma di un triangolo con la base in basso, è detta perciò anche *triangolo sopraclavicolare*. In profondità si estende fino all'apice dei processi trasversi delle vertebre cervicali.

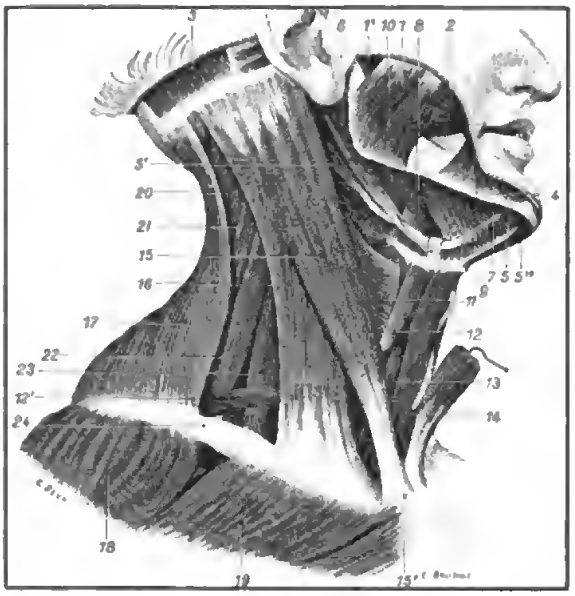
Superficialmente il triangolo sopraclavicolare è chiuso dalla cute, liscia e mobile sui piani sottostanti, dal sottocutaneo, nel quale si ritrovano i fascetti laterali del muscolo platisma ed il tratto inferiore della vena giugulare esterna, e dalla fascia cervicale superficiale, che passa a ponte dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo a quello anteriore del muscolo trapezio ed è perforata, nella sua porzione inferiore, dalla vena giugulare esterna (fig. 11). Asportando la fascia cervicale superficiale, il triangolo sopraclavicolare appare diviso in due parti dal ventre laterale del muscolo omoioideo che attraversa obliquamente, in senso mediolaterale, la sua porzione inferiore. Si possono così distinguere due aree, una superiore, più ampia, e una inferiore meno estesa. La prima è indicata con il nome di *triangolo omotrapeziano* essendo compresa fra i muscoli trapezio, omoioideo e sternocleidomastoideo; la seconda, detta *triangolo omoclaveare*, è delimitata dalla clavicola e dai muscoli omoioideo e sternocleidomastoideo. L'area di questo secondo triangolo è occupata dalla fascia cervicale media che si stacca dal muscolo omoioideo (fig. 12). Togliendo questo muscolo e la fascia dipendente si osserva che attraverso il triangolo sopraclavicolare si può penetrare in una loggia che è occupata da tessuto cellulo-adiposo, da vasi e da nervi. Per comodità di descrizione questa loggia sopraclavicolare può essere paragonata ad una piramide triangolare con tre facce o pareti, separate da tre spigoli che convergono in alto in un apice, e una base, o pavimento, rivolta in basso. Le tre pareti possono essere distinte in laterale, posteriore e anteromediale. La parete laterale è rappresentata dai piani superficiali già studiati. La parete posteriore, disposta frontalmente, è costituita, medialmente, dai muscoli scaleno medio e posteriore i quali si inseriscono sui processi trasversi delle ultime sei vertebre cervicali e sulla I e II costa e, più lateralmente, dal muscolo elevatore della scapola e dalla porzione cervicale del muscolo splenio. La parete anteromediale è costituita dal muscolo scaleno anteriore, che dai processi trasversi della III, IV, V, VI vertebra cervicale si porta all'omonimo tubercolo della I costa. Questo muscolo chiude in modo incompleto la parete, cosicché davanti e dietro ad esso si costituiscono due fessure: una anteriore, che lo separa dal muscolo sternocleidomastoideo e dà passaggio alla vena succlavia e alle arterie trasversa della scapola e cervicale superficiale, e una posteriore, che lo separa dai muscoli scaleno medio e posteriore. Quest'ultima fessura dà passaggio ai cordoni del plesso brachiale e all'arteria succlavia (fig. 13). La base, o pavimento, della loggia sopraclavicolare corrisponde allo spazio compreso fra la clavicola e la scapola ed è divisa in due porzioni dalla I costa. Nella porzione mediale, compresa fra la I costa e il margine superiore della scapola, si affaccia la cupola pleurica e l'apice polmonare in essa contenuto. Davanti a questi organi decorrono la vena e l'arteria succlavia. La porzione laterale della base, compresa fra clavicola e I costa, corrisponde all'apice della piramide ascellare; in essa decorrono la vena succlavia, l'arteria omonima, i tronchi primari del plesso brachiale e i vasi linfatici.

La cupola pleurica, affacciandosi nell'area mediale del pavimento della loggia sopraclavicolare, sporge per un'altezza variabile, nei diversi individui, da 1 a 3 cm. Un apparato di sostegno fibroso la fissa alla colonna vertebrale e alla I costa (legamento costopleurovertebrale), alle vertebre cervicali (legamento pleurovertebrale), alla metà posteriore della I costa (legamento costopleurale) e le impedisce di rientrare nella cavità toracica durante le inspirazioni. Anteriormente la cupola pleurica è incrociata dall'arteria succlavia, posteriormente dai rami inferiori del plesso brachiale. A sinistra è incrociata, dal basso in alto, dal dotto toracico linfatico.

La vena succlavia è situata dietro al corpo della clavicola ed alla fascia cervicale media, che le invia delle espansioni fibrose. Provenendo dalla regione ascellare, percorre la base della loggia sopraclavicolare passando tra l'inserzione del muscolo scaleno anteriore e il fascio clavicolare del muscolo

Digitized by Google

Fig. 12. Muscoli della regione laterale del c., dopo asportazione del muscolo platisma. 1, 1') Muscolo massetere; 2) muscolo buccinatore; 3) ventre occipitale del muscolo occipito-frontale (muscolo occipitale); 4) muscolo depressore dell'angolo della bocca; 5) ventre anteriore del muscolo digastrico; 5') ventre posteriore di detto muscolo; 5'') muscolo digastrico di sinistra; 6) muscolo stiloioideo; 7) muscolo miloioideo; 8) muscolo ioglosso; 9) osso ioide; 10) muscolo costrittore superiore della faringe; 11) muscolo costrittore inferiore della faringe; 12) ventre anteriore e (12') ventre posteriore del muscolo omoioideo; 13) muscolo sternotiroideo; 14) muscolo sternoioideo; 15) capo sternale del muscolo sternocleidomastoideo con (15') la sua inserzione sullo sterno; 16) capo clavicolare dello stesso muscolo; 17) muscolo trapezio; 18) muscolo deltoide; 19) muscolo grande pettorale; 20) muscolo splenio; 21) muscolo elevatore della scapola; 22) muscolo scaleno medio; 23) muscolo scaleno anteriore; 24) clavicola. (*Da Testut e Jacob*).



sternocleidomastoideo. Riceve le vene trasversa del c. e toracoaeromiale nel suo tratto laterale, la vena giugulare interna e talvolta la giugulare esterna, nel suo tratto mediale. In corrispondenza della sua confluenza con le vene giugulari sboccano il dotto toracico linfatico a sinistra, e il piccolo dotto linfatico dal lato destro.

L'arteria succlavia penetra nella regione passando nell'interstizio fra il muscolo scaleno anteriore e medio, sotto ai fasci del plesso brachiale, davanti alla cupola pleurica. In questa regione l'arteria succlavia, che ha già dato l'arteria vertebrale nel tratto prescalenico, fornisce il tronco tireocervicale e il tronco costocervicale. Dal tronco tireocervicale originano l'arteria tiroidea inferiore, l'arteria trasversa del c., l'arteria soprascapolare e l'arteria toracica interna. Dal tronco costocervicale nascono l'arteria intercostale suprema e l'arteria cervicale profonda.

Il plesso brachiale è situato a ridosso della parete posteriore della loggia sopraclavicolare, fra i due muscoli scaleni. Esso è costituito dalle radici CV, CVI, CVII, CVIII, DI, che si anastomizzano a formare i tronchi primari superiore (CV, CVI), medio (CVII) e inferiore (CVIII, DI), i quali decorrono a ridosso della I costa, dietro all'arteria succlavia, per portarsi nella regione ascellare.

Regione posteriore o della nuca

Comprende le parti molli situate dietro il piano frontale che passa per i processi trasversi delle vertebre cervicali.

I suoi limiti superficiali sono segnati, su ciascun lato, dal margine esterno del muscolo trapezio, fino alla sua inserzione sul terzo laterale della clavicola; in alto dalla

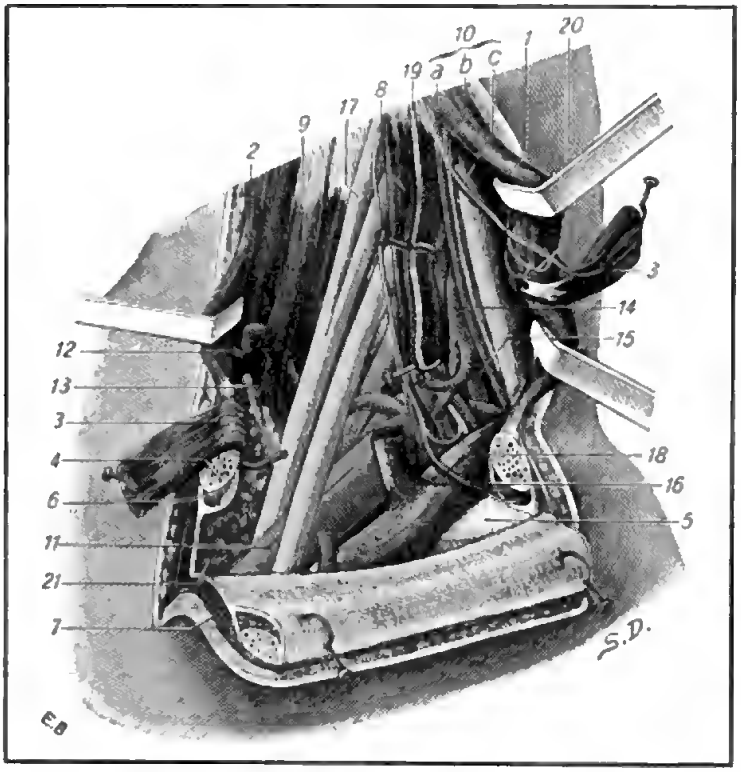


Fig. 13. Vasi e nervi della regione sopraclavicolare destra. 1) Muscolo sternocleidomastoideo; 2) muscolo trapezio; 3) muscolo omoioideo; 4) clavicola; 5) prima costa; 6) muscolo succlavio con la sua faccia; 7) muscolo grande pettorale, coperto dal platisma; 8) muscolo scaleno anteriore; 9) muscolo scaleno posteriore; 10) fascio vascolonervoso del c., con (*a*) arteria carotide comune, (*b*) nervo vago, (*c*) vena giugulare interna; 11) vasi succlavi; 12) arteria trasversa del c.; 13) arteria soprascapolare; 14) arteria tiroidea inferiore; 15) arteria vertebrale; 16) vena giugulare esterna; 17) i cinque rami di origine del plesso brachiale; 18) nervo per il muscolo succlavio; 19) nervo frenico con la sua anastomosi con il nervo per il muscolo succlavio; 20) ansa del nervo ipoglosso; 21) tessuto cellulo-adiposo dell'ascella. (*Da Testut e Jacob*).

Digitized by Google

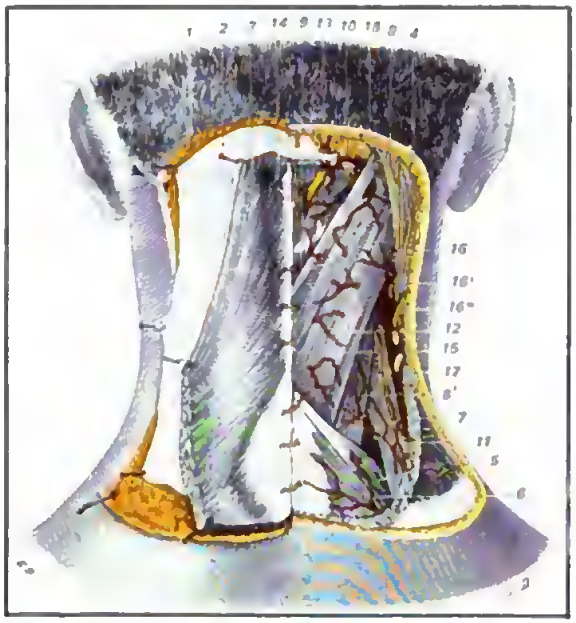


Fig. 14. Regione della nuca: piani superficiali. 1) Cute e tessuto connettivo sottocutaneo; 2) fascia del muscolo trapezio, uncinata lateralmente; 3) muscolo trapezio inciso e uncinato; 4) muscolo sternocleidomastoideo; 5) muscolo dentato posteriore superiore; 6) muscolo romboide; 7) muscolo elevatore della scapola; 8) muscolo splenio della testa e (8') muscolo splenio del c.; 9) muscolo semispinale della testa; 10 arteria occipitale; (11) rami dell'arteria trasversa del c.; 12) rami dell'arteria vertebrale; 13) nervo grande occipitale; 14) ramo posteriore del 3° nervo cervicale; 15) rami posteriori dei nervi cervicali; 16, 16', 16'') rami mastoideo, auricolare e trasverso del c. del plesso cervicale superficiale; 17) nervo accessorio; 18) linfonodi sottoccipitali. (*Da Fazzari*).

linea nucale superiore e dalla protuberanza occipitale esterna; in basso da una linea orizzontale che passa per le due articolazioni acromioclavicolari e, sulla linea mediana, per il processo spinoso della VII vertebra cervicale (prominente).

La regione ha la forma di un trapezio a base inferiore. In alto è parzialmente nascosta dai capelli ed è, generalmente, convessa in senso laterale. In alcuni individui può presentare un solco longitudinale, mediano, delimitato da due ventri laterali.

La cute ha le caratteristiche del cuoio capelluto nella porzione superiore ed è perciò spessa ed aderente ai piani sottostanti. In basso e sui lati è più bianca, ma sempre spessa e poco mobile.

Il connettivo sottocutaneo, più o meno abbondante nei diversi soggetti, è costituito da lobuli adiposi delimitati da trabecole fibrose particolarmente spesse nella porzione superiore della regione.

Al disotto di questo strato si incontra il muscolo trapezio avvolto dalla fascia cervicale superficiale (fig. 14). Tale fascia, in corrispondenza del margine anteriore del trapezio, si sdoppia in un foglietto superficiale ed uno profondo che rivestono rispettivamente la faccia anteriore e quella posteriore di questo muscolo. I foglietti dei due lati si riuniscono in prossimità della linea mediana e si fissano al legamento della nuca. Questo è costituito da una robusta lamina elastica di forma triangolare, disposta sagittalmente, con la base rivolta in alto, aderente alla cresta e alla protuberanza occipitale esterna, e l'apice rivolto in basso, inserito al processo spinoso della VII vertebra cervicale. Profondamente, il legamento della nuca si fissa ai legamenti interspinosi e sui processi spinosi delle altre vertebre cervicali; in tal modo esso divide la regione della nuca in due metà. Sotto il muscolo trapezio, in ciascuna metà della regione, si trovano i muscoli splenio della testa e del c., i quali si inseriscono sulla metà inferiore del legamento della nuca e sui processi spinosi delle prime 5 vertebre dorsali. Da tali inserzioni i fasci muscolari si portano in alto e all'esterno per inserirsi sull'apofisi mastoidea (splenio della testa) e sui processi trasversi dell'atlante e dell'epistrofeo (splenio del c.). Data la loro direzione i muscoli spleni suddividono ogni metà della regione della nuca in una porzione superomediale, nella quale si affaccia l'estremità craniale del muscolo semispinale o grande complesso, e in una porzione inferolaterale che è occupata dal muscolo elevatore della scapola e da una parte del muscolo romboide. Il muscolo elevatore della scapola si inserisce sulle apofisi trasverse delle prime 4 vertebre cervicali e sull'angolo della scapola. I fasci del muscolo romboide si portano dalla porzione inferiore del legamento nucale e dalle apofisi spinose delle prime 5 vertebre dorsali al margine vertebrale della scapola.

Sollevando i muscoli spleni, l'elevatore della scapola e il romboide, si può osservare il muscolo semispinale della testa o grande complesso che si inserisce sulle apofisi trasverse delle ultime 6 vertebre cervicali e delle prime 5 dorsali e sulla squama dell'occipitale, nello spazio compreso fra le due linee nucali. Lateralmente a questo muscolo si trova il muscolo lunghissimo della testa che si inserisce sull'apofisi mastoidea del temporale e sulle apofisi trasverse delle ultime 4 vertebre cervicali (fig. 15).

In un piano più profondo, a ridosso delle prime vertebre cervicali, esiste uno strato muscolare costituito dai muscoli retti posteriori e obliqui della testa. I primi due si inseriscono sull'osso occipitale, sotto la linea nucale inferiore e sul processo spinoso dell'epistrofeo (grande retto) o sul tubercolo posteriore dell'atlante (piccolo retto). Degli obliqui, il superiore si inserisce sull'osso occipitale e sul processo trasverso dell'atlante, l'inferiore va dal processo spinoso dell'epistrofeo al processo trasverso dell'atlante.

A ridosso della colonna vertebrale s'incontrano, infine, i fascetti dei muscoli rotatori, multifidi, semispinali, interspinali e intertrasversari del tratto cervicale.

In questa regione le arterie superficiali sono esili ed hanno scarsa importanza. Profondamente si trovano l'arteria occipitale, ramo dell'arteria carotide esterna, che decorre addossata alla squama dell'osso occipitale e diventa superficiale perforando, con le sue diramazioni terminali, l'inserzione del muscolo trapezio, l'arteria cervicale, ramo dell'arteria succlavia, e l'arteria vertebrale. Quest'ultima, assieme al ramo posteriore del I nervo cervicale o nervo sottoccipitale, attraversa, in questa regione, uno spazio triangolare delimitato dai muscoli obliquo superiore, obliquo inferiore e grande retto posteriore della testa nel quale può essere facilmente legata.

Le vene della regione della nuca si raccolgono nella vena giugulare posteriore situata nel fondo delle docce vertebrali. Questa vena sbocca nella vena brachiocefalica.

I linfatici sono tributari dei linfonodi sottoccipitali.

I nervi sono rappresentati dal nervo sottoccipitale, ramo posteriore del I paio, e dal nervo grande occipitale, ramo posteriore del II paio di nervi spinali (fig. 16).

Linfatici del collo

Trattando delle varie regioni del c. è stata tralasciata o solo accennata la descrizione dei linfatici, poiché si è

Digitized by Google

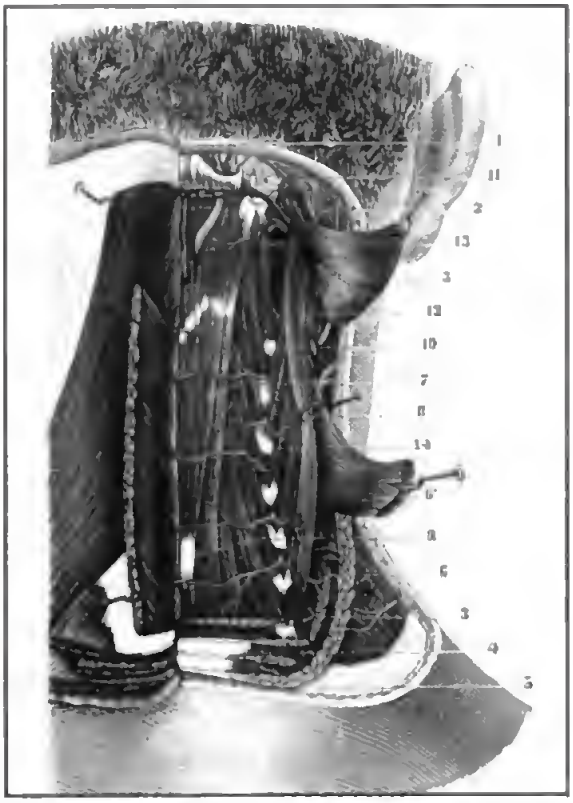


Fig. 15. Regione della nuca, piano dei muscoli semispinali della testa e lunghissimo della testa. 1) Muscolo trapezio; 2) muscolo sternocleidomastoideo; 3) muscolo splenio della testa; 4) muscolo dentato posteriore superiore; 5) muscolo romboide; 6, 6') muscolo elevatore della scapola; 7) muscolo semispinale della testa; 8) muscolo lunghissimo della testa; 9) muscolo trasverso spinoso; 10) processi trasversi delle vertebre cervicali; 11) arteria occipitale; 12) rami posteriori dell'arteria vertebrale; 13) grande nervo occipitale; 14) rami posteriori dei nervi cervicali. (*Da Fazzari*).

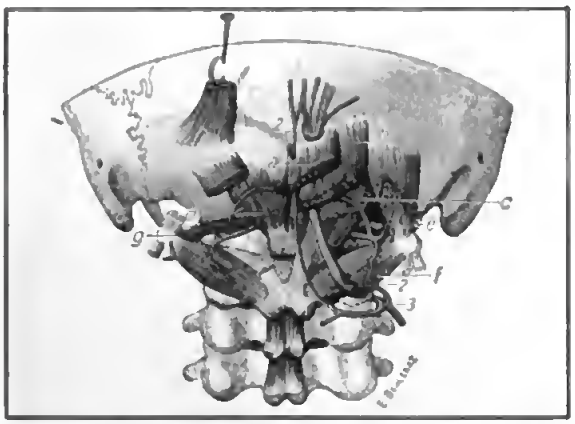


Fig. 16. Rami dorsali dei 3 nervi spinali. 1) Ramo dorsale del 1° paio spinale, che fornisce alcuni rami ai muscoli retti ed obliqui del capo; 2) ramo dorsale del 2° paio; 3) ramo dorsale del 3° paio; *a*) trapezio; *b*) semispinale; *c*) gran retto posteriore della testa; *d*) piccolo retto; *e*) obliquo superiore; *f*) obliquo inferiore; *g*) arteria vertebrale. (*Da Fazzari*).

ritenuto più opportuno darne un quadro unitario e schematico.

Lungo tutta la linea di confine tra la testa e il c., in alcuni punti a cavallo di tale linea, si trovano scaglionate numerose stazioni linfatiche, composte ognuna di più linfonodi, le quali costituiscono quasi un collare; ad esse fanno capo le vie linfatiche che discendono dalla testa verso il c. Tali stazioni sono le seguenti.

1) *Nucale od occipitale*. – Comprende da 1 a 3 linfonodi situati lungo il margine laterale del trapezio, talvolta superficialmente, talvolta profondamente alla fascia cervicale superficiale. Questi ricevono la linfa della regione della nuca e della porzione occipitale del cuoio capelluto e si scaricano nelle catene cervicali profonde.

2) *Parotidea*. – È costituita da 2 gruppi: *a*) superficiale, disposto subito al disotto della fascia parotidea, tra questa e la faccia laterale della ghiandola, subito avanti al trago ed è formato da 2 o 3 linfonodi; *b*) profondo: comprende da 10 a 16 linfonodi piccoli e piccolissimi distribuiti nel parenchima ghiandolare.

Al gruppo superficiale va la linfa della faccia esterna del padiglione dell'orecchio, della cute del condotto uditivo esterno, delle regioni temporali e frontali, delle palpebre, della radice del naso; al profondo va la linfa della cassa del timpano e della ghiandola parotide. Questa stazione si scarica nelle catene cervicali superficiali e profonde.

3) *Sottomandibolare*. – Questa stazione comprende da 5 a 10 linfonodi scaglionati lungo il margine inferiore del corpo della mandibola profondamente alla fascia cervicale superficiale, a contatto, specialmente quelli del gruppo medio, con il corpo della ghiandola sottomascellare. Vi affluisce la linfa della lingua, della maggior parte della faccia, dei denti, della polpa dentaria, del pavimento della bocca. Si scaricano a loro volta nelle catene cervicali.

4) *Sottomentale*. – Tale stazione comprende da 2 a 4 linfonodi situati nel triangolo interdigastrico. Vi giunge la linfa del labbro inferiore (mucosa compresa), della polpa degli incisivi, dell'apice della lingua. Si scaricano, a loro volta, o nelle sottomandibolari, o nelle cervicali profonde.

5) *Retrofaringea*. – Più propriamente chiamata laterofaringea inquantoché la stazione comprende da 2 a 4 linfonodi situati all'unione della faccia laterale del faringe con quella posteriore. Questi linfonodi ricevono la linfa del palato, dell'istmo delle fauci, delle cavità nasali, delle trombe di Eustachio, delle cavità timpaniche. Si scaricano nelle cervicali profonde.

Al disotto del collare costituito dai su ricordati gruppi linfonodali discendono 4 importanti catene di linfonodi per ogni lato del c.: esse prendono il nome di *catene cervicali*, e costituiscono la via di deflusso per la linfa proveniente dai gruppi precedenti e le stazioni regionali nei confronti dei vari organi del c. Le linfoghiandole cervicali laterali profonde costituiscono la più ricca delle 4 catene della regione e prendono anche il nome, nel loro insieme, di *catena linfoghiandolare caratidea* (v. LINFATICO SISTEMA).

Bibliografia

Cunningham D. J., *Manuale di anatomia pratica*, III, 1971, Piccin, Padova.
Fazzari I., *Anatomia umana topografica*, 1968, UTET, Torino.
Fusari R., Bruni A. C., *Trattato di anatomia umana topografica*, 1936, UTET, Torino.
Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embryology*, 1947, Heffer, Cambridge.
Langman J., *Embriologia medica*, 1967, Piccin, Padova.
Testut J., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, II, 1968, UTET, Torino.
Williams P. L., Wendell-Smith H., *Basic Human Embryology*, 1966, Lippincott, Philadelphia, Montreal.

ENZO BRIZZI

Digitized by Google

SEMEIOTICA

Anche se i limiti del c. sono riportati nel capitolo dell'anatomia topografica (v. sopra), è opportuno comunque ricordarli qui brevemente.

Il limite superiore del c. è rappresentato da una linea che segue il bordo inferiore della mandibola e quello posteriore delle sue branche montanti, il contorno della mastoide e la linea nucale superiore, fino a raggiungere la protuberanza occipitale esterna. Il limite inferiore, invece, segue il bordo superiore del manubrio sternale e delle clavicole, il contorno acromiale e da qui una linea orizzontale che passa al di sotto dell'apofisi di Cvii.

Per un corretto esame semeiologico è indispensabile tenere presente la suddivisione del c. in regioni; questo perché nelle diverse regioni sono compresi organi e strutture cui devono essere riferiti gli eventuali reperti patologici.

1. *Regione sottomentoniera o sopraioidea mediana.* – Contiene i linfonodi sottomentonieri. La possibile patologia è data da: *a*) adenopatie da affezioni del labbro inferiore, dell'apice della lingua e del pavimento della bocca; *b*) cisti e fistole mediane del dotto tireoglosso o cisti disontogenetiche; *c*) lesioni a partenza del pavimento buccale (flemmoni, ranule).

2. *Regione sottoioidea o loringotracheale.* – Contiene l'osso ioide, lo spazio tiroioideo, la loggia tireoepiglottica, la cartilagine tiroide, lo spazio cricotiroideo, la cartilagine cricoide, i primi sei anelli tracheali, la tiroide e le paratiroidi, la parte inferiore della faringe e l'esofago cervicale, linfonodi e la parte prossimale del fascio nerveovascolare del c. La possibile patologia è rappresentata da: *a*) cisti e fistole mediane (del dotto tireoglosso); *b*) fistole laterali (branchiali); *c*) adenopatie; *d*) affezioni della tiroide e delle paratiroidi.

3. *Regioni o triangoli sottomascellari.* – Contengono le ghiandole salivari sottomascellari e i linfonodi, in cui drenano i linfatici provenienti dal naso, dalle labbra e dalla lingua. La possibile patologia è rappresentata da: *a*) affezioni delle ghiandole sottomascellari; *b*) adenopatie da processi patologici delle guance, della lingua e del pavimento buccale.

4. *Regioni sternocleidomastoidee o carotidee.* – Tali regioni, corrispondenti alle proiezioni dei muscoli omonimi, contengono i fasci nerveovascolari del c., linfonodi superficiali lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo e profondi al di sotto di questo. La possibile patologia è rappresentata da: *a*) adenopatie da lesioni di organi del c. (faringe e porzione cervicale dell'esofago, laringe, tiroide, etc.) e al di fuori di esso (polmone, stomaco); *b*) affezioni neoplastiche del vago e del frenico; *c*) lesioni carotidee (aneurismi, stenosi, tumori del glomo).

5. *Regioni o covi sopraclavicolari.* – Contengono strutture nervose (plesso brachiale) e vascolari (vasi succlavi), linfonodi profondi situati sopra il plesso brachiale e sugli scaleni; in esse, inoltre, si proiettano le cupole pleuriche e gli apici polmonari. La possibile patologia è rappresentata da: *a*) adenopatie; *b*) processi patologici a partenza dalle strutture nervose; *c*) processi patologici propagati dall'apice polmonare e dalla cupola pleurica.

6. *Regione nucale.* – Sede di proiezione delle vertebre cervicali. Si deve ricordare che ai lati della fossetta sottooccipitale, corrispondente allo spazio occipito-atlantoideo, si trovano 2-3 gangli linfatici, a sede sottoaponeurotica, in cui drenano i linfatici del cuoio capelluto della regione occipitale. La possibile patologia è rappresentata da: *a*) favi del c.; *b*) morbo di Pott cervicale; *c*) fratture e lussazioni.

Queste diverse regioni rappresentano quindi altrettante aree di proiezione di ben definiti organi e strutture e pertanto è, in genere, facile orientarsi, sulla base dei rilievi semeiologici, verso precise patologie d'organo.

Le *manovre semeiologiche* sono agevolate dalle caratteristiche anatomiche del c.; infatti, dato il modesto spessore della componente muscolare, gli organi in esso compresi hanno una sede relativamente superficiale. Inoltre, l'ampia mobilità attiva e passiva di questo segmento, se utilizzata opportunamente, facilita anch'essa i rilievi semeiologici.

Anche nell'ambito della semeiotica del c., come in quella di altri distretti, disponiamo di esami strumentali speciali (punture esplorative, biopsie, esami radiologici e radioisotopici, esami endoscopici) e di esami di laboratorio, che non possono essere ignorati e che devono essere presi in considerazione di volta in volta a seconda del rilievo obiettivo e per i quali si rimanda ai capitoli specifici di patologia dei singoli organi.

In questa parte verranno considerati soltanto gli aspetti clinici della semeiotica del c. (semeiotica fisica) e, a questo proposito, è fuor di dubbio che per l'esattezza dei rilievi è indispensabile seguire un preciso ordine nell'esecuzione dell'esame obiettivo, ordine che, peraltro, è regola obbligatoria per un corretto procedimento semeiologico nell'esame di qualunque regione corporea. Le fasi dell'esame sono: 1) l'ispezione; 2) la palpazione; 3) la percussione; 4) l'ascoltazione.

L'*ispezione* deve essere fatta considerando: la conformazione del c. e le sue normali sporgenze e depressioni che variano in rapporto al tipo costituzionale del soggetto; l'atteggiamento, valutato rispetto al suo normale asse longitudinale, che può essere alterato da retrazioni cicatriziali della cute, da stati di ipertono o contrattura dei muscoli o da lesioni della colonna cervicale.

Ma gli aspetti più interessanti sono rappresentati dalle *tumefazioni* e dalle *soluzioni di continuo* cutanee (fistole mediane e laterali).

Il c. può apparire deformato per un suo aumento di volume diffuso (enfisema, edema) o circoscritto (processi patologici a sviluppo regionale) con comparsa, in quest'ultimo caso, di tumefazioni.

In presenza di una tumefazione in regione sopraioidea si deve ricordare che essa può essere anche l'espressione di una patologia del pavimento della bocca e della lingua.

Fig. 17. Palpazione contemporanea e comparativa delle regioni sottomascellari.

Digitized by Google

Fig. 18. Palpazione combinata della regione sottomascellare destra.

Quando si esamina una tumefazione della regione laringotracheale, bisogna rilevare se essa si sposta coi movimenti della deglutizione, cioè se segue il tubo laringotracheale che, come noto, s'innalza nell'atto della deglutizione per riacquistare la posizione di partenza nel momento in cui l'atto stesso viene a cessare. Se questa prova risulta positiva si può avere il fondato sospetto che la tumefazione sia a carico della laringe, della trachea cervicale o di organi (tiroide) o di strutture (linfonodi) annessi al tubo laringotracheale o che ad esso hanno aderito a seguito di un processo patologico.

Per accertare questo spostamento attivo si farà bere al malato un sorso d'acqua raccomandandogli di tenerlo in bocca, per inghiottirlo solo quando gli verrà ordinato. Al momento della deglutizione, la tumefazione, nel caso aderisca al tubo laringotracheale, presenterà dapprima un movimento di ascensione al quale seguirà un movimento di abbassamento.

Per accertare se la tumefazione in esame è al di sopra o al di sotto dei muscoli nastriformi bisognerà determinare la contrazione forzata di questi, invitando il paziente a flettere il capo e opponendosi a detto movimento, con una mano sulla sua fronte o sotto il suo mento. A seguito della contrazione dei muscoli, una tumefazione non eccessivamente voluminosa, sottostante a un piano muscolare valido, diviene meno evidente. Una tumefazione che interessi invece i piani soprastanti a quello muscolare viene evidenziata da questa manovra.

Per agevolare i rilievi ispettivi di formazioni che si estrinsecano nelle regioni anteriori, può essere utile eseguire l'esame col c. in estensione, ponendo un cuscino sotto le spalle del paziente. In questo modo si possono riconoscere meglio i limiti della formazione e nel caso di gozzi parzialmente immersi si può evidenziare il contorno inferiore della parte immersa.

In presenza di tumefazioni di altre regioni può essere opportuno far assumere al c. posizioni particolari; per le regioni sottomascellari: modesta iperestensione e rotazione controlaterale; per le regioni sternocleidomastoidee: rotazione controlaterale al lato in esame; per la regione nucale: flessione.

Per quanto riguarda le regioni sopraclavicolari è bene ricordare che, fisiologicamente, ad ogni atto inspiratorio i cavi sopraclavicolari, come anche la fossetta sopraster-nale, si deprimono e che questa depressione inspiratoria è più marcata in caso di stenosi tracheale.

Particolare attenzione si dovrà porre per rilevare la eventuale pulsatilità espansiva di una tumefazione, specie se questa ha determinate sedi — regioni carotidee, fosse sopraclaveari, giugulo — poichè il reperto potrebbe essere indicativo per un aneurisma o comunque per una patologia arteriosa distrettuale.

La *palpazione* delle diverse regioni del c. deve essere condotta tenendo presenti alcune particolarità di tecnica, senza le quali certi caratteri tipici di determinate lesioni possono sfuggire. Senza dubbio le manovre palpatorie sono agevolate dal fare assumere al c. alcune posizioni che hanno due scopi fondamentali: quello di superficializzare la lesione e quello di ridurre la resistenza delle strutture muscolari sovrastanti.

Grande importanza riveste anche la posizione assunta dall'esaminatore. Per la palpazione della regione sottomentoniera e sopraioidea e dei triangoli sottomascellari, il medico deve porsi di faccia al paziente, il quale tiene il capo leggermente flesso, in modo che i muscoli siano rilasciati. La palpazione viene eseguita con le dita della mano destra, se si tratta di esplorare le regioni sottomentoniera e sottomascellare sinistra, con le dita della mano sinistra, se si esplora la regione sottomascellare destra; le dita devono essere leggermente flesse, in modo che possano spingersi in profondità dietro il bordo inferiore della mandibola. Le regioni sottomascellari possono essere esaminate contemporaneamente e quindi comparativamente, come dimostra la fig. 17; in tal caso è bene che l'esaminatore prenda posizione alle spalle del paziente.

Per una più completa esplorazione di queste stesse regioni e soprattutto per ottenere più precisi ragguagli in caso di alterazioni delle ghiandole salivari o dei loro dotti escretori si può ricorrere alla *palpazione combinata*: dall'esterno e per via buccale. A tale scopo si introducono nella bocca del paziente una o due dita e si esplora il solco gengivolinguale a livello dell'eventuale tumefazione esterna, mentre con le dita dell'altra mano si esercita,

Fig. 19. Palpazione bimanuale della tiroide.

Digitized by Google

Fig. 20. Metodo di Lahey-Plummer per la palpazione separata dei lobi tiroidei.

dall'esterno, una contropressione (fig. 18). Con questa manovra si potranno distinguere, in base ai loro caratteri, affezioni delle ghiandole salivari sottolinguali o sottomascellari, calcoli nel loro dotto escretore o reperti patologici delle linfoghiandole sottomandibolari e sottomentoniere.

La palpazione della regione laringotracheale deve essere eseguita prima col c. iperesteso (paziente in posizione orizzontale con cuscino sotto le spalle). Si prende fra due dita il tubo laringotracheale, si rilevano il suo asse e le eventuali deviazioni (scoliosi da gozzo), nonché la sua normale spostabilità passiva in senso laterale.

Si esamina quindi la tiroide, il cui eventuale aumento di volume, diffuso o circoscritto, è reso più evidente dalla suddetta posizione, e si controlla la sua spostabilità con la deglutizione, peraltro già considerata all'ispezione. Quindi si mette l'ammalato a sedere, ci si pone alle sue spalle e si esegue la palpazione bimanuale, con i pollici ai lati della colonna cervicale e le altre dita sui lobi tiroidei (fig. 19). S'inizia così la palpazione sistematica di tutta la ghiandola, determinandone i limiti inferiori, invitando se necessario il paziente a deglutire; si palpano quindi le superfici anteriori dei due lobi, uno per volta, facendo rilasciare il corrispondente muscolo sternocleidomastoideo, con inclinazione leggera del capo verso il lato che si sta esaminando. Se la ghiandola è aumentata di volume *in toto*, si deve rilevare se la sua superficie è liscia (gozzo colloide) o bernoccoluta (gozzo multinodulare) ed inoltre la consistenza, la dolorabilità, la presenza di eventuali *thrills* da aumentata vascolarizzazione. Se la ghiandola, sede della tumefazione, non è spostabile sui piani profondi o se esiste una fissità dei tessuti sovrastanti, si deve pensare a una lesione maligna che ha superato la capsula dell'organo o a un processo di tiroidite.

Se la tumefazione tiroidea è circoscritta, è meglio proseguire l'esame con l'esaminatore di fronte al paziente, entrambi seduti. Il «nodulo» tiroideo o i lobi ingranditi si possono palpare col metodo di Lahey (o di Plummer) (fig. 20) o con quello di Crile (fig. 21). Il primo si basa sul presupposto che, esercitando col polpastrello di un pollice una leggera pressione in senso laterolaterale su una delle due superfici della cartilagine tiroide, si rende più prominente e quindi più accessibile alla palpazione il lobo tiroideo controlaterale. Mentre lo «scudo» tiroideo viene spostato verso il lato da esaminare, le ultime quattro dita dell'altra mano vengono insinuate dietro il muscolo sternocleidomastoideo contro la superficie posteriore del lobo tiroideo mentre il pollice ne esplora la superficie anteriore. La muscolatura deve essere rilasciata e se esiste qualche dubbio che la tumefazione apprezzata sia tiroidea, lo si può dirimere invitando il paziente a deglutire.

Quando la tumefazione è piccola o di modeste dimensioni si può utilizzare il metodo proposto da George Crile jr., secondo il quale l'esame viene eseguito a paziente in piedi, palpando la tiroide tra il polpastrello del pollice anteriormente e le altre quattro dita dietro lo sternocleidomastoideo durante l'atto di deglutizione.

Per la palpazione profonda delle regioni sternocleidomastoidee (linfonodi giugulo-carotidei) le maggiori difficoltà sono costituite dallo spessore della massa muscolare. Pertanto lo sternocleidomastoideo deve essere messo in condizioni di rilasciamento e a tal fine si invita il paziente a rilasciarsi e gli si fa ruotare e, contemporaneamente, inclinare il capo verso il lato in esame. In questo modo, disponendosi alle spalle o al davanti del paziente, si potranno insinuare, abbastanza agevolmente, i polpastrelli al di sotto del ventre muscolare e si potranno esaminare i gangli linfatici contro il piano resistente delle apofisi trasverse vertebrali. I gangli che stanno dietro l'angolo della mandibola sono palpabili con maggiore difficoltà ma eseguendo l'esplorazione con pazienza, prima da un lato e poi dall'altro, si può raggiungere lo scopo.

Con la metodica descritta si possono palpare in tutto il loro decorso nel c. le carotidi e si possono così apprezzare: la consistenza delle pareti, l'ampiezza delle pulsazioni e il loro sincronismo fra i due lati e con la sistole cardiaca e la presenza di eventuali fremiti. Per la palpazione dei cavi sopraclaveari l'esaminatore dovrà porsi in piedi alle spalle del paziente, che è seduto coi gomiti poggiati sulle cosce e col c. in leggera flessione — in modo da rilasciare la fascia cervicale superficiale — e l'esame verrà eseguito tanto nella fase di profonda inspirazione quanto durante l'espirazione.

Fig. 21. Metodo di Crile per la palpazione di tumefazioni circoscritte della tiroide.

Digitized by Google

Fig. 22. Ascoltazione lungo il decorso dei vasi arteriosi del c.

La *percussione* trova scarsissime applicazioni nella semeiotica del c.; può essere utile per il riconoscimento dei rarissimi casi di laringocele, in cui si ottiene un aumento della tumefazione facendo espirare il paziente col naso e la bocca chiusi. In corrispondenza di tali tumefazioni il suono percussorio è ovviamente timpanico. Nei vecchi testi di semeiotica si accenna all'utilità della percussione per localizzare la trachea eventualmente spostata da processi patologici, ma la metodica è sempre stata di scarsa utilità e non è più di attualità.

In quei rari casi di voluminosi diverticoli di Zencker ad estrinsecazione nelle fosse sopraclaveari — più spesso in quella sinistra — la percussione, unitamente ad altri rilievi quale la riduzione spontanea o provocata della tumefazione, può essere di valido aiuto per un giusto orientamento diagnostico.

Non vi è dubbio che detta pratica semeiologica trovi applicazione routinaria, assai utile, per la delimitazione degli apici polmonari, ma questo aspetto è di pertinenza dell'esame obiettivo del torace.

Maggiore importanza attuale riveste, invece, l'*ascoltazione*, che deve considerarsi essenziale nella diagnostica delle stenosi e delle ostruzioni dei tronchi arteriosi ascendenti che si originano dall'arco aortico. In caso di stenosi si possono apprezzare, col fonendoscopio, soffi sistolici — nelle regioni sternocleidomastoidee o nelle fosse sopraclaveari — che si propagano distalmente lungo il decorso delle arterie interessate (fig. 22).

Bibliografia

Bailey H., *Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery* 1960, Wright, Bristol.
Christopher F., *Trattato di chirurgia*, 1956, Universo, Roma.
Davis D. M., Christopher F., *Textbook of Surgery*, (Sabiston D.C. ed.), 1972, Saunders, Philadelphia.
Callander, Anson B. J., Maddock W. G., *Anatomia chirurgica*, 1960, Universo, Roma.
Dominici L., *Compendio di semeiotica chirurgica*, 1932, Pozzi, Roma.
Leger L., *Sémiologie chirurgicale*, 1970, Masson, Paris.
Patel J., Leger L. eds., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, I, 1972, Masson, Paris.
Provenzale L., *Manuale di semeiotica chirurgica*, 1963, Pozzi, Roma.

GIAMPAOLO PIAT

PATOLOGIA

SOMMARIO

Lesioni congenite del collo riportabili a difetto di evoluzione dell'apparato branchiale (col. 550). - **Linfangioma cistico del collo** (col. 553). - **Traumi del collo** (col. 553). - **Aneurismi delle arterie del collo** (col. 555). - **Flemmoni del collo** (col. 557). - **Actinomicosi del collo** (col. 560). - **Cisti di echinococco del collo** (col. 560). - **Adeniti croniche** (col. 561). - **Tumori del collo** (col. 562).

Lesioni congenite del collo riportabili a difetto di evoluzione dell'apparato branchiale

1. *Fistole congenite laterali sottoioidee.* – In genere sono unilaterali e più spesso destre. Possono essere complete (le più frequenti) oppure cieche esterne o cieche interne. L'orifizio esterno talvolta è piccolissimo, quasi impercettibile; abitualmente è situato lungo una linea che va dall'apofisi mastoide alla forchetta sternale ad un livello variabile in genere sottoioideo; esso è individuato, in qualche caso, da una piccola depressione imbutiforme o da una modesta rilevatezza oppure dalla presenza di un fibrocondroma. Il tramite fistoloso, quasi sempre apprezzabile con la palpazione nel suo tratto superficiale, si dirige in alto e medialmente, impegnandosi sotto il ventre posteriore del digastrico, tra le due carotidi, per giungere, infine, alla parete laterale della faringe dove, abitualmente, si apre a livello della fossetta di Rosenmüller, in vicinanza del polo superiore della tonsilla. Queste fistole, derivate dalla seconda fessura branchiale, sono tappezzate da epitelio polistratificato di tipo cutaneo nella porzione più esterna e da epitelio polistratificato di tipo buccofaringeo nella porzione più interna; nelle loro pareti si trovano anche elementi linfoidi la cui presenza è facilmente riportabile allo sviluppo delle vicine tonsille.

Tali fistole non si chiudono spontaneamente e assai raramente se ne ottiene l'obliterazione con un trattamento medico sclerosante; possono rimanere silenti per lungo tempo e richiamare l'attenzione del portatore solo se si infettano. Altre volte la loro presenza è svelata, fin dai primi momenti di vita, dalla comparsa di una goccia di latte all'orificio esterno durante le poppate. La specillazione del tramite è quasi impossibile per le dimensioni e la tortuosità del medesimo e per la tosse determinata dall'irritazione del laringeo superiore al passaggio dello strumento. Un metodo semplicissimo per la diagnosi di comunicazione o meno della fistola con la cavità faringea consiste nell'iniettare nel tramite una sostanza amara la quale, in caso di comunicazione, verrà immediatamente avvertita dal paziente.

Unica terapia utile è l'escissione completa del tramite che si esegue abbastanza facilmente, avendo però sempre l'avvertenza di resecare l'osso ioide se il tramite stesso entra in contatto con esso.

Ottimo il metodo di Broca il quale, invece di usare una lunga incisione laterocervicale, propose di liberare tutto il tratto inferiore del tramite fino all'osso ioide con un'incisione piccola e bassa; di praticarne poi una seconda lunga 2-3 cm dietro il gonion; da qui afferrare il cordone costituito dal tramite già isolato, portarlo in alto e proseguirne la dissezione fino alla parete faringea dove il tramite stesso può essere legato e sezionato; oppure può essere trattato, se l'età, e quindi lo sviluppo somatico del paziente, lo permettono, con l'introflessione faringea secondo Von Hacker.

V. anche sotto: *chirurgia* (col. 565)

Digitized by Google

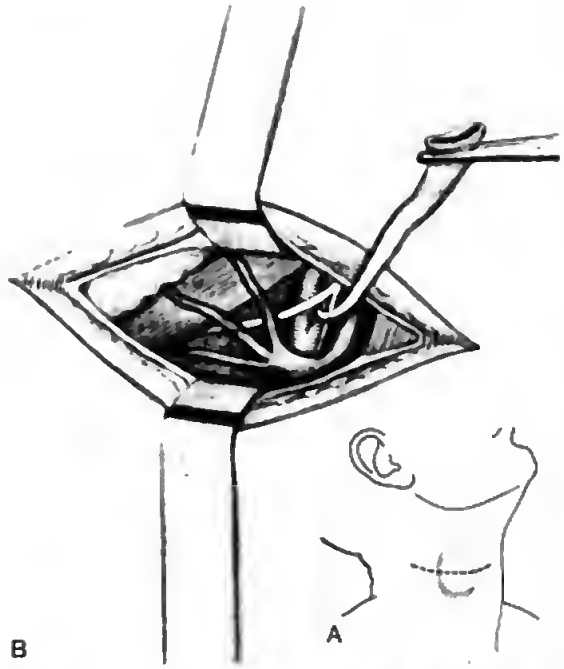


Fig. 23. Cisti del c. derivante dall'ultima fessura branchiale. *A*) Incisione cutanea per l'asportazione della stessa. *B*) Si noti come il tramite fistoloso si spinge nel triangolo di Farabeuf. (*Da Patel e Leger, ridisegnata*).

2. *Fistole mediane congenite del collo.* – Sono lesioni rarissime e non hanno nulla a che fare con le *fistole secondarie* che residuano dall'apertura di una cisti mediana del c.

Tali fistole congenite, che prendono il nome di *mento-sternuli*, sono superficiali e assumono la forma di una Y molto allungata: le branche superiori di questa (che giungono ai lati della sinfisi del mento) ed il tratto prossimale della branca discendente (fino a qualche centimetro al disotto dell'osso ioide) sono formate da un cordone di tessuto fibroso, mentre la porzione distale del tratto discendente si continua e termina con una fistola cieca esterna che raggiunge quasi il manubrio dello sterno ed è tappezzata da mucosa estrofica.

Da Ombrédanne questa lesione viene interpretata come una fistola congenita costituitasi tra l'estremità del 1° arco branchiale e la regione precordiale, quando le due parti erano a stretto contatto per la posizione del capo nell'embrione.

Sola terapia efficace è l'accurata e semplice asportazione della fistola e del tratto fibroso.

3. *Cisti laterali congenite del collo.* – Si presentano come formazioni rotondeggianti, lisce, ben delimitate; talvolta, ma assai raramente, bitorzolute e irregolari; di consistenza dura o pastosa. Si trovano scaglionate lungo tutto il percorso che segue il tramite di una fistola laterale congenita del c. (v. sopra). Dal punto di vista clinico presentano due caratteri fondamentali: *a*) inviano una specie di peduncolo, generalmente palpabile, che le riunisce all'osso ioide; *b*) seguono i movimenti ascensionali dell'osso nei movimenti di deglutizione.

Dal punto di vista istologico sono di due tipi: *a*) cisti dermoidi; *b*) cisti faringoidi (Chevassu), tappezzate queste ultime da un epitelio simile a quello buccofaringeo con possibilità di infiltrazione linfocitaria della parete.

Per la terapia v. sotto: *cisti mediane del collo*; v. anche: *chirurgia* (col. 565).

4. *Cisti mediane del collo.*

a) *Cisti sopraioidee.* – Si tratta, in genere, di cisti dermoidi le quali, più scolasticamente che praticamente, vengono suddivise in cisti adgeniene, o anteriori, e cisti adioidee o posteriori (fig. 24). Si evidenziano tutte attraverso la mucosa del pavimento della bocca che viene da esse più o meno sollevata secondo il grado di sviluppo raggiunto.

b) *Cisti sottoioidee.* – Sono le più frequenti del gruppo; si tratta abitualmente di cisti derivate dal dotto tireoglosso e che posseggono una parete internamente tappezzata da uno strato di epitelio cilindrico ciliato; talvolta nelle loro pareti sono contenuti isolotti di tessuto tiroideo vero e proprio, la cui origine, come quella di tutta la cisti, è facilmente riportabile a residui del canale di Bochdalek. Eccezionalmente si riscontrano cisti dermoidi. Queste formazioni sono situate sulla linea mediana tra l'osso ioide e il margine superiore della cartilagine tiroide; sono grosse, in genere, quanto una nocciola, lisce, rotondeggianti, non dolenti, a contenuto mucoso filante; si sollevano nei movimenti della deglutizione.

Tutte le cisti congenite del c. debbono essere trattate chirurgicamente e l'intervento non può considerarsi completo se, oltre all'ablazione della cisti, non si provvede contemporaneamente a reperire il peduncolo che unisce la formazione all'osso ioide (corpo dell'osso nel caso di cisti mediane, grande corno nel caso di cisti laterali) e ad asportare, insieme con la cisti stessa, il segmento scheletrico dove il peduncolo va ad inserirsi (fig. 25). Se l'operazione non è stata completata in tal senso, quasi certamente si andrà incontro ad una recidiva della lesione.

V. anche: *chirurgia* (col. 565).

5. *Fibrocondromi branchiali.* – Sono costituiti da piccole tumefazioni che possono comparire lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Si mostrano come masserelle ovoidali, allungate, sessili o peduncolate, dotate di un corpo centrale, minuscolo scheletro assiale cartilagineo.

La loro ablazione è semplicissima, ma deve assolutamente comprendere l'asportazione totale dell'asse cartilagineo pena una recidiva quasi sicura. Bisogna, inoltre, tener presente che questi tumoretti possono mascherare l'orificio esterno di una fistola laterale del c.

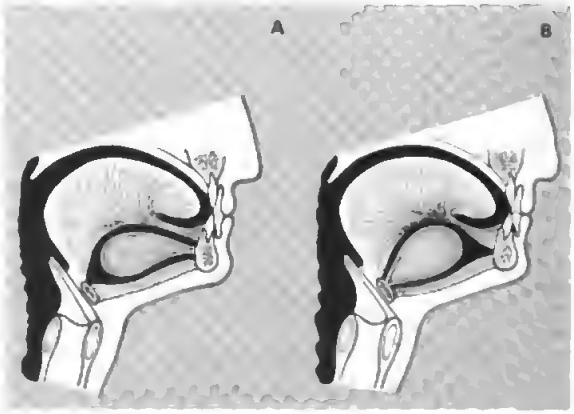


Fig. 24. *A*) Cisti adgeniena. *B*) Cisti adioidea. (*Da Ceccarelli, ridisegnata*).

Digitized by Google

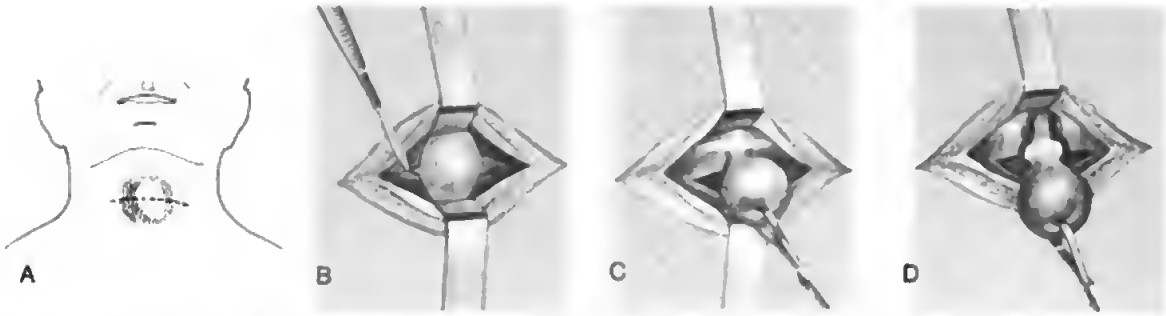


Fig. 25. Cisti del tratto tireoglosso. *A*) Incisione cutanea trasversale praticata tra la salienza della cisti e l'osso ioide. *B*) Parziale sezione dei muscoli sottoioidei per evidenziare meglio la cisti. *C*) Viene posto in evidenza il peduncolo della cisti fino al bordo inferiore dell'osso ioide. *D*) Dopo sezione della parte mediana dell'osso ioide si continua la dissezione in direzione della base della lingua, dove il peduncolo sarà tagliato e legato a livello delle facce profonde della mucosa linguale. (*Da Patel e Leger, ridisegnata*).

Linfangioma cistico del collo

Lesione congenita, in genere ben manifesta fin dalla nascita. Appare come una tumefazione che può raggiungere anche il volume di una testa di feto. Si origina abitualmente nel cavo sopraclavicolare o a livello del gonion; si diffonde con una certa facilità lungo la fossa carotidea, verso il cavo ascellare e la nuca, seguendo la direzione dei vasi. Il tumore rassomiglia ad una spugna ed è scavato da numerose piccole concamerazioni di volume vario, contenenti un liquido citrino giallastro in tutto simile alla linfa; tali cavità sono tappezzate da endotelio. Oggi si considera il tumore come derivante dai primitivi sacchi linfatici connessi al sistema delle giugulari.

Dal punto di vista semeiologico il tumore appare ricoperto di pelle normale, a volte un po' assottigliata, mai aderente alla tumefazione, la quale, alla palpazione, presenta una superficie più o meno finemente lobulata, consistenza molle (a meno che non siano intervenute complicazioni), assenza di fluttuazione, di riducibilità e di espansione sotto sforzo.

Fra le complicazioni bisogna ricordare le emorragie intracistiche e le suppurazioni. Queste ultime possono portare, come processo riparativo, ad una sclerolipomatosi, la quale, d'altronde, può stabilirsi anche spontaneamente. La terapia è strettamente chirurgica e comporta l'asportazione del tumore: intervento non sempre semplice e raramente completo date le propaggini che la neoformazione invia nelle direzioni sopra descritte, cosicchè talvolta il chirurgo deve limitarsi all'asportazione parziale o alla marsupializzazione. La sclerosi cicatriziale e quella prodotta dalla röntgenterapia postoperatoria contribuiscono ad evitare la recidiva del tumore anche di fronte alla permanenza di alcuni elementi neoplastici; tuttavia i risultati sono incostanti.

Traumi del collo

1. *Traumi chiusi del collo.* – Prescindendo dalle lesioni del tutto superficiali che non presentano nulla di diverso dalle similari di altre regioni, dalle lesioni del tratto cervicale della colonna vertebrale e dalle fratture della laringe e della trachea, per cui si rimanda alle singole voci, si ricordano qui le *fratture dell'osso ioide*, che, in genere, trovano la loro causa in un colpo violento inferto nella regione anteriore del c. o in una stretta brusca (impiccagione, strangolamento). Soggettivamente il paziente riferisce dolore vivo che si esacerba con i movimenti del capo, deglutizione dolorosa. Queste fratture possono comportare indicazione all'intervento di urgenza in due eventualità: 1) quando si accompagnano ad accidenti gravi di asfissia che impongono una immediata tracheotomia; 2) quando, per contemporanea lacerazione della mucosa faringea, si infettano e divengono origine di un vasto flemmone sopraioideo o perifaringeo.

Si accenna di sfuggita alle lesioni vascolari che si possono avere per traumi chiusi del c. e che, secondariamente, potranno dare origine ad aneurismi. Si ricorda ancora la possibilità di lacerazione di importanti tronchi nervosi a causa di violenti traumi i quali, non sono stati capaci di determinare soluzioni di continuo dei tegumenti.

2. *Ferite del collo.* – Si tratta abitualmente di ferite da arma da punta e da taglio; meno frequenti sono quelle da arma da fuoco, le quali, invece, divengono più numerose in tempo di guerra, causate da proiettili e schegge di ogni tipo. Si comprende l'enorme importanza di queste ferite solo che si pensi a quanti e quali elementi vascolari e nervosi sono compresi nella regione in esame.

Di tutti i vasi, i più frequentemente interessati sono: la carotide primitiva, l'arteria vertebrale, la tiroidea inferiore, i rami di biforcazione della carotide esterna vicino alla loro origine. Meno frequente è la lesione della carotide esterna e di quella interna. Di tutte le arterie la succlavia è quella meno esposta; può, però, essere lesa da una scheggia ossea in occasione di una frattura della clavicola. Sono, inoltre, tutt'altro che rare le ferite interessanti contemporaneamente vene ed arterie; esse costituiscono, nei casi ad evoluzione benigna, una delle maggiori cause della formazione di fistole arterovenose.

In caso di ferita delle grosse vene del c., data la loro disposizione in rapporto alle aponeurosi, è da temere l'embolia gassosa a causa della pressione negativa in esse esistente specialmente durante l'inspirazione.

Il sintomo fondamentale di queste ferite è l'emorragia, la quale può però mancare in quei rari casi in cui si sia verificata, per la recisione completa dell'arteria, la retrazione dell'intima e della media all'interno della tunica avventiziale. Le ferite in tali casi sono molto pericolose, poiché se ne può trascurare l'esatta revisione, correndo il rischio di imponenti e pericolosissime emorragie secondarie.

L'emorragia è più o meno cospicua, ma, abitualmente, se sono lesi i grossi vasi della regione, non dà adito a discussione, nè richiede la ricerca di altri sintomi per stabilirne preoperatoriamente l'origine.

In un primo momento la preoccupazione fondamentale sarà di arrestare, o per lo meno ridurre, l'emorragia mediante la compressione manuale dei grossi tronchi arteriosi (sul tubercolo di Chassaignac per la carotide e sulla I costola per la succlavia). Si può tentare, se si hanno a

Digitized by Google

disposizione pinze emostatiche, di chiudere con esse la ferita cutanea fino a raggiungere un centro sanitario. Qui bisogna intervenire immediatamente e, eccettuati i rarissimi casi in cui le boccucce vasali beanti compaiono chiaramente nel fondo della ferita cutanea, occorre sbrigliare questa largamente e farsi ampia strada verso i vasi lesi. Non è facile riconoscerli a prima vista: spesso un cospicuo ematoma riempie la regione, deforma e nasconde gli organi e i vasi stessi, fonte di emorragia. Solo dopo averlo deterso rapidamente e bene si potrà dominare la situazione. La salvezza del paziente dipende, per la maggior parte, dalla rapidità dell'intervento, subordinata alla visione ampia del campo operatorio.

Alcuni rami della carotide esterna, e questa stessa, possono essere legati senza preoccupazione. La legatura della carotide interna e della comune comporta invece il rischio di gravi incidenti: coma, emiplegia, monoplegia brachiale, paralisi facciale, amaurosi, paralisi oculari varie, etc. Ad evitare questi incidenti è opportuno effettuare la riparazione del vaso leso praticando a seconda dei casi una sutura laterale, eventualmente con l'impiego di un *patch* venoso in caso di stenosi, con un'anastomosi terminoterminale in caso di completa recisione; qualora vi sia stata la compromissione di un tratto di arteria, la continuità della linea arteriosa deve essere ristabilita con un innesto di vena safena autologa.

Minor danno porta, in genere, all'arto superiore, la legatura dell'arteria succlavia che, solo in pochi casi, determina una limitata gangrena. Comunque, per cercare di evitare questi danni, irreparabili, è opportuno, sempre nei limiti del possibile, tentare la sutura di questo grosso tronco arterioso.

Meno preoccupanti, purché prontamente aggredite, sono le ferite delle grosse vene: una semplice legatura sui due estremi sezionati può rapidamente mettere al sicuro da gravi complicazioni. Lesione gravissima, benchè non così appariscente come quella della ferita di un grosso vaso, è la sezione del dotto toracico in corrispondenza della fossa sopraclavicolare sinistra. Questa lesione non è sempre evidente dopo il trauma poiché allo sbocco di esso esistono delle valvole che impediscono il reflusso di sangue proveniente dalla vena succlavia; tuttavia dal dotto sezionato e precisamente dal suo moncone periferico affiora, in maniera sincrona con gli atti del respiro, un liquido lattescente.

Se misconosciuta e trascurata, essa può determinare, nel giro di pochi giorni, profondo dimagrimento, con sete inestinguibile, oliguria, febbre, sincope, morte per inanizione.

Nelle ferite profonde del c. tutti i tronchi nervosi della regione possono essere lesi. I nervi motori vanno sempre suturati. Qualche buon risultato si è avuto con l'anastomosi della branca discendente dell'ipoglosso sul ricorrente, nel caso di lesioni di questo. Non sono molto brillanti, invece, i risultati delle suture a carico degli elementi del plesso brachiale.

Aneurismi delle arterie del collo

1. *Aneurismi della carotide primitiva.* – Prediligono il sesso maschile e, nella loro varietà spontanea, trovano la causa più frequente nella lue. La varietà traumatica dipende, in genere, da distensione di una cicatrice vasale conseguente a ferita dell'arteria o a lacerazioni della tunica media dovute a tentativi di strangolamento. Le sedi di predilezione sono l'origine e la terminazione dell'arteria. Nel primo caso spesso è cointeressata anche l'origine della succlavia, nel secondo il tratto prossimale dei due rami di biforcazione. L'espansione del sacco aneurismatico è continua e tutti gli elementi delle regioni del c. possono essere, progressivamente, prima compressi e stirati, poi inglobati dalle aderenze perianeurismatiche. Dalla compromissione di tali elementi dipendono tutti i sintomi funzionali che soli meritano un cenno particolare, dato che i sintomi fisici sono quelli di ogni aneurisma (v. ANEURISMI). I disturbi funzionali sono di quattro ordini:

a) *disturbi circolatori*: cianosi del volto e distensione delle vene del c. da compressione della giugulare; disturbi della circolazione endocranica che alcune volte vengono denunciati da cefalea, vertigini, obnubilamento transitorio della vista;

b) *disturbi respiratori*: dispnea inspiratoria, per compressione tracheale, ed espiratoria, per compromissione del ricorrente;

c) *disturbi digestivi*: disfagia, per compressione del faringe e dell'esofago;

d) *disturbi nervosi*: a carico del ricorrente (afonia, raucedine, tosse); del simpatico (sindrome di Claude Bernard-Horner); del XII paio dei nervi cranici (emiparesi ed emiatrofia linguale); del plesso cervicale (nevralgie). La compressione del vago e del frenico non determina, in genere, sintomi particolarmente gravi.

Il problema fondamentale di fronte a questi aneurismi è quello terapeutico. Pur ricordando che una cura antiluetica, pre- e postoperatoria, è, alcune volte, indicata, il cardine fondamentale rimane sempre l'intervento chirurgico.

1) Gli aneurismi dell'origine della carotide primitiva sono di difficile trattamento, tuttavia i progressi della chirurgia vascolare consentono attualmente di intervenire con successo e di riparare la lesione senza dover ricorrere necessariamente alla legatura del vaso a monte e a valle della sacca aneurismatica (v. ARTERIE, *chirurgia*).

2) Gli aneurismi della parte alta e media della carotide primitiva si possono trattare con la legatura a monte dell'aneurisma, oppure con l'estirpazione del sacco aneurismatico. In questi casi si corrono gravi pericoli per la circolazione endocranica e oculare cui è già stato accennato a proposito della legatura della carotide primitiva, in seguito a ferite della medesima.

Tali complicazioni possono essere parzialmente evitate facendo precedere all'intervento una progressiva compressione del vaso fino alla comparsa di fugaci disturbi oculocerebrali. Altro intervento che è stato effettuato con buoni risultati è l'endoaneurismorrafia conservatrice (v. ANEURISMI).

3) Gli aneurismi in vicinanza della biforcazione compromettono gravemente l'origine dei due tronchi di divisione e si possono curare con un metodo che comporta la chiusura della carotide primitiva a monte dell'aneurisma, l'ablazione di questo insieme con la biforcazione del vaso e l'anastomosi terminoterminale della carotide esterna con la carotide interna.

2. *Aneurismi della porzione extracranica della carotide interna.* – Non si distinguono molto come sintomatologia da quelli della carotide primitiva, ove si eccettui una certa accentuazione dei disturbi cerebro-oculari ed un più ricco corteo di sintomi da compressione a carico dei nervi che si trovano nello spazio retrostiliano. Ben poco si può fare, dal punto di vista terapeutico, oltre all'allacciatura a monte del vaso interessato, con tutti i rischi che tale intervento comporta, tuttavia il trattamento chirurgico ideale dovrebbe essere rappresentato dall'aneurismorrafia ricostruttiva, intervento in questa sede particolarmente difficoltoso e non privo di insuccessi.

3. *Aneurismi della carotide esterna.* – I sintomi fisici sono abitualmente assai netti, data la relativa superficialità

Digitized by Google

del vaso. La terapia consiste nella legatura di questo a monte dell'aneurisma, completata dalla contemporanea allacciatura di alcuni dei suoi rami di divisione (occipitale, temporale superficiale, facciale). L'importante circolo collaterale, assicurato soprattutto dalla carotide esterna controlaterale, consente una soddisfacente circolazione della faccia o dei tegumenti cranici.

4. *Aneurismi della succlavia.* – Vengono, come frequenza, subito dopo quelli della carotide primitiva e rivestono, logicamente, una gravità molto minore. Tra i sintomi sono particolarmente evidenti quelli da compressione a carico delle vene e degli elementi del plesso brachiale: si rivelano con edema dell'arto, parestesie, disturbi trofici. Per quanto concerne la terapia possono, di volta in volta, entrare in discussione la legatura del vaso, a monte della sacca aneurismatica, e preferibilmente l'endoaneurismorrafia ricostruttiva.

5. *Fistole arterovenose giugulo-carotidee.* – Nella quasi totalità dei casi la causa è reperibile in un evento traumatico. La sintomatologia è quella propria di ogni fistola arterovenosa, cui vanno aggiunti i seguenti altri segni: *a*) cerebrali (cefalea, vertigini, nausea, disturbi della vista e dell'udito); *b*) diminuzione del polso della temporale superficiale e della facciale; *c*) insufficienza progressiva del cuore destro, prima, e poi anche del sinistro. La terapia di elezione consiste nel legare la giugulare, a monte e a valle e, con uno qualunque dei vari artifici di tecnica, ristabilire la continuità della carotide primitiva.

Flemmoni del collo

1. *Adenoflemmoni.* – Le affezioni flemmonose del c. sono, nella quasi totalità dei casi, rappresentate da adenoflemmoni.

a) *Etiologia.* – Pur ricordando che causa prima della insorgenza di un flemmone del c. possono essere lesioni varie, quali: semplici escoriazioni del cuoio capelluto, comuni fatti infiammatori a carico dei vari segmenti dell'orecchio esterno, lesioni superficiali del volto, labbra, lingua, pavimento della bocca, faringe, si può affermare che, nella grande maggioranza dei casi, l'infezione, secondariamente determinante il flemmone, risiede nelle tonsille o nei denti. Non vi è predilezione di sesso, e in genere i giovani sono più esposti degli adulti. Gli agenti patogeni più comunemente in causa sono gli streptococchi e gli stafilococchi, più raramente *Escherichia coli* e il piocianeo.

b) *Sintomi comuni degli adenoflemmoni del collo.* – Inizialmente è invaso un solo linfonodo il quale s'ingrossa e diviene vivamente dolente, senza deformarsi nè contrarre aderenze coi tessuti circostanti e con la cute. In questo momento la lesione consiste in una linfoadenite acuta semplice che può evolvere sia verso la risoluzione che verso la suppurazione. Talvolta, invece, l'infezione, diffondendosi dal linfonodo primitivamente colpito ai tessuti circonvicini, e interessando progressivamente altri linfonodi dello stesso gruppo, evolve verso la formazione di un adenoflemmone.

Il passaggio dall'adenite semplice a tale manifestazione più grave è segnato da un netto peggioramento dello stato generale e da un notevole aggravamento della sintomatologia infiammatoria locale per cui le regioni interessate, in un certo momento, divengono dolentissime e si mostrano impastate da un edema diffuso, anche se una netta fluttuazione non può essere percepita data la profondità del processo infiammatorio. Per questo stesso motivo la pelle può rimanere a lungo normale, o quasi, e dare segni di compromissione solo quando si siano costituite notevoli raccolte profonde che si siano già potute diffondere in basso, seguendo la disposizione e le comunicazioni delle logge del c. con gli spazi mediastinici.

2. *Varietà anatomo-topografiche dei flemmoni del collo.*

a) *Flemmoni sottocutanei.* – Si sviluppano tra la pelle e l'aponeurosi superficiale a carico delle rare linfoghiandole situate nella loggia sottocutanea. Si estrinsecano facilmente verso la cute.

b) *Flemmoni profondi.* – Tra questi i più frequenti sono i sottomascellari e i carotidei; più rari gli altri, che vengono elencati rapidamente.

1) *Flemmoni sopraioidei.* – Sono suddivisi in mediani e laterali. I mediani possono svilupparsi al disotto del muscolo miloioideo (particolarmente frequenti nei bambini e senza tendenza a sorpassare i limiti della regione), oppure al disopra di tale muscolo verso il pavimento della bocca.

I laterali sono anche detti *sottomascellari*; la loro origine è quasi sempre dentaria. Insorge un'adenite acuta sotto il margine della mandibola o al gonion; poi si costituisce una tumefazione diffusa dalla mandibola all'osso ioide, dalla linea mediana al margine anteriore dello sternocleidomastoideo; in questo momento il risentimento funzionale è cospicuo e talvolta si associa un trisma spiccato e persistente. La malattia potrebbe essere confusa con una osteoperiostite della mandibola. Le due lesioni si differenziano con l'esplorazione dell'osso attraverso il fornice gengivale. Nell'osteoperiostite la tumefazione si sviluppa maggiormente verso la faccia e fa corpo unico con l'osso la cui palpazione è, in tal caso, dolorosissima, mentre, nel flemmone sottomascellare, l'osso non è dolente e la tumefazione è tutta sottostante ad esso.

2) *Flemmoni sottoioidei.* – Tra questi, alcuni appartengono alla regione glosso-tiro-epiglottica (Valdoni) e si diffondono più facilmente verso il pavimento della bocca e le regioni laterali del c. che non verso la glottide. Altri si sviluppano nello spazio soprasternale di Grüber originandosi da quei piccoli linfonodi che sono in esso contenuti.

Alcuni, infine, si sviluppano sul davanti o sul di dietro del condotto laringotracheale. In questi ultimi, ad un quadro di sofferenza marcata (febbre alta, dispnea, disfagia) si associa una notevole scarsità di sintomi locali obiettivi che si riducono ad un impastamento diffuso delle regioni laterali del c., dolore vivo, assenza di arrossamento cutaneo e di fluttuazione. Se non si interviene precocemente, prima ancora che possano divenire evidenti questi sintomi esterni, può instaurarsi una pericolosa mediastinite.

3) *Flemmoni della regione sternocleidomastoidea.* – Si descrivono in tale regione due tipi di flemmone: 1) una forma un po' rara: il flemmone della *guaina dello sternocleidomastoidea*, il cui primo segno è il torcicollo; spesso, in tal caso, la raccolta viene a farsi strada spontaneamente verso la superficie; lo strato del muscolo, però, può rimanere assai compromesso da fenomeni degenerativi che portano anche ad un torcicollo cicatriziale; 2) la seconda forma, molto più comune, è rappresentata dal *flemmone carotideo* il quale si sviluppa nella loggia omonima. Soltanto nel primo periodo della sua formazione si avverte che il processo flogistico è situato profondamente al muscolo sternocleidomastoideo; proseguendo la sua evoluzione, con la palpazione non si riesce più a dissociare il muscolo dalla tumefazione infiammatoria sottostante e si stabilisce un atteggiamento di torcicollo sintomatico. In genere si accompagnano disturbi della masticazione e disfagia. Avvenuta la fusione purulenta si apprezza difficilmente una chiara fluttuazione che, quando si avverte, diviene percepibile in genere

Digitized by Google

verso il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. In alcuni casi il processo suppurativo può diffondersi all'ascella e, sebbene più raramente, al mediastino. Dal punto di vista diagnostico occorre sempre tener presente la necessità di differenziare questa lesione da un aneurisma con fenomeni infiammatori perianeurismatici.

4) *Flemmoni della regione sopraclavicolare.* – Sono piuttosto rari come entità nosologiche indipendenti e non hanno nulla di particolare ove si eccettui la loro localizzazione.

5) *Flemmoni latero-faringei.* – Si sviluppano tra la parete laterale del faringe (disposta medialmente) e l'aponeurosi stilofaringea (disposta anterolateralmente) in uno spazio di importanza capitale data l'intimità di rapporti con la carotide, la giugulare interna, il vago e il simpatico. In genere sono secondari a tonsillite e sporgono all'esterno, a livello del gonion; determinano modesta dispnea e spiccata disfagia. Se si riesce a far aprire la bocca al paziente si noterà la proiezione anteromediale della tonsilla e di tutta la sua loggia fino quasi alla linea mediana. I flemmoni del c., in genere, ed in modo particolare quelli delle regioni laterali, possono determinare complicazioni anche a carico dei grossi vasi: compressione (di gravità relativa) e usura delle pareti con pericolo di emorragie imponenti (complicazione gravissima). La diagnosi, tenendo conto dell'anamnesi e dell'obiettività suddescritta, a proposito delle singole localizzazioni, è relativamente facile.

La terapia, un tempo unicamente operatoria, oggi si giova di tutti i moderni mezzi chemioterapici e antibiotici per via generale e locale ottenendo buoni risultati sempre che sia attuata tempestivamente. Avvenuta la fusione purulenta, il mezzo più rapido e sicuro per dominare la raccolta è l'intervento chirurgico, il quale avrà lo scopo di aprire la raccolta e drenare la loggia che ne è la sede. I flemmoni mediani si apriranno sulla linea mediana con una incisione verticale; quelli latero-tracheali e latero-faringei, con incisioni pre-sternocleidomastoidee parallele al margine anteriore del muscolo; quelli carotidei, con incisioni retro-sternocleidomastoidee dato che qui affiorano elettivamente le raccolte di questa loggia. I flemmoni sopraioidei e quelli sopraclavicolari verranno aperti con incisioni orizzontali, che saranno parallele al margine della mandibola, nel primo caso, alla clavicola nel secondo. In ogni caso, dopo incisi i piani superficiali, sarà opportuno farsi strada verso la profondità con strumenti smussi (klemmer o altri) con i quali, raggiunta la raccolta, si darà ad essa un ampio sfogo con la semplice divaricazione delle branche.

Praticate le incisioni si sistemeranno adatti drenaggi in garza, da preferire a quelli in gomma che possono facilmente determinare lesioni da decubito su grossi vasi, la vitalità delle cui pareti, in molti casi, sarà stata già compromessa dall'evoluzione del processo suppurativo.

3. *Flemmone diffuso del collo.* – È un processo infiammatorio acuto, attualmente sempre più raro, che invade in modo rapidamente progressivo tutto il cellulare lasso delle varie logge e regioni del c. È determinato da infezioni provenienti dall'esterno, dal cavo orale e, assai raramente, da un precedente adenoflemmone. Assume spesso aspetto gangrenoso ed ha particolare tendenza a sconfinare precocemente negli spazi comunicanti con le logge del c. (mediastino, cavo ascellare, etc.). Dal punto di vista semeiologico bisogna tener presente che le condizioni generali del malato sono gravissime e discordanti dall'obiettività locale, spesso ridotta ad un modico edema e ad un arrossamento della cute.

Bisogna dominare rapidamente il male e, a tal uopo, necessitano ampi sbrigliamenti e uso generoso di chemioterapici ed antibiotici.

4. *Flemmone ligneo del collo.* – Malattia rara a lenta evoluzione, determinata da germi banali a virulenza attenuata, invade il tessuto cellulare del c., risparmia i linfonodi. È conseguenza di osteiti di origine dentaria, tonsilliti, angine, etc. Inizio insidioso, lenta formazione di tumefazione durolignea, modico trisma e disfagia; lieve rialzo termico. Scarsi sono i sintomi generali. La tumefazione occupa inizialmente una parte di una regione, lentamente si diffonde a tutto il c., infiltrandosi dalla mandibola al giugulo; nel suo spessore si formano piccoli ascessi. La pelle, inizialmente del tutto indenne, in seguito s'infiltra e assume un colore violaceo.

La terapia con antibiotici, per uso locale e generale, può dare buoni risultati, ma è buona norma associare sempre una terapia causale, ricercando ed eliminando i punti di partenza dell'infezione. Se si riesce a percepire un punto fluttuante si aprirà la raccolta purulenta. Se, a causa della tumefazione infiammatoria dovessero insorgere fenomeni di stenosi seria a carico di organi profondi, si praticheranno larghi sbrigliamenti per detendere la regione.

Actinomicosi del collo

È la più frequente localizzazione di tale micosi dopo quella della faccia. La porta d'ingresso dell'infezione va ricercata abitualmente nel cavo orale e in quello faringeo dove il fungo può essere portato da frammenti di legno e paglia che alcune persone hanno l'abitudine di masticare.

In genere l'infezione si propaga alla regione sopraioidea e da questa verso il resto del c., risparmiando i linfonodi, senza dolore e febbre. Inizialmente si manifesta con la formazione di un piastrone duro, aderente ai piani profondi ed alla pelle. In questa fase evolutiva l'affezione potrebbe essere scambiata con una metastasi neoplastica o con un flemmone ligneo. In seguito la pelle si fissa sempre più tenacemente al piastrone sottostante che, in alcuni punti, si rammollisce e viene scavato da piccoli focolai di necrosi. Questi si aprono all'esterno e danno origine a tramiti fistolosi. In questo momento la lesione potrebbe essere scambiata con una tbc fistolizzata, ma l'esame del pus, rivelando la presenza dei caratteristici granuli gialli, permette di eliminare tutti i dubbi. Importante carattere differenziale è la propagazione per continuità nei diversi strati del tessuto cellulare e muscoloaponeurotico senza interessamento dei linfonodi.

La cura medica con ioduro di potassio (fino ad un massimo di 5 g quotidiani), ma soprattutto con alte dosi di penicillina spesso domina la lesione; talvolta è opportuno aggiungere una cura iodica locale. Nei casi indicati si praticheranno ampi sbrigliamenti con asportazione dei tessuti compromessi e cauterizzazione. Discreti risultati si ottengono con la röntgenterapia e la curieterapia.

Cisti di echinococco del collo

È una localizzazione notevolmente rara della parassitosi.

In genere le cisti di echinococco del c. non superano il volume di un uovo, eccettuati i casi, non molto frequenti, in cui con il loro accrescimento determinano fenomeni di compressione a carico di qualche organo della regione; non danno notizia di sé altro che per la tumefazione prodotta. In seno a tali formazioni possono intervenire complicazioni: suppurazione o rottura che può verificarsi nell'esofago o nelle vie aeree.

La diagnosi è di per sé facile, ma raramente viene posta, perché è raro pensare all'eventualità di questa localizzazione; di fronte a formazioni cistiche del c., infatti, più facilmente ci si orienta verso la natura disembriogenetica delle medesime.

Digitized by Google

La cura consiste nell'asportazione completa della cisti usando tutte le avvedutezze che si debbono mettere in opera di fronte a tali formazioni parassitarie.

Adeniti croniche

1. *Adeniti croniche aspecifiche.* – Si tratta in genere di linfoadeniti monoghiandolari. Riesce abitualmente assai difficile stabilire la porta d'entrata dell'infezione. La malattia è piuttosto rara negli adulti, più frequente nei bambini. La sintomatologia, basata quasi completamente su dati negativi, fa rilevare la presenza di un linfonodo aumentato di volume, ma non superiore a quello di una nocciola, di consistenza normale o dura, non dolente alla palpazione. Giunto alle dimensioni suaccennate, il linfonodo non cresce oltre e non suppura. La terapia consiste nell'asportazione del ganglio linfatico, completata, quando si riesce ad individuare la porta d'ingresso dell'infezione, dal trattamento di questa.

2. *Adenite tubercolare.* – Nel c., sede molto frequente di adeniti tubercolari, si incontrano in genere lesioni di due tipi diversi.

a) *Forma linfomatosa.* – Più rara: è caratterizzata da assenza di suppurazione e caseificazione. Si formano masse voluminose che possono occupare un lato o tutto il c., il quale, in rari casi, assume anche l'aspetto del c. proconsolare. Tali masse sono costituite da grappoli di linfonodi, di dimensioni varianti da quella di un cece a quella di un uovo, molli, non fluttuanti, non fusi insieme, non aderenti alla cute e ai piani profondi, per assenza di fenomeni di perilinfoadenite, non dolenti. Lo stato generale non risente molto della loro presenza. Il quadro morboso può essere confuso con il morbo di Hodgkin o con il linfosarcoma. Un esame bioptico dirimerà, comunque, la questione.

La terapia elettiva sarà quella röntgen, associata agli antibiotici (streptomicina) e ai chemioterapici antitubercolari.

b) *Forma caseosa.* – Più frequente: abitualmente plurighiandolare, procede invadendo i singoli gruppi linfatici dall'alto in basso. I linfonodi colpiti non si trovano tutti nella stessa fase evolutiva e perciò vicino a quelli di consistenza ancora normale se ne rinvengono altri induriti ed altri fluttuanti, già fusi e trasformati in ascessi freddi di origine ghiandolare. Solo nei 2/3 dei casi si ha la fusione in un unico blocco dei vari linfonodi interessati, nè sempre il processo evolve fino alla costituzione dell'ascesso freddo. Quando, però, questa è avvenuta, il punto che ne è sede aderisce alla pelle e, se non si interviene, si svuota all'esterno e si fistolizza. Sono possibili allora le infezioni secondarie del tramite e del cavo residuato dallo svuotamento spontaneo della raccolta. La malattia assume in tal caso un andamento acuto con febbre e dolori.

Dal punto di vista terapeutico è da tener presente che, anche in questa forma, la röntgenterapia può dare buoni risultati. Attualmente la terapia antibiotica e la chemioterapia danno ottimi risultati. Con esse bisogna evitare per lo meno la fistolizzazione svuotando in tempo gli ascessi in sede antideclive per evitare il pericolo della fistolizzazione secondaria. In passato, dopo lo svuotamento delle raccolte, nel cavo residuo s'introducevano liquidi che si chiamavano modificatori (Durante, Calot, etc.). Ne esisteva tutta una serie, ma oggi non se ne fa quasi più uso grazie ai brillanti risultati che si ottengono con la streptomicina, la quale, in dosi di 0,50-1 g per volta, può essere introdotta nei cavi residui da svuotamento, portando a rapida guarigione.

3. *Adenite luetica.* – Si può riscontrare in ognuno degli stadi della malattia con i caratteri propri della particolare fase evolutiva dell'infezione.

Tumori del collo

I neoplasmi della tiroide, delle paratiroidi, dell'esofago cervicale, della laringe e della trachea non vengono qui considerati, in quanto saranno trattati nelle voci interessanti i singoli organi.

Si accenna solo ai tumori dell'apparato linfatico (linfoma benigno, linfosarcoma, etc.) dato che spesso questi sono soltanto manifestazione locale di un'affezione sistemica.

Pertanto i neoplasmi che vanno presi in considerazione in tale segmento corporeo sono i seguenti: angiomi, fibromi, lipomi, alcuni tumori di origine nervosa; tumori di origine connettivale, epiteliomi; tumori del glomo carotideo.

1. *Angiomi.* – Abbastanza frequenti quelli a localizzazione cutanea; non presentano, in tal caso, nulla di particolare nei confronti dei similari di altre regioni.

Notevolmente più raro è, invece, l'angioma cavernoso profondo la cui sede di predilezione è lo sternocleidomastoideo. Può essere incapsulato o diffuso e clinicamente è difficile differenziarlo da un comune lipoma. Vanno ricordate in questo paragrafo anche le *cisti ematiche del c.*, distinte in: *a) vere* (in rapporto ad anomalie vascolari nel territorio della giugulare interna o esterna); *b) false* (derivate da trasformazione cistica di precedenti angiomi).

Si presentano come tumefazioni rotondeggianti, lisce, fluttuanti, ricoperte da cute normale e mobili sui piani profondi. In genere comunicano con qualche grosso tronco venoso e lo dimostrano riducendosi completamente sotto compressione e divenendo tese sotto sforzo o con i colpi di tosse. Talvolta la comunicazione con l'albero venoso manca, e allora è impossibile differenziarle da cisti di altra natura. La terapia di tali cisti, come degli angiomi profondi, è chirurgica e consiste nella loro asportazione, la quale, nel caso di angioma dello sternocleidomastoideo, comporta spesso notevole sacrificio del muscolo.

2. *Fibromi.* – Quelli della cute e del sottocutaneo non hanno nulla di particolare. Maggiore importanza assumono invece quelli profondi di cui si distinguono scolasticamente tre varietà: *a) fibromi della nuca*: si sviluppano, in genere, da uno dei foglietti aponeurotici che avvolgono i numerosi muscoli della regione, o da elementi del legamento nucale, oppure dal periostio di qualche elemento vertebrale e, più raramente, da quello della I costola; *b) fibromi sotto-sternocleidomastoidei*: derivano, secondo alcuni AA., dalla guaina del fascio neurovascolare del c.; *c) fibromi anteriori*: rarissimi e di probabile derivazione branchiale. Si manifestano tutti come tumefazioni di volume variabile da quello di una nocciola a quello di un pugno e più, a superficie irregolare, di consistenza dura, ricoperti da cute normale, e mobilissimi. Se localizzati alla nuca, la loro diagnosi è semplice poichè debbono solo essere differenziati dai lipomi che sono di consistenza molto più molle. Quando, invece, hanno localizzazione laterale o anteriore, giungono spesso al tavolo operatorio senza che sia stata posta una diagnosi di certezza data la possibile confusione con lesioni a carico di linfonodi, dermoidi profondi, gozzi aberranti, etc.

La terapia è sempre chirurgica e consiste nell'asportazione che, in genere, riesce facilmente, dato che il neoplasma è bene capsulato.

3. *Lipomi.* – Sono i più frequenti fra i tumori benigni del c. e si suddividono in *circoscritti* e *diffusi*.

Digitized by Google

a) *Lipomi circoscritti.* – Molto più numerosi: hanno come sede di predilezione: 1) la nuca, dove sono piuttosto superficiali e possono giungere anche a peduncolizzarsi dopo aver raggiunto un volume considerevole, compromettendo allora anche la cute che può ulcerarsi per distensione o per attrito sugli indumenti; tali tumori sono di diagnosi facilissima e facilmente asportabili; 2) le regioni profonde del c. (anterolaterali). In questi casi il tumore può dissociare gli elementi del fascio neurovascolare ed inviare prolungamenti verso la regione ascellare. I fenomeni di compressione sono rarissimi. Non sempre si riesce a percepire palpatoriamente tutti i caratteri di tali tumori. La cura consiste nell'asportazione che, abitualmente, riesce agevole, seppure, a volte, possa essere resa un po' difficile dai rapporti che il neoplasma assume coi vasi e nervi della regione.

b) *Lipomi diffusi.* – La malattia viene più precisamente chiamata, in tali casi, *adenolipomatosi cervicale simmetrica diffusa.* Può colpire anche altri segmenti del corpo, sempre conservando il carattere della localizzazione simmetrica. La lesione è propria degli adulti ed è ascritta alle endocrinopatie (insufficienza ipofisaria ed ipotiroidismo). Il c., aumentando in tutti i suoi diametri, diviene più grosso della testa. L'evoluzione è lenta e progressiva. In alcuni casi i malati si lamentano di dolori sordi. La terapia è essenzialmente medica mediante l'uso di estratti tiroidei e ipofisari. Solo quando, raramente, si presentano fenomeni di compressione sarà necessario ricorrere ad un intervento chirurgico, il quale, però, non dà quasi mai brillanti risultati nei confronti della lesione fondamentale.

4. *Tumori di origine nervosa.* – Neoplasmi di tale derivazione, sia benigni che maligni, si possono incontrare nel c. Sono comunque notevolmente rari, di diagnosi difficile, ed è veramente eccezionale notare disturbi funzionali nel territorio del nervo leso.

5. *Epiteliomi del collo.* – In questo paragrafo non si intende parlare, né dei tumori cutanei, i quali, sostanzialmente, eccettuata la localizzazione, non hanno nulla di diverso dai loro analoghi di ogni altra regione del corpo; né di quelli secondari, che invadono le stazioni linfonodali del c. provenendo da epiteli primitivi situati in tutt'altra regione o a carico di altri organi. Si prendono pertanto in considerazione solo i branchiomi maligni.

Branchiomi maligni (o *epiteliomi branchiali*). – È doveroso premettere che, mentre, fino a qualche anno fa, l'ipotesi della loro origine a spese di residui embrionali trovava larghi consensi, attualmente esiste una tendenza, abbastanza diffusa, a considerarli in parte come cancri metastatici (base della lingua, tonsilla, palato, laringe, bronchi), in parte come tumori sviluppatisi a carico di tiroidi, timo, e anche ghiandole salivari, aberrantemente situati; tuttavia, anche se con queste limitazioni, il concetto dell'epitelioma, come derivato bronchiogeno, non va posto in discussione.

Questi tumori hanno sede nella regione carotidea, a livello dell'osso ioide; fin da quando rivelano la loro presenza e sono di piccole dimensioni hanno una durezza caratteristica, quasi lapidea. Cominciano presto a crescere; hanno allora una superficie irregolare, conservando sempre la loro durezza e contraendo tenaci aderenze con le vene più vicine (giugulare interna e suoi rami). Nella loro evoluzione respingono, in genere, gli altri organi ed inglobano, invece, i linfonodi.

Istologicamente si vedono i quadri più diversi: da quello di un epitelioma a cellule poliedriche, a quello dell'epitelioma a cellule indifferenziate ed al tumore misto.

L'inizio è lento e insidioso, ma il successivo accrescimento di tali neoplasmi è quanto mai rapido e avviene a successive *poussées.* Durante la sua evoluzione il neoplasma si fissa agli organi vicini e, alla fine, anche alla cute sovrastante, la cui ulcerazione è, però, veramente rara.

Il decorso della malattia è rapido e la morte sopraggiunge in genere per uno dei seguenti motivi: ulcerazione della carotide con emorragia secondaria fulminante, edema della glottide, infezioni intercorrenti.

La terapia migliore consiste nell'oculata associazione del trattamento chirurgico con quello radiologico. Ma bisogna ricordare che, per ottenere qualche risultato discreto nel campo di tali tumori, la terapia deve essere precocissima, e quando il tumore è divenuto aderente ai tessuti vicini l'intervento radicale comporta la resezione dello sternocleidomastoideo, della vena giugulare profonda e talvolta anche dei vasi carotidei.

6. *Tumori del glomo carotideo.* – Benchè siano descritte anche altre lesioni a carico del glomo carotideo, suppurazioni ed ascessi (Deitrich-Siegmund), i tumori rappresentano senza dubbio la parte maggiore della patologia di questa piccola formazione.

Tali tumori, pur senza essere numerosi, non possono più essere considerati una rarità dato che ne sono stati descritti diverse centinaia di casi. I vari AA. hanno loro dato, di volta in volta, vari nomi in rapporto alla particolare interpretazione dei quadri istopatologici: endotelioma, peritelioma, adenoma, paraganglioma, neuroblastoma, feocromocitoma, etc. La maggior parte dei patologi, però, in accordo con Paltauf tendono ad interpretarli come dei periteliomi. In linea di massima questi tumori riproducono in larga scala la struttura normale del glomo carotideo, con gruppi di grosse cellule debolmente colorate, con nuclei ovali e ben definiti; i gruppi di cellule sono separati da trabecole fibrose e da una ricca rete vascolare. Si può avere anche una infiltrazione plasmacellulare con aree di degenerazione ed emorragie.

Nel caso in cui ci si trovi di fronte a forme maligne (20% ca.) le cellule neoplastiche invadono anche le vicine pareti vascolari.

La diagnosi preoperatoria della malattia è stata posta in rarissimi casi e ciò dipende dalla eccezionalità della lesione stessa.

In genere ci si trova di fronte ad una tumefazione grossa quanto un uovo di gallina, che ha raggiunto tale dimensione senza arrecare alcun disturbo al portatore. Il tumore è, praticamente, pulsante; ma non ha una espansione piena, né la contrazione di un aneurisma, in quanto si tratta di una pulsazione trasmessa. La tumefazione è mobile nel senso della lateralità, mai in altezza. La consistenza è variabile. La palpazione è sempre indolore.

La terapia è chirurgica e consiste nell'ablazione del tumore, sempre realizzabile, ma talvolta con gravi rischi per il malato. Si comprende facilmente che i casi più pericolosi sono quelli in cui, per necessità tecniche, si è costretti a legare la carotide primitiva. I pazienti corrono allora tutti i pericoli inerenti a tale allacciatura.

V. anche: GLOMO CAROTIDEO.

Bibliografia

Annersten S., *Acta Chir. Scand.*, 1947, 95, 419.
Bier H., Braun W., Kummel H., *Chirurgische Operationslehre*, II, 1933, Urban, Leipzig.
Ceccarelli G., *Trattato italiano di patologia chirurgica*, 1966, Piccin, Padova.
Duplays S., Rochard T. *et al.*, *Traité de diagnostique chirurgicale*, 1937, Doin, Paris.
Jeanneney J., *Applications chirurgicales de l'anatomie topographique*, 1944, Doin, Paris.
Patel J., Leger L. eds., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, I, 1972, Masson, Paris.
Valdoni P., *Manuale di patologia chirurgica*, 1973, Vallardi, Milano.

RENATO GARINEI •

Digitized by Google

CHIRURGIA

SOMMARIO

Premesse (col. 565). - **Cisti e fistole mediane** (col. 565). - **Cisti e fistole laterali** (col. 566). - **Linfadenectomia radicale** (col. 566): *Definizione. - Indicazioni. - Tecnica dell'intervento di linfadenectomia radicale.*

Premesse

Astraendo da tecniche chirurgiche proprie delle affezioni di organi situati, dal punto di vista anatomo-topografico, nel distretto cervicale (laringe, tiroide, paratiroide, parte dell'esofago e della trachea, simpatico cervicale: strutture per le quali si rimanda alle singole relative voci), la chirurgia del c. comprende sostanzialmente alcune tecniche ben definite, relative ad interventi eseguiti per malattie di natura disontogenetica (cisti e fistole mediane e laterali) da una parte e neoplastiche primitive o secondarie a localizzazioni extracervicali dall'altra.

Se gli interventi chirurgici sono nel primo caso ben codificati nelle loro principali direttive, talora non è altrettanto ben schematizzabile la condotta terapeutica nel secondo tipo di lesioni, potendo questa diversificarsi in rapporto a varie condizioni contingenti, quali la sede della neoplasia o delle metastasi, l'estensione della lesione alle ghiandole salivari maggiori, l'eventuale interessamento delle stazioni linfonodali mediastiniche.

Di conseguenza le varie tecniche di volta in volta praticate in tali casi, pur miranti allo stesso fine terapeutico dell'exeresi radicale della neoplasia e/o della completa dissezione linfatica, si diversificano per la maggiore o minore ampiezza della dissezione portata oltre le sedi metastatiche preferenziali, per la conservazione o la sezione dello sternocleidomastoideo o della giugulare interna o di alcune strutture nervose.

Verranno pertanto brevemente descritte le tecniche chirurgiche impiegate nel trattamento di cisti e fistole risultanti da anomalo sviluppo e involuzione del dotto tireoglosso, e di cisti e fistole laterali. Più ampiamente saranno discusse e illustrate la definizione nel senso dell'ampiezza proponibile per l'exeresi, le indicazioni, la tecnica preferibilmente seguita per le stesse dissezioni linfatiche mono- o bilaterali del c.

Cisti e fistole mediane

L'intervento si esegue secondo i tempi già proposti da Sistrunk nel 1920 ed è sostanzialmente uguale per i due tipi di lesioni, le quali d'altro canto sono identiche dal punto di vista etiopatogenetico, mentre sono differenti sul piano anatomopatologico, poiché la fistola è per lo più conseguenza di una complicanza infettiva o di un errato intervento chirurgico precedente.

L'operazione si esegue in anestesia generale con paziente in decubito dorsale e testa iperestesa. Si pratica su di una plica cervicale un'incisione trasversale e circoscrivente la fistola, quando essa sia presente, oppure il taglio viene effettuato in corrispondenza di una zona intermedia tra la parte più sporgente della cisti e l'osso ioide. Incisa trasversalmente l'aponeurosi cervicale superficiale, si apre longitudinalmente il piano muscolare sottostante in caso di fistola o preferibilmente in senso trasversale, in caso di cisti. Legato e sezionato il peduncolo inferiore, si mobilizza la cisti o il tramite fistoloso procedendo dal basso verso l'alto, fino ad incontrare sulla linea mediana il corpo dell'osso ioide, che viene mobilizzato dalle sue connessioni muscolari e resecato solidalmente al tramite fistoloso o al peduncolo della cisti. Si procede quindi alla dissezione del dotto tireoglosso residuo, che nel suo decorso profondo è assai breve ed è diretto dall'avanti all'indietro e dal basso in alto.

Al fine di controllare la continuità del peduncolo o del tramite fistoloso con la base della lingua, è utile l'introduzione, da parte dell'anestesista, del dito indice che, posto in corrispondenza del forame cieco linguale, ne spinge la base in basso e in avanti.

Si lega e si seziona il tramite in tutta prossimità della faccia profonda della mucosa linguale e, asportato il preparato chirurgico, si suturano i muscoli sopra- e sottoioidei e il periostio dell'osso ioide. Si pone un tubetto di drenaggio e si suturano a strati l'aponeurosi cervicale superficiale e la cute.

Cisti e fistole laterali

Come è noto le cisti, rare, e le fistole laterali del c., assai più frequenti, sono dislocate in un'area delimitata lateralmente dal margine anteriore dello sternocleidomastoideo, anteriormente dalla linea mediana, in alto da una linea trasversale passante in corrispondenza dell'osso ioide, in basso da una linea tangente all'articolazione sternoclavicolare.

Anche per questa patologia il principio dell'intervento chirurgico deve essere basato sulla completezza dell'escissione della cisti o della fistola, le quali presentano dal punto di vista anatomotopografico gli stessi rapporti (v. sopra: *patologia*). Le fistole laterali possono creare qualche difficoltà nella dissezione del tragitto più profondo, quando nel loro decorso assumono rapporti di contiguità e talora aderenze di tipo flogistico con i nervi glossofaringeo, vago, ipoglosso, che incrociano di solito al di sopra, talora al di sotto di quest'ultimo; se situate più profondamente, decorrono tra i rami di biforcazione della carotide comune.

L'operazione si effettua in anestesia generale; il paziente è posto in decubito dorsale a capo iperesteso e ruotato dal lato sano.

A un'unica incisione longitudinale, sul margine anteriore dello sternocleidomastoideo si preferisce a scopo estetico un doppio taglio in senso trasversale sulle pliche cervicali, del quale l'inferiore circoscrive l'orifizio fistoloso, il cui tragitto viene dissecato dal basso in alto in direzione del grande corno dell'osso ioide. L'incisione superiore viene tracciata sulla plica cervicale superiore, con punto di mezzo in corrispondenza del margine anteriore dello sternocleidomastoideo.

Previa apertura dell'aponeurosi cervicale superficiale si estrinseca attraverso questa formazione il tramite fistoloso, già dissecato in gran parte dal basso, per continuarne l'escissione nel suo decorso attraverso i piani più profondi.

In tale fase devono essere identificati la giugulare interna col suo tronco tirolinguofacciale, il ventre posteriore del digastrico, il glossofaringeo, il vago, l'ipoglosso, col quale la fistola contrae i rapporti anzidetti, quindi la carotide esterna e la carotide interna fino a raggiungere la parete laterale della faringe, dove il tragitto fistoloso viene legato e affondato. Segue la sutura dei piani profondi e superficiali previa apposizione di un tubetto di drenaggio, che viene rimosso in 2ª-3ª giornata dopo l'intervento.

Linfadenectomia radicale

Definizione

La varietà delle denominazioni proposte ed adottate di volta in volta da singoli AA. o Scuole, specie nordamericane, corrisponde spesso, come già accennato in sede introduttiva, ad interventi sostanzialmente simili.

La molteplicità terminologica è espressa ora dalla definizione di linfadenectomia allargata, ora da quella di intervento tipo Roux-Berger, o tipo Crile sr., o tipo Poirier, Cuneo, o infine da quella di intervento di McClintock quando la dissezione venga estesa ai linfatici mediastinici.

Digitized by Google

Senza soffermarsi sui dettagli differenziali di una tecnica rispetto all'altra, si può affermare che la definizione di linfadenectomia radicale, in conformità con quella prevalente nella letteratura nordamericana, meglio corrisponde agli scopi di estensione e di completezza della dissezione linfatica perseguiti con l'intervento.

In effetti con il termine linfadenectomia radicale del c. si vuole intendere lo svuotamento sistematico delle stazioni linfonodali (carotidee, cervicali trasverse, sopraclavicolari, sottomascellari, etc.), previa resezione dello sternocleidomastoideo, dell'omoioideo, della giugulare interna e del nervo accessorio spinale.

Indicazioni

La linfadenectomia radicale può essere effettuata come indicazione di principio, in assenza di metastasi linfonodali evidenti, oppure di necessità, a scopo cioè terapeutico in presenza delle stesse.

In entrambi i casi la linfadenectomia radicale costituisce un intervento complementare al trattamento del tumore primitivo, quando questo sia già noto, o una fase preliminare alla ricerca di quelle neoplasie, come ad es. quelle situate nei seni piriformi, nel rinofaringe, etc., che per lungo tempo possono rimanere di difficile identificazione.

In linea generale si può affermare che le indicazioni all'intervento di linfadenectomia radicale, peraltro in parte già enunciate nella definizione, corrispondono in pratica a tutti i casi di neoplasie maligne primitive e secondarie del c., per le quali si propone il seguente schema classificativo:

a) *neoplasie primitive*: 1) disontogenetiche (a derivazione dal dotto tireoglosso e dagli archi branchiali), 2) cutanee, 3) salivari, 4) linforeticolari, 5) neurogeniche, 6) adipose, 7) muscolari, 8) ossee, 9) vascolari, 10) tiroidee e paratiroidee, 11) laringo-tracheali, 12) esofagee cervicali;

b) *metastasi secondarie a neoplasie di*: 1) labbra e cavo orale, 2) seni piriformi, 3) rinofaringe, 4) laringe e trachea, 5) esofago cervicale, 6) tiroide e paratiroidi, 7) ghiandole salivari.

Tecnica dell'intervento di linfadenectomia radicale

Come già detto la tecnica di linfadenectomia radicale del c. è ben standardizzata nelle linee fondamentali, anche se spesso vengono eseguite talune varianti, a seconda della diversa impostazione concettuale in ordine al sacrificio o meno di alcune strutture anatomiche.

In altri termini si discute se la rimozione di tali formazioni, rappresentate sostanzialmente dal platisma mioide, dai muscoli omoioideo, stiloioideo, digastrico, dal nervo accessorio spinale, sia utile ai fini della radicalità dell'intervento.

In tale ordine di considerazioni rientra la condotta di taluni autorevoli AA. che effettuano l'intervento risparmiando, oltre alle strutture suddette, anche la giugulare interna, che viene peraltro accuratamente scheletrizzata.

L'intervento, condotto in anestesia generale, viene effettuato con paziente in posizione supina a c. iperesteso e ruotato verso il lato controlaterale a quello su cui si opera (la linfadenectomia radicale può essere bilaterale).

Tra le diverse incisioni quelle più diffuse sono il taglio ad ipsilon doppia (X) e l'incisione di Kocker ad Y. Quest'ultima consiste in un taglio che dall'apofisi mastoide segue il bordo anteriore dello sternocleidomastoideo fino al giugulo. La seconda branca della Y è costituita da una incisione trasversa che parte dal punto di mezzo dell'incisione longitudinale e, decorrendo parallela alla plica cervicale media, raggiunge un punto situato 1 cm al di là della linea mediana della mandibola.

Incisi la cute, il sottocute ed il platisma, viene preparato il piano prefasciale sovrastante l'aponeurosi cervicale superficiale, fino a delimitare un'area il cui limite superiore è rappresentato dalla branca orizzontale della mandibola, il posteriore dal margine anteriore del trapezio, quello inferiore dal margine della clavicola ed il mediale dalla linea mediana.

Il tempo successivo prevede l'apertura della fascia cervicale superficiale al davanti del trapezio, l'asportazione del grasso compreso nel triangolo intersternocleido-trapezoideo, nella parte alta del quale vengono sacrificati il II-III-IV ramo anteriore del plesso cervicale, comprendenti tra gli altri il grande e piccolo auricolare e il ramo cervicale dell'ansa dell'ipoglosso.

Durante la dissezione, che viene effettuata procedendo dall'alto verso il basso, si incontra il ventre scapolare del muscolo omoioideo; una volta identificati il muscolo elevatore della scapola e i rami del plesso brachiale, si procede a sezionare l'omoioideo, aprendo il tal modo la fascia cervicale media nella sua parte più esterna.

Si asporta in tal modo il grasso e con esso i linfonodi della fossa sopraclavicolare sino a raggiungere, a ridosso dello sternocleidomastoideo, la giugulare esterna che viene sezionata tra due legature. In questa fase, divaricando lo sternocleidomastoideo, si prepara in profondità, al davanti dello scaleno anteriore, il nervo frenico e si seziona tra legature l'arteria trasversa del c.; è inoltre possibile in questo tempo identificare la giugulare interna. Si procede quindi all'apertura della fascia cervicale superficiale al davanti e medialmente allo sternocleidomastoideo, in modo da consentire, al di sotto di esso, il passaggio di una spatola protettiva nella successiva manovra di sezione dei due capi sternale e clavicolare del muscolo. Il capo distale viene lasciato *in situ* dopo accurata emostasi, mentre il capo prossimale viene sollevato, mediante trazione esercitata con pinza di Kocker, fino ad evidenziare, al disotto di esso, il confluente giugulo-succlavio. A questo livello, dopo aver asportato il grasso prescalenico e quello che circonda il confluente anzidetto, si lega e si seziona la giugulare interna 1 cm al di sopra della sua confluenza. A sinistra va posta molta attenzione a non ledere il dotto toracico onde evitare il pericolo di fistole postoperatorie. Il dotto toracico, dopo accurata preparazione, può essere risparmiato o sezionato tra legature.

Si prosegue sollevando insieme il capo prossimale della vena e quello già mobilizzato dello sternocleidomastoideo, e si scopre un piano di clivaggio che segue la superficie anteriore della carotide e il vago.

Procedendo lungo tale piano di clivaggio, dal basso verso l'alto ed in senso medio-laterale, si prosegue la dissezione restando in un piano esterno ai muscoli pretiroidei ed alla fascia peritiroidea. In questa fase si seziona il capo ioideo del muscolo omoioideo, che viene così a far parte del blocco giugulo-sternocleidomastoideo.

Viene legata e sezionata quindi la vena tiroidea media, unico ramo collaterale della giugulare nel suo terzo inferiore, insieme al ramo discendente dell'ansa dell'ipoglosso.

La dissezione, seguendo il piano di clivaggio carotideo, viene in tal modo proseguita in alto fino a raggiungere la biforcazione della carotide, il cui riconoscimento viene facilitato dal divaricamento verso l'esterno della vena giugulare e dei suoi confluenti tiro-linguo-facciali.

Identificata agevolmente la carotide esterna per il suo decorso mediale rispetto alla carotide interna e per la presenza di numerosi rami collaterali, se ne esegue la legatura al di sopra dell'emergenza del primo ramo costituito dall'arteria tiroidea superiore.

Anche la vena tiroidea superiore viene sezionata tra legature. Si prosegue l'intervento aprendo la fascia cervicale superficiale, in corrispondenza della linea mediana, nella regione sopraioidea e asportando poi il grasso situato nello spazio delimitato dai due ventri anteriori dei muscoli digastrici. Con il grasso si asportano i linfonodi sottomentonieri, frequente sede di metastasi soprattutto in casi di neoplasie del labbro inferiore e della porzione anteriore della lingua.

La dissezione viene accuratamente proseguita nel triangolo interdigastrico (delimitato dai ventri anteriore e posteriore del digastrico, con base sulla branca orizzontale della mandibola ed apice corrispondente all'osso ioide). In questo triangolo sono compresi la ghiandola sottomascellare ed i vasi facciali, che costituiscono un importante punto di repere; a questo livello infatti bisogna rispettare il ramo mandibolare del nervo facciale, che decorre lungo il margine inferiore della mandibola, al di sotto dell'aponeurosi masseterina ed al davanti dei vasi

Digitized by Google

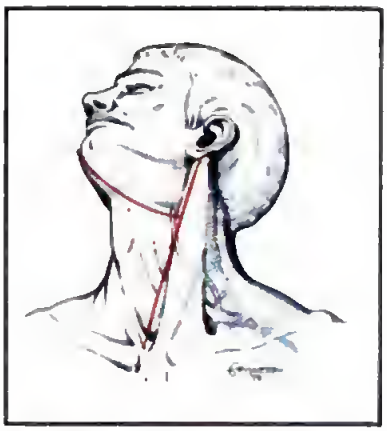


Fig. 26 (*in alta*). Incisione a Y per l'intervento di linfadenectomia radicale.

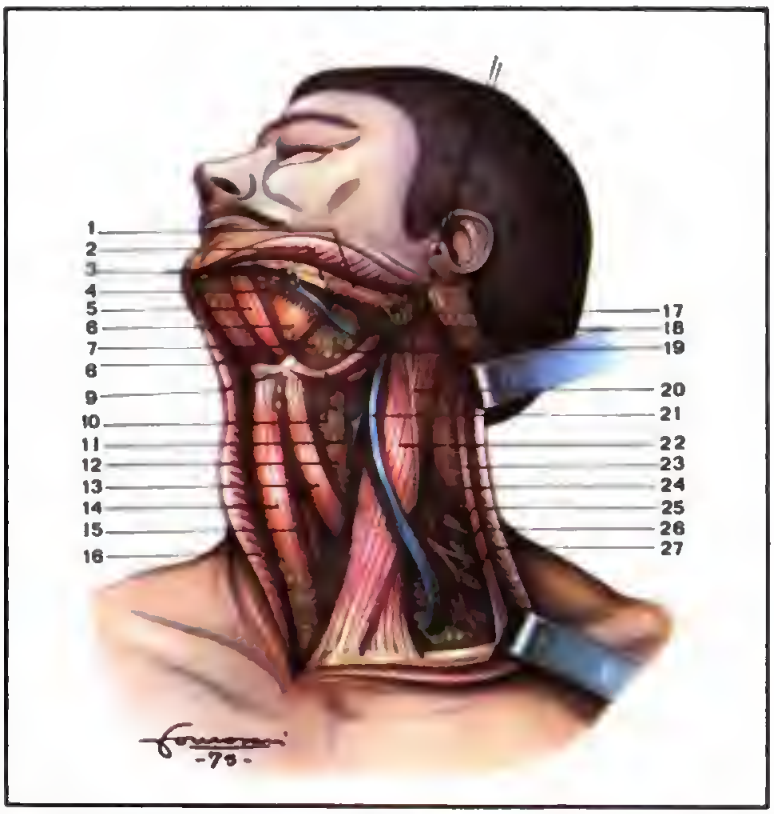


Fig. 27 (*a destra*). Visione d'insieme del campo operatorio dopo l'incisione della cute, del sottocutaneo comprendente il muscolo pellicciaio. 1) Muscolo massetere; 2) nervo facciale (branca mandibolare); 3) vasi facciali; 4) ghiandola sottomascellare; 5) muscolo digastrico (ventre anteriore); 6) muscolo miloioideo; 7) muscolo ioglosso; 8) rafe mediano; 9) osso ioide; 10) muscolo stiloioideo; 11) muscolo digastrico (ventre posteriore); 12) muscolo costrittore della faringe (inferiore); 13) muscolo omoioideo; 14) muscolo sternoioideo; 15) muscolo sternotiroideo; 16) platisma e cute; 17) ghiandola parotide; 18) vene facciali; 19) nervo ipoglosso; 20) nervo grande auricolare; 21) vena giugulare esterna; 22) muscolo sternocleidomastoideo; 23) muscolo trapezio; 24) nervo spinale accessorio; 25, 26, 27) plesso brachiale; 28) nervo frenico; 29) dotto toracico; 30) 4° nervo cervicale (sezionato); 31) arteria carotide; 32) nervo vago; 33) ghiandola tiroide; 34) arteria succlavia; 35) muscolo tireoioideo; 36) branca discendente dell'ipoglosso (sezionato); 37) nervo spinale accessorio (sezionato); 38) 3° nervo cervicale (sezionato). La numerazione della didascalia si riferisce anche alle figure successive.

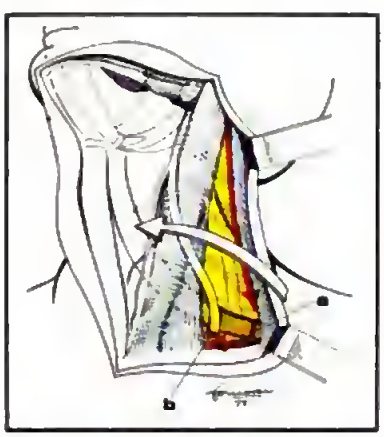


Fig. 28 (*in alto*). Linfadenectomia sul triangolo sternocleido-trapezoidale. Le frecce rosse indicano la direzione dello svuotamento; quella bianca il movimento che subisce il blocco adiposo linfoghiandolare: *a*) sezione del muscolo omoioideo; *b*) sezione della giugulare esterna.

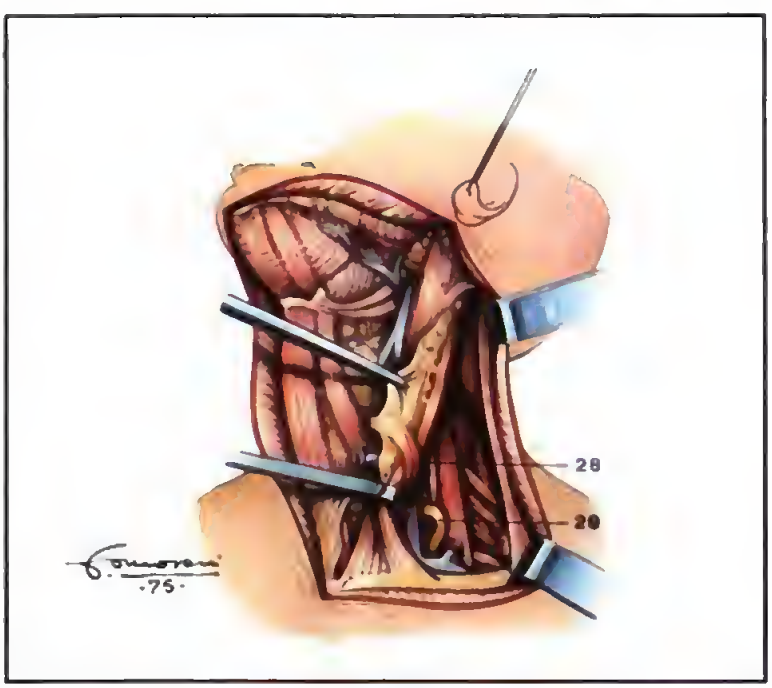


Fig. 29 (*a destra*). Completata la manovra precedente con la sezione della giugulare esterna, si evidenzia il confluente giugulo succlavia, il dotto toracico, il frenico.

Digitized by Google

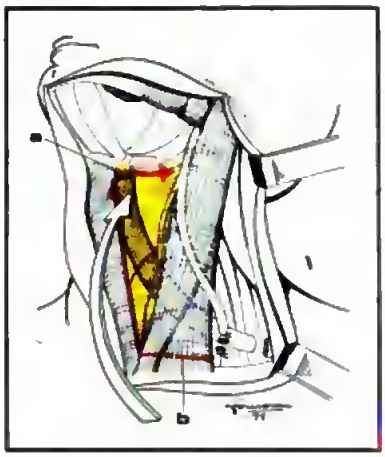
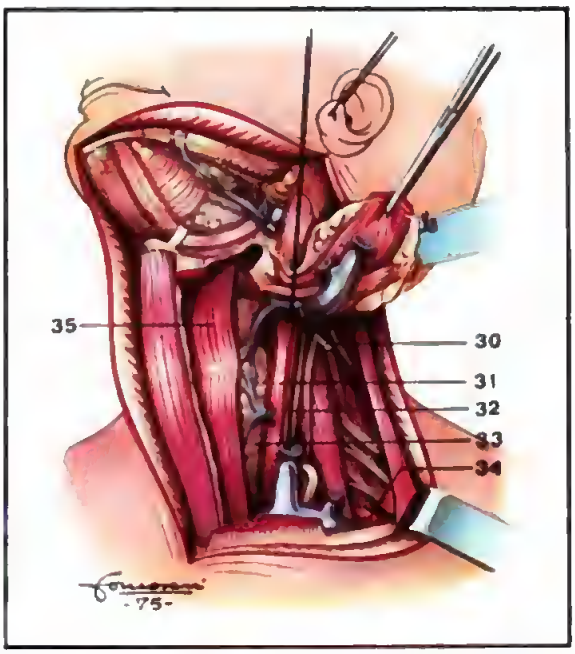


Fig. 30 (*a sin.*). Linfadenectomia della regione carotidea; le frecce rosse indicano la direzione dello svuotamento. La freccia bianca indica il movimento che subisce il blocco muscolo-adiposo-linfoghiandolare. *a*) Linea di sezione del muscolo omoioideo; *b*) linea di sezione dello sternocleido-mastoideo.

Fig. 31 (*a destra*). Visione a manovra completata di linfadenectomia della regione carotidea. Il blocco linfoadiposo-muscolare è sollevato.



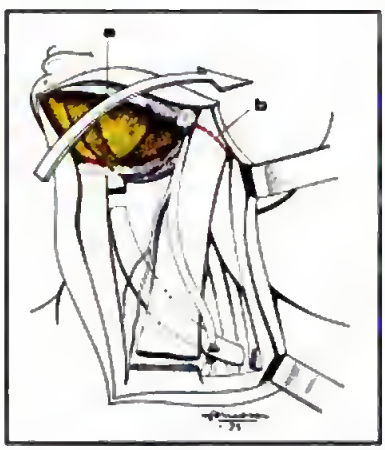


Fig. 32 (*a sin.*). Linfadenectomia della regione sopraioidea. Le frecce rosse indicano la direzione dell'exeresi mentre la linea bianca indica il movimento che subisce il blocco linfoadiposo. *a*) Ghiandola sottomascellare; *b*) linea di sezione del capo prossimale dello sternocleidomastoideo.

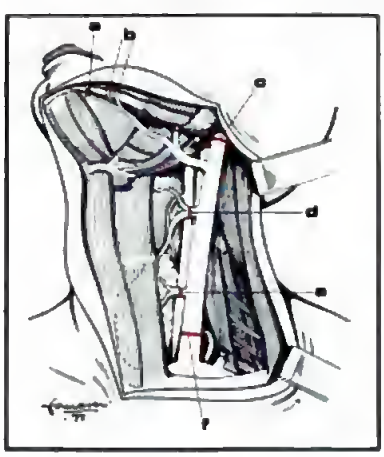
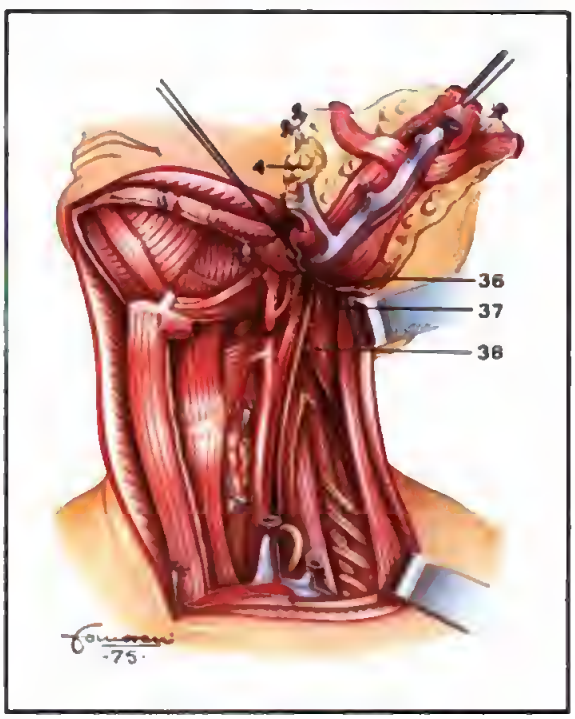


Fig. 33 (*a sin.*). In rosso le sezioni venose: *a*) e *b*) dei rami facciali; *c*) del tratto prossimale della giugulare interna; *d*) della vena tiroidea superiore; *e*) della vena tiroidea media; *f*) sezione del tratto distale della giugulare interna.

Fig. 34 (*a destra*). Visione a manovra completata prima della sezione del tratto prossimale della giugulare interna e dello sternocleidomastoideo, dopoché è stata completata l'exeresi lungo i vasi carotidei.



facciali stessi. È basandosi su questo rapporto, invero non costante, che Martin ha consigliato la legatura degli stessi abbastanza al di sotto del piano mandibolare. Ribattendo in alto i capi prossimali dei due vasi, il nervo viene ad essere spostato in alto tra la mandibola ed i vasi, fuori dal campo operatorio.

La dissezione del triangolo interdigastrico prosegue con l'asportazione della ghiandola sottomascellare, mentre i nervi ipoglosso, glossofaringeo e linguale dovranno essere rispettati.

Sezionati i rami cervicali della giugulare, si segue il decorso del tronco venoso al di sotto del ventre posteriore del digastrico e dello stiloioideo; lo si isola dalle formazioni nervose circostanti, quivi rappresentate da un lato dal vago, dal glossofaringeo e dall'ipoglosso, dall'altro dall'accessorio spinale; quest'ultimo rimane addossato al blocco vascolomuscolare insieme alla catena linfonodale satellite, poiché il capo distale è già stato sezionato a ridosso del trapezio nel triangolo sternocleidomastoido-trapezoideo.

Si lega e si seziona infine la giugulare interna in prossimità del foro lacero posteriore. Ovviamente questo rappresenta il tempo più delicato dell'intervento, per la possibilità di lacera-

Digitized by Google

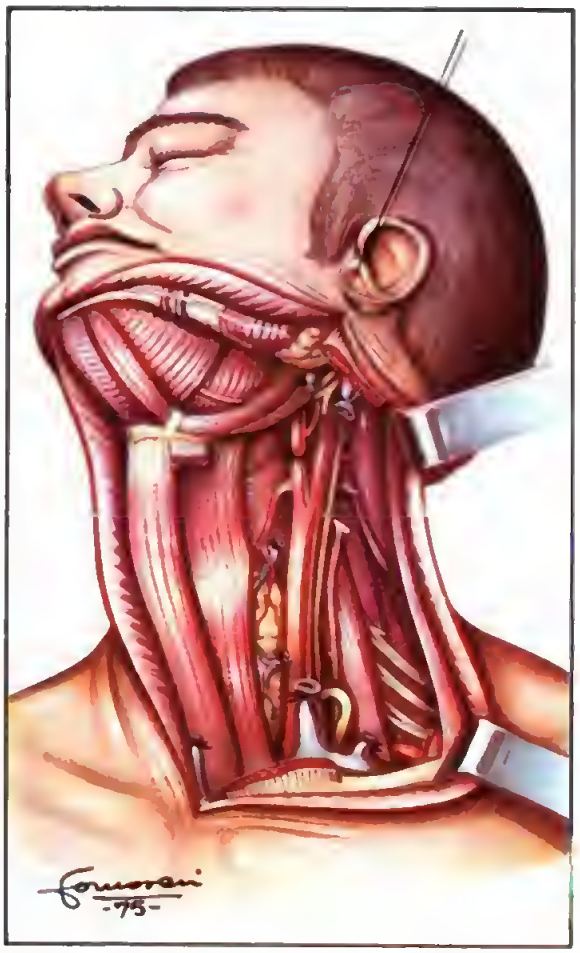


Fig. 35 (*a sinistra*). Visione d'insieme del campo operatorio a termine della linfadenectomia radicale.

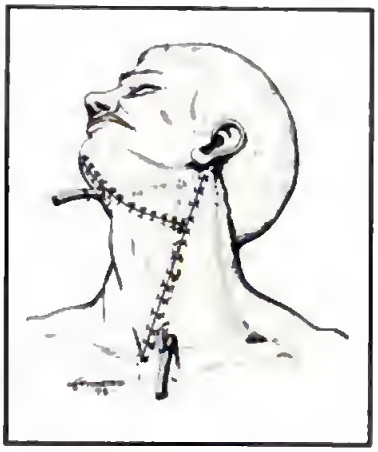


Fig. 36 (*a destra*). Posizione dei tubi di drenaggio.

zioni della giugulare stessa in tutta prossimità della sua emergenza dal cranio:

Segue la sezione del capo prossimale dello sternocleidomastoideo con asportazione del preparato chirurgico.

Si chiudono a strati il platisma e la cute previa apposizione di due tubetti di drenaggio, che vengono fatti fuoruscire l'uno al di sotto ed al davanti dell'incisione trasversa, l'altro posteriormente ed inferiormente all'incisione verticale.

È infine opportuno sottolineare che la linfadenectomia radicale, secondo la tecnica suesposta, può essere eseguita anche bilateralmente in un tempo od in tempi successivi, distanziati di 3-4 settimane l'uno dall'altro.

In quest'ultimo caso può agevolmente effettuarsi la legatura e sezione della giugulare interna; d'altra parte alcuni AA. resecano contemporaneamente le due giugulari interne anche in caso di intervento bilaterale in un tempo.

Tale opinione sarebbe avvalorata dalla constatazione che l'eventuale congestione venosa e l'edema del distretto cefalico sarebbero dominabili mediante un'intensa terapia antiedemigena e col mantenimento di una corretta posizione del paziente a testa elevata, con particolari accorgimenti atti ad impedire la stasi a livello delle vene nucali, fino all'instaurarsi precoce di un valido circolo collaterale tra le vene del cuoio capelluto e quelle, in prevalenza, vertebrali.

Bibliografia

Di Matteo G., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1970, I, parte II.
Dogliotti A.M., Bobbio A., in Dogliotti A.M., *Tecnica operativa*, III, 1953, UTET, Torino.
Duhamel B., in Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, I, 1972, Masson, Paris.
Gray S.W., Skandalakis J.E., *Embriology for Surgeons*, 1972, Saunders, Philadelphia, p. 33.
Loré J.M. jr., *Atlas of Head and Neck Surgery*, 1962, Saunders, Philadelphia.
Rankow R.M., *Atlas of Surgery of the Face, Mouth and Neck*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Virno F., Rocchi V., *Policlinica (Prat.)*, 1965, 72.

GIOVANNI COCCHIERI E FELICE VIRNO

COLLODIO

[latinizzazione rinascimentale (Paracelso) del gr. *kollòdēs* 'simile a colla', a designare una sostanza collosa]. - *Sin.*: *collodium*; collodion - F. *collodion*. - I. *collodion*. - T. *Kollodium*. - S. *colodión*; *colodio*.

Il collodio usato in medicina è costituito da una soluzione alcolico-eterea di nitrocellulosa. La cellulosa è un polisaccaride contenente numerosi gruppi ossidrilici liberi: essi possono venire esterificati con acido nitrico in misura maggiore o minore dando luogo a prodotti che possono contenere al massimo il 13,4% di azoto (90% di esterificazione). Il prodotto usato in medicina è cellulosa di cotone nitrata che contiene ca. il 12,6% di azoto (81% di esterificazione) e ha un massimo di solubilità nella miscela di etere-alcol.

Il c. è un liquido sciropposo, incolore o leggermente giallicciо con forte odore di etere. È infiammabile e, data la grande volatilità dei solventi usati, deve venir conservato in flaconi ben chiusi e di vetro scuro. Esposto all'aria in strato sottile dà una pellicola trasparente e tenace che ha la proprietà di ritrarsi notevolmente quando secca.

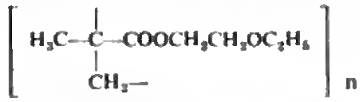
Il c. è incompatibile con l'ac. fenico, il gallato basico di Bi e il timolo con cui dà dei precipitati; inoltre trattato con ossidanti (permanganato o bicromato di K, acqua ossigenata) può dar luogo a miscele esplodenti.

In medicina il c. viene usato spalmando la soluzione in strato sottile sulla cute dove essa essiccandosi lascia una pellicola protettiva; in passato lo si impiegava soprattutto per tenere uniti i labbri di una ferita ma ora tale uso va scomparendo essendosi constatato che l'impedire il contatto con l'aria rallentava la cicatrizzazione, a tal fine si usa più di frequente il c. elastico. Si possono incorporare nel c. medicamenti vari che devono rimanere a contatto della cute, ad es.: ac. salicilico (c. salicilico: contiene ca. il 10% di ac. salicilico ed è usato per eliminare calli, verruche, etc.), iodoformio (c. iodoformiato), etc. Inoltre sotto il nome di filmogeno (c.-acetone, Collosin®) si usa un c. sciolto in acetone contenente il 2% ca. di olio di ricino; dà uno strato abbastanza elastico ma presenta lo svantaggio di provocare vivo bruciore specialmente se

Digitized by Google

messo a contatto con la pelle umida. È utilizzata pure una soluzione al 20% in parti uguali di alcol-etere: esso forma sulla pelle uno strato migliore di quello del c. comune e viene usato per immergervi il materiale da sutura e nella tecnica microscopica per inclusione. È più facilmente esplosivo. Il c. ha numerosi impieghi industriali come legante nell'industria delle lacche, come materiale fotografico, etc. Mescolato alla canfora dà la celluloide e all'olio di ricino la pegamoide. Nei laboratori biologici viene usato per preparare membrane di spessore e permeabilità variabili a seconda della maggiore o minore concentrazione di cotone collodio nelle molecole di solventi.

Negli ultimi tempi l'impiego chirurgico del c. è molto diminuito e al suo posto si sono diffuse delle medicazioni costituite da polimeri sintetici che, sciolti in opportuno solvente, possono venir applicati localmente mediante un sistema *spray*. Fra le sostanze più usate citiamo il *poli-2-etossietilmetocriloto* (Nobecutane®; cutanplast)



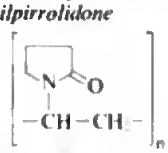
in soluzione di acetato d'etile cui è stato aggiunto come disinfettante battericida lo 0,5% di tetrametiltiuramdisolfuro.

La pellicola così ottenuta possiede un'aderenza e una resistenza meccanica tali da consentire tutte le normali attività, compreso il lavaggio con acqua e sapone, e con opportuna cautela può rimanere intatta per vari giorni. Ha di per sé delle proprietà batteriostatiche e, mentre non consente il passaggio di umidità, è permeabile al vapor acqueo in modo da non ostacolare la normale traspirazione e da impedire la macerazione della pelle.

La trasparenza alla luce e ai raggi X permette una facile ispezione delle ferite. Ne viene preconizzato l'uso in chirurgia prima degli interventi in modo da evitare la penetrazione di germi, rivestendo di uno strato sterile il campo operatorio, strato attraverso il quale può poi venire effettuato normalmente l'intervento incidendo senza difficoltà nei luoghi dove è necessario; dopo l'operazione il trattamento facilita il rimarginarsi delle ferite. Oltre che in chirurgia le pellicole di polimetacrilato sono utili nelle piccole ferite, nelle dermatiti dei bambini e nella medicazione ombelicale dei neonati, nonché in dermatologia e in tutti quei casi in cui si debba proteggere l'epidermide da macerazione (fistole, colostomie, piaghe da decubito). Press'a poco con le medesime indicazioni si usano degli aerosoli di *polidimetilsilossano* (silicone 1000; Rikospray®)

$$(CH_3)_3Si-\left[O-Si(CH_3)_2O\right]_n-Si(CH_3)_3$$

in combinazione con diidrossiallantoinato di alluminio, ad attività astringente, e cloruro di cetilpiridinio, ad azione antisettica e antibatterica. Con uso limitato al trattamento di piccole ferite, escoriazioni, abrasioni, scottature, punture di insetti, etc. vengono usati aerosoli di un terzo polimero: *il polivinilpirrolidone*



(Filmspray®, Dimaspray®), anch'esso associato a un anestetico e a un disinfettante (benzalconio cloruro, esaclorofene).

Bibliografia

Bateman F. J. A., *Brit. Med. J.*, 1956, **1**, 554.
Giacomelli R. V., *Minerva Chir.*, 1955, **10**, 914.
Giles K. W., *Brit. Med. J.*, 1956, **1**, 727.
Lebeau P., Janot M.-M., *Traité de pharmacie chimique*, 1955-56, 4 ed., Masson, Paris.
Medicamenta, 1964, 6 ed., Cooperativa Farmaceutica, Milano.

FRANCO RAVENNA

COLLOIDALE STATO

F. *état colloïdal*. - I. *colloidal state*. - T. *Kolloidzustand*. - S. *estado coloidal*.

SOMMARIO

Generalità (col. 576). - **Proprietà generali dei colloidi** (col. 576). - **Dialisi** (col. 577). - **Ultrafiltri** (col. 578). - **Proprietà ottiche delle soluzioni colloidali** (col. 578). - **Sistemi liofobi e sistemi liofili** (col. 578). - **Proprietà dei gel** (col. 582). - **Elettroliti colloidali** (col. 583). - **Preparazione delle soluzioni colloidali** (col. 583). - **Applicazione dei colloidi** (col. 584).

Generalità

Attorno alla metà del secolo scorso, F. Selmi e poi, più sistematicamente, T. Graham, studiando i fenomeni di diffusione di vari tipi di soluzione attraverso membrane di pergamena, si accorsero che, mentre alcune sostanze diffondevano assai rapidamente, altre, invece, lo facevano con estrema lentezza. Tra le prime si trovano le soluzioni di zuccheri, sali, etc., e, in generale, di quelle sostanze che esistono normalmente in natura allo stato cristallino e che vennero perciò dette *cristolloidi*. Tra le seconde si annoverano le gelatine, l'albumina, la gomma, etc., alle quali fu dato il nome di *colloidi*.

Ben presto si riconobbe, però, da Graham e da altri, che non si poteva mantenere la netta distinzione iniziale tra colloidi e cristalloidi, dato che molti dei cosiddetti cristalloidi si potevano ottenere, in determinate condizioni, in soluzioni colloidali, sia variando il modo di dispersione della sostanza nel solvente, sia variando la natura del solvente. Ad es., i saponi si sciolgono in acqua dando luogo a soluzioni colloidali, mentre le soluzioni in alcol degli stessi corpi hanno caratteristiche più simili a quelle dei cristalloidi. Sembra quindi oggi più opportuno parlare di *stato colloidale* o di sistema colloidale, anzichè di colloidi.

Va ricordato, incidentalmente, che già prima degli inizi degli studi sopra accennati (che, condotti sistematicamente, hanno portato allo sviluppo di una intera branca della chimica, la *chimica dei colloidi*), si conoscevano da alcuni decenni le proprietà e il modo di preparazione di alcuni di essi (oro, cloruro d'argento, solfo, blu di Prussia).

Proprietà generali dei colloidi

In una soluzione propriamente detta, come, ad es., quella di urea o di saccarosio, si ritiene che le dimensioni delle particelle di soluto che si trovano nel solvente siano dell'ordine atomico o poco maggiori (alcuni Å o al massimo qualche decina di Å).

D'altra parte, in una *sospensione* macroscopica o in una *emulsione* macroscopica le particelle sono abbastanza grosse per poter esser viste a occhio nudo, o, al massimo, con l'aiuto di un microscopio. Lo s. c. rappresenta una categoria intermedia tra queste due, ma è dotato di proprietà particolari che ne fanno una categoria distinta per molti aspetti caratteristici.

Si conviene definire che una sostanza è allo s. c. quando è suddivisa in particelle le cui dimensioni siano

Digitized by Google

comprese tra qualche millesimo e qualche decimo di μ. Al minimo quindi tali particelle comprenderanno alcune migliaia di atomi, e potranno d'altra parte arrivare a contenerne diverse centinaia di milioni.

Abbiamo parlato fin qui di sostanze allo s. c. come di sostanze finemente suddivise in particelle molto piccole: è intuitivo, ma va ora detto esplicitamente, che le particelle in questione saranno « disperse » in un « mezzo continuo » o « mezzo disperdente » (la precisa distinzione tra « sostanze disperse » e « mezzo disperdente continuo » è topologica, e sta nel fatto che è sempre possibile tracciare una linea ininterrotta tra due punti qualunque del mezzo continuo senza attraversare una particella della sostanza dispersa, mentre non è sempre possibile congiungere con una linea ininterrotta due punti della sostanza dispersa senza attraversare il mezzo continuo: se i due punti appartengono a due particelle diverse della sostanza dispersa, si verifica questa impossibilità). Si possono quindi considerare diversi casi a seconda dello stato di aggregazione e della natura sia della sostanza dispersa sia del mezzo continuo: una classificazione sotto questo aspetto ha notevole interesse pratico, e vi ritorneremo nel paragrafo relativo alle applicazioni.

Per fissare le idee e semplificare il nostro discorso, negli altri paragrafi noi ci riferiremo per lo più al caso in cui le particelle della sostanza dispersa sono solide (anche macromolecole) ed il mezzo continuo un liquido.

Per distinguerle dalle soluzioni propriamente dette, le soluzioni colloidali vengono dette *sol*; per contrapposto, il precipitato che si ottiene quando, ad es., si aggiunge a un sol una piccola quantità di elettrolita, e che, generalmente, ha un aspetto gelatinoso, viene detto *gel*. La formazione del gel è detta *precipitaziane*, *coagulaziane* o *flocculaziane*. Con lo stesso significato, fu usato anche il termine *pectizzaziane*, ma esso non è ora di uso frequente. Il termine gel è anche spesso usato in senso più ristretto, ad indicare i casi in cui tutta la massa del sol si condensa in uno stato semisolido, senza separazione di liquido. Per analogia con le ben note gelatine commestibili, questo processo viene detto di *gelatinizzazione*.

È intuitivo, e sarà messo ulteriormente in evidenza, che molti dei caratteri essenziali propri dei sistemi colloidali sono legati al grande valore del rapporto tra la superficie delle particelle e il volume del liquido in cui esse sono disseminate: siamo effettivamente qui in presenza di due fasi, una liquida e una solida, ed è chiaro che i fenomeni superficiali (adsorbimento [v.], potenziale di doppio strato, etc.) divengono importanti con l'aumentare delle dimensioni della superficie di separazione.

Per farsi un'idea grossolana degli ordini di grandezza, può essere utile riflettere che la superficie di 1 cm^3, preso come un blocco unico, è di 6 cm^2, ma, se immaginiamo questo centimetro cubo suddiviso in piccoli cubetti aventi spigoli della lunghezza di 10^{-6} cm (ossia 1/1.000.000 di cm, cioè 1/100 di μ, che è ca. l'ordine di grandezza delle particelle colloidali) la superficie complessiva di tutti i cubetti è di 600 m^2.

Dialisi

Per separare le particelle disperse di una soluzione colloidale è necessario usare dispositivi particolari, dato che i filtri usuali (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE) non trattengono che particelle delle dimensioni massime di 1μ. Il fenomeno che si sfrutta in questo caso è, invece, quello della *dialisi* (v.), consistente nel fatto che, attraverso i pori di speciali membrane (ad es.: *pergamena* o *collodio* opportunamente preparato), passano le soluzioni propriamente dette, ma vengono, invece, trattenute le particelle colloidali: ciò, non solo a causa delle minori dimensioni dei pori di tali membrane, ma anche perché, per tali particelle, i fenomeni di adsorbimento (v.) e, in generale, tutti i fenomeni superficiali divengono importanti.

Per facilitare la separazione degli ioni di un elettrolita da un sistema colloidale, si può usare anche il metodo della *elettradialisi*, consistente nello stabilire un campo elettrico tra due membrane semipermeabili per mezzo di elettrodi opportunamente disposti: il campo che così si stabilisce determina per migrazione la separazione degli ioni dell'elettrolita dal colloide.

Ultrafiltri

Si possono costruire filtri capaci di trattenere le particelle colloidali: essi sono generalmente ottenuti mediante membrane di collodio, prima sciolto in etere e alcol, poi essiccato con opportuni accorgimenti; oppure impregnando di collodio, o di gelatina indurita con formaldeide, usuali filtri di carta. Le dimensioni dei pori variano secondo le modalità di preparazione, e si può ottenere una serie di ultrafiltri mediante i quali una soluzione colloidale può essere, non solo purificata dalle impurità, ma anche suddivisa in frazioni aventi particelle di diverse dimensioni note (v. anche: FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE).

Proprietà ottiche delle soluzioni colloidali

La presenza di particelle colloidali può essere rilevata con mezzi ottici. È noto, infatti, che, se una soluzione contenente particelle di dimensioni superiori a quelle massime molecolari viene colpita da un fascio di luce, è possibile osservare la luce diffusa dalle singole particelle anche se queste sono troppo piccole per essere trattenute per filtrazione. Questo fenomeno, noto col nome di *effetto Tyndall*, è sfruttato nell'ultramicroscopio (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO).

Una soluzione propriamente detta, esaminata all'ultramicroscopio, appare *atticamente vuota* od omogenea, mentre una soluzione colloidale dà luogo alla comparsa, in campo scuro, di piccoli punti luminosi dotati di *moto brawniano*, dovuti alla diffusione della luce incidente sulle particelle colloidali. È bene tener presente che i punti luminosi che si vedono all'ultramicroscopio non corrispondono alle dimensioni geometriche delle particelle colloidali, ma sono figure di diffrazione prodotte da esse. Con questo sistema si arriva a mettere in evidenza l'esistenza di particelle delle dimensioni di 2 o 3 mμ.

Sistemi liofobi e sistemi liofili

I sistemi colloidali possono essere distinti in due categorie principali: *sistemi liofobi* e *sistemi liofili*.

Si osserva, infatti, che, in alcuni sol, il passaggio a gel può essere provocato in vari modi, ma, una volta avvenuto, ha carattere irreversibile, e il gel è assai stabile. Tali sistemi si chiamano, perciò, anche irreversibili, oltre che liofobi. Per contrapposto, i sistemi liofili possono essere facilmente fatti passare dallo stato di gel a quello di sol, e viceversa.

Sono esempi di sistemi liofobi le soluzioni colloidali di metalli, di solfo, di solfuri e alogenuri di argento. Sono esempi di sistemi liofili le gomme, gli amidi, le proteine e i saponi. Non esiste — come è facile immaginare — una netta divisione tra le due categorie di sistemi colloidali. Può essere istruttivo osservare che le sostanze che danno luogo più facilmente a sistemi liofili sono quelle a peso molecolare elevato; il fatto conseguente che le particelle disperse siano, in questo caso, formate

19 - IV.

Digitized by Google

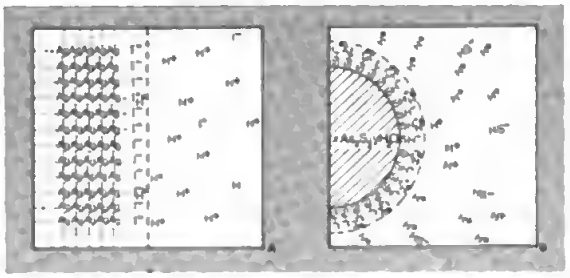


Fig. 1. Rappresentazione della costituzione di una particella di sali di AgI carica negativamente (*A*) e di una particella di sali di As_2S_3 stabilizzato con H_2S (*B*).

da poche o pochissime molecole dà ragione del diverso comportamento dei sistemi liofobi da quelli liofili per quanto riguarda i fenomeni ottici, o l'effetto dell'aggiunta di elettroliti sul passaggio da sol a gel. In complesso i sistemi liofili presentano proprietà che si avvicinano maggiormente a quelle delle soluzioni propriamente dette.

1. *Sistemi liofobi.* – In questi, in generale, la tensione superficiale (v.) è simile a quella del mezzo dispersore puro; e così la loro viscosità (v.). Piccole quantità di elettroliti, aggiunte ad essi, determinano precipitazione. Le particelle sono spesso facilmente messe in evidenza all'ultramicroscopio, e, poste in un campo elettrico, migrano tutte in una stessa direzione. In qualche caso l'effetto Tyndall che esse presentano è debole e ciò si riscontra quando l'indice di rifrazione della fase dispersa è molto vicino a quello della fase disperdente.

Il *colore* delle soluzioni colloidali dipende dalla forma delle particelle, e sono stati fatti a questo proposito studi approfonditi sulle soluzioni di oro colloidale: a parità di dimensioni, le particelle sferiche danno origine al caratteristico color rubino, mentre la colorazione violetta o blu è stata attribuita alla forma discoidale delle particelle.

Per determinare la forma delle particelle ci si è serviti dell'effetto Tyndall, presentato da soluzioni colloidali in moto, sfruttando il fatto che la luce viene diffusa in modo circa isotropo (cioè uguale in tutte le direzioni dello spazio) dalle particelle a simmetria sferica, mentre ciò non accade nel caso di particelle a forma allungata.

Come si è già accennato, le particelle dei sistemi liofobi sono dotate di *polarità elettrica* rispetto al mezzo dispersore: esse migrano verso uno degli elettrodi, se poste in un campo elettrico, e questo fenomeno prende il nome di *cataforesi* o *elettroforesi* (v.). La velocità di migrazione ed il segno della carica possono essere misurati con metodi macroscopici o microscopici. I sol dei metalli nobili hanno, in generale, carica negativa. La giustificazione teorica del fenomeno della cataforesi può essere trovata sulla base della esistenza di un doppio strato di separazione tra la superficie della fase dispersa e quella del mezzo dispersore. Questa carica elettrica è probabilmente responsabile della stabilità dei sistemi colloidali, e mantiene le particelle separate le une dalle altre.

Si è visto sperimentalmente, e può anche essere giustificato teoricamente, che i colloidi instabili vengono resi più stabili dalla presenza di piccole quantità di elettroliti o di soluzioni colloidali stabili. Se, però, la quantità di elettrolita aggiunto al sistema colloidale supera un certo limite, ciò provoca la *coagulazione* instantanea. È stata stabilita, a questo proposito, l'importante *regola di Hardy*: secondo questa, la coagulazione di un dato sistema colloidale è favorita dall'aggiunta di ioni aventi segno opposto a quello delle particelle in sospensione. È stato, inoltre, stabilito sperimentalmente che, per ioni della stessa valenza, il potere coagulante è tanto maggiore quanto maggiore è la velocità di trasporto, e che il potere coagulante degli ioni di valenza diversa cresce col crescere della valenza. Ad es., per coagulare una soluzione colloidale di solfuro d'arsenico, si raggiungono gli stessi effetti, sia mediante l'aggiunta di una parte di uno ione trivalente, sia con quella di 20 parti di uno ione bivalente, o di 250 di uno ione monovalente.

Da questi e da altri fatti sperimentali si deduce e si verifica che la coagulazione di un colloide instabile è dovuta ad una diminuzione di carica sulla superficie di separazione tra la fase dispersa e il mezzo dispersore, provocata dall'elettrolita aggiunto. Si può più precisamente stabilire che, affinchè avvenga la coagulazione, è necessario che il *potenziale di doppio strato* scenda al disotto di un certo valore critico.

In base a quanto si è detto, si può comprendere che, se si mescolano due soluzioni colloidali le cui particelle abbiano cariche opposte, si può provocare la precipitazione di una o di entrambe le fasi disperse.

Una soluzione di colloidi liofobi, o instabili, può essere *protetto* dall'aggiunta di soluzione di un colloide liofilo o stabile. Tale aggiunta rende più difficile la coagulazione, e, qualche volta, le conferisce carattere di reversibilità.

Uno studio accurato di questo fatto è dovuto a Zsigmondy il quale ha stabilito anche il modo di esprimere quantitativamente questo effetto di protezione. Questo A. usava una soluzione colloidale d'oro allo 0,0053% e una soluzione, coagulante, di cloruro sodico al 10%. Prendevs poi 10 ml dell'idrosol d'oro e misurava la quantità minima, in mg, di colloide protettore che era necessario aggiungere a tale soluzione per impedirne la coagulazione per effetto dell'aggiunta di 1 ml della soluzione coagulante di cloruro di sodio. Il suddetto numero di mg è detto *numero d'oro* del colloide protettore in parola. Ad es. l'espressione: «il numero d'oro della caseina è 0,01», significa che si devono aggiungere 0,01 mg di caseina a 10 ml di soluzione colloidale d'oro allo 0,0053% per impedire che essa coaguli in seguito all'aggiunta di 1 ml di cloruro di sodio.

Sembra che questa azione di protezione sia dovuta a fenomeni di adsorbimento (v.), in seguito ai quali le particelle dei colloidi instabili si rivestono di uno strato di colloide protettore che li rende meno sensibili all'azione degli elettroliti.

Può accadere che un sistema colloidale allo stato di gel venga riportato allo stato di sol per aggiunta di piccole quantità di elettrolita. Questo fenomeno si dice di *peptizzazione*, ed è stato studiato sistematicamente dal Graham. La sua apparente contraddizione con quanto si è detto precedentemente è stata spiegata da Kruyt, il quale ha dimostrato che, affinché il sistema colloidale possa esistere stabilmente, occorre che il potenziale del doppio strato raggiunga un certo valore critico, il che non può verificarsi se non in presenza di elettroliti. Aumentando, però, la quantità di elettrolita aggiunto, il valore di tale potenziale aumenta fino a un massimo per poi ridiscendere. Se si supera il limite critico sopraddetto, il sistema colloidale non è più stabile, e si ha di nuovo la coagulazione.

2. *Sistemi liofili* o *reversibili.* – Come si è detto i sistemi liofili sono caratterizzati dal fatto che la soluzione colloidale si forma spontaneamente mettendo in contatto il colloide secco ed il liquido disperdente.

I sistemi liofili si suddividono in due grandi classi:

a) sistemi «a particelle disperse monomolecolari» (polimeri, proteine);

Digitized by Google

b) sistemi liofili « a particelle disperse plurimolecolari » o « a micelle ».

Nel caso di sistemi « monomolecolari » le masse delle particelle disperse sono naturalmente uguali alle masse molecolari: la circostanza è importante perché può consentire la determinazione delle masse di queste macromolecole altrimenti difficilmente determinabili. Uno dei metodi più frequentemente usati consiste nell'ultracentrifugare la soluzione colloidale, e nel determinare qual è la distribuzione del soluto all'equilibrio.

Questo procedimento consente una stima piuttosto grossolana della massa molecolare: se però si è determinato stechiometricamente il « peso molecolare minimo », poichè il peso molecolare deve essere un multiplo intero di tale grandezza, si può giungere alla fine ad una determinazione sufficientemente precisa, almeno nei casi in cui questo multiplo risulta essere un numero abbastanza piccolo. Ciò accade ad es. nel caso dell'emoglobina.

Nella maggior parte dei casi i polimeri sono formati da lunghe strutture lineari; però, nelle comuni soluzioni, ed abbastanza spesso anche a secco, queste lunghe catene sono ripiegate ed avvolte: talune molecole sono avvolte in maniera regolare (ciò si verifica ad es. per le proteine), altre in maniera del tutto casuale (ad es. nelle gomme).

Le forme e le dimensioni lineari di queste particelle colloidali in soluzione possono perciò essere assai diverse per sostanze diverse, anche se i pesi molecolari sono quasi uguali.

Ancora una volta si può ricorrere alla centrifugazione per una grossolana determinazione di queste caratteristiche geometriche delle macromolecole in soluzione, misurando questa volta la velocità di diffusione o di sedimentazione del soluto.

Le accelerazioni che si possono raggiungere nella ultracentrifuga possono essere dell'ordine di 10^6 volte quella di gravità, ed in questo modo si può osservare la sedimentazione (misurandone la velocità) di particelle aventi dimensioni lineari inferiori ad un centesimo di μ.

Un altro metodo per raggiungere lo stesso scopo si fonda su di una determinazione quantitativa della luce diffusa dalla soluzione colloidale in funzione dell'angolo di diffusione e della lunghezza d'onda della luce incidente.

Si è così trovato che in parecchi casi le molecole proteiche sono avvolte in forme pressoché sferiche (ad es. l'emoglobina) in altri casi invece (come per la miosina) in forme allungate.

Di grande importanza sono le proprietà elettriche delle macromolecole in soluzione. Tali proprietà dipendono naturalmente dalla presenza nella struttura della macromolecola di gruppi ionizzabili (nel caso delle proteine, particolarmente i gruppi $-NH_2$ e $-COOH$).

In presenza di un campo elettrico, le particelle dei sistemi liofili migrano all'anodo o al catodo, dipendentemente dal pH della soluzione (cioè dalla concentrazione, nella soluzione, degli ioni idrogeno, cui è legata l'acidità attuale della soluzione stessa). Se la soluzione é relativamente acida, la sostanza liofila si comporta come una base, e, legando protoni (ad es. il gruppo $-NH_2$ diviene $-NH_3^+$) diviene carica positivamente; ma, in soluzione alcalina, i protoni avranno tendenza ad essere ceduti (ad es. il gruppo $-COOH$ diviene $-COO^-$) e ne risulterà un comportamento a tipo acido (v. ACIDI E BASI).

I sistemi liofili non coagulano facilmente nemmeno per l'aggiunta di elettroliti: si possono ottenere sol liofili neutri, cioè al *punto isoelettrico* (valore del pH in corrispondenza del quale le particelle non si muovono più in campo elettrico), perfettamente stabili, benché, di regola, in tale condizione, i sol presentino la massima facilità alla coagulazione. Si è quindi pensato che esista qualche altro fattore, oltre alla carica elettrica, che determini la stabilità di tali sistemi. La prima ipotesi fu che, nei sistemi liofili, le particelle singole avessero realmente le dimensioni delle molecole, e che, quindi, i sol liofili fossero, in realtà, simili alle soluzioni propriamente dette. Ciò, però, non dà ragione del comportamento di tutti i sol liofili; è stata allora avanzata l'ipotesi (H. R. Kruyt) che i colloidi liofili si combinino con l'acqua formando dei composti *sui generis* detti *solvati*, e che a ciò si debba la grande stabilità di detti sistemi. Infatti, disidratando tali solvati per aggiunta di alcol etilico, si provoca immediatamente la coagulazione del colloide.

In biologia hanno particolare importanza le soluzioni colloidali di proteine (v.), e il loro studio presenta particolarità interessanti. Poiché esse hanno, in generale, punto isoelettrico diverso, si sfrutta tale proprietà per separarle e purificarle.

La gelatina è fra quelle che sono state studiate nel modo più completo. Essa ha il punto isoelettrico a pH 4,7 in assenza di elettroliti. Le particelle, in tale condizione, non hanno carica, e non si ha, per conseguenza, effetto elettroviscoso. Un aumento o una diminuzione del pH provoca un immediato aumento di viscosità, dovuta alla carica delle particelle; in presenza di elettroliti, la posizione del punto isoelettrico varia. L'aggiunta di alcol provoca la coagulazione della gelatina e, come è prevedibile da quanto sopra esposto, al punto isoelettrico è necessario aggiungere la minima quantità di alcol per provocare la coagulazione. La caseina ha proprietà liofile assai deboli: è instabile al punto isoelettrico, e le sue soluzioni possono essere considerate provviste di proprietà intermedie tra quelle dei sistemi liofili e quelle dei sistemi liofobi.

I sistemi liofili « a particelle disperse multimolecolari » comprendono principalmente: i *saponi*, altri *detergenti*, e certi *coloranti*: si tratta di sostanze le cui molecole hanno peso molecolare abbastanza basso, ma che hanno la proprietà, quando siano in soluzioni a concentrazioni opportune, di associarsi spontaneamente in coacervi o « micelle » di dimensioni tali da dar luogo a dispersioni colloidali. Queste sostanze sembrano avere una proprietà comune: le loro molecole contengono due diversi gruppi che differiscono moltissimo per la loro affinità con l'acqua; e pare che proprio da ciò dipenda la proprietà di formare coacervi in soluzione acquosa. Dalla stessa proprietà dipendono le qualità detergenti (per il « sudicio grasso ») dei saponi e degli altri detersivi. Il comportamento elettrico dei saponi conferma questa interpretazione.

Proprietà dei gel

Raffreddando un sol liofilo, o aggiungendo tracce di elettroliti a un sol liofobo, si ottiene il passaggio da sol a gel, e il sistema assume l'aspetto di una gelatina omogenea (con o senza separazione di solvente, come si è più sopra precisato). Nel passare da sol a gel, la viscosità aumenta gradualmente, e tale gradualità si riscontra pure nella variazione delle altre proprietà fisiche (ad es., la curva dei valori dell'indice di rifrazione, in funzione della temperatura, non presenta alcuna discontinuità quando la gelatina si rapprende).

I gel si dividono in *elastici* ed *anelastici*. I primi formano, per disidratazione, un solido che ripassa facilmente a sol per aggiunta di liquido: ne è un esempio la comune *gelatina*. I gel anelastici assumono invece, per disidratazione, un aspetto vetroso o polverulento, e restano stabilmente in tale stato anche se si aggiunge nuovamente liquido dispersore: ne è un esempio l'*anidride silicica*. Sembra che tale differenza di comportamento sia dovuta alla differenza di rigidità delle pareti degli spazi capillari

Digitized by Google

che si formano nella massa del gel quando questo viene disidratato.

La struttura dei gel è stata studiata da lungo tempo. Si è visto che, quando un sol si trasforma in gel, si formano dapprima ammassamenti di particelle che, successivamente aumentando di volume, perdono di mobilità e finiscono per addossarsi le une alle altre. In alcuni casi (agar-agar) si ha aumento d'idratazione. Una teoria ammette che, durante la formazione del gel, le particelle colloidali si uniscano in lunghe file a dar luogo a specie di fibre che si aggomitolano e si saldano, cosicché la viscosità del sistema viene ad aumentare; una parte del mezzo dispersore viene trattenuta per solvatazione, ma la maggior parte per forza di capillarità tra le fibrille. La *velocità di diffusione* è circa la stessa per il solvente puro e per il gel diluito nello stesso mezzo: ciò significa che, entro il gel, devono esistere *pori* di solvente: di questi si son potuti misurare i diametri, che risultano dell'ordine di 5 mμ.

I gel presentano, alcune volte, il fenomeno della *sineresi*, consistente nella trasudazione, dopo un certo tempo dalla loro coagulazione, di una certa quantità di liquido. Tale fenomeno non è da considerarsi come l'inverso della imbibizione perché, nella sineresi, non si ha variazione di volume. Benché esso non sia stato interamente spiegato, si ha ragione di ritenere che sia dovuto alla separazione del solvente che, in un primo tempo, è trattenuto per capillarità tra le particelle fortemente idratate che formano, per così dire, la «trama» del gel.

Può accadere che la formazione dei gel, in determinate circostanze, avvenga per anelli concentrici attorno alla zona ristretta in cui venga a cadere una goccia di soluzione di elettrolita. A tali anelli si dà il nome di *anelli di Liesegang*: questa formazione di strutture ad andamento ritmico è piuttosto frequente. Liesegang attribuisce a fenomeni di questo tipo la formazione delle caratteristiche striscie a vari colori che si osservano, ad es., nelle agate, benché questa opinione non sia condivisa da tutti i ricercatori. Vari fattori contribuiscono, evidentemente, alla formazione di queste strutture periodiche: certo ha notevole influenza la presenza di un forte gradiente di concentrazione, favorito e mantenuto dalla semirigidità del mezzo.

Elettroliti colloidali

Le soluzioni di saponi (v.) presentano un comportamento particolare che dà ragione della denominazione, ad essi data, di *elettroliti colloidali*. Tali soluzioni, infatti, hanno una conducibilità elettrica molto elevata, benché, rispetto all'innalzamento del punto di ebollizione ed altre caratteristiche, si avvicinino invece molto di più alle soluzioni non elettrolitiche, come gli acetati ed altri sali semplici. Questo comportamento anomalo si accentua con l'allungarsi della catena degli atomi di carbonio nella molecola dei saponi. Per spiegare questo ed altri risultati è stata sviluppata l'ipotesi che i saponi, in soluzioni acquose molto diluite, si comportino come i sali ordinari e le molecole siano, in forte percentuale, dissociate in un catione metallico ed in un anione acido grasso. A concentrazioni apprezzabili, tuttavia, gli anioni, come si è detto, si aggregano insieme a formare *micelle ioniche*, contenenti 10 o più ioni riuniti, con una notevole quantità di acqua: ciò è confermato dalla relativamente alta viscosità delle soluzioni saponose. Avendo le micelle ioniche pesi molecolari assai elevati, il loro contributo all'innalzamento del punto di ebollizione è trascurabile, e gli effetti osservati sono dovuti quasi interamente allo ione metallico: è perciò prevedibile, e lo si può verificare sperimentalmente, che la variazione del punto di ebollizione sia simile a quella che si ha per le soluzioni di sostanze non elettrolitiche.

Preparazione delle soluzioni colloidali

Molte sostanze, particolarmente quelle ad elevato peso molecolare, che danno luogo ai sol liofili, formano una soluzione colloidale quando sono riscaldate assieme a un mezzo dispersore adatto. Invece i sol liofobi devono essere preparati con metodi speciali che producono le particelle delle dimensioni volute. Tutti questi metodi possono essere divisi in due categorie: *metodi di condensazione* e *metodi di dispersione*.

Tra i primi, ricordiamo il *metodo di riduzione*, particolarmente utile nel caso di sol metallici, e di interesse storico perché i primi sol d'oro sono stati ottenuti in questo modo. Gli agenti riduttori più usati sono: *idrogeno, fosfina, monossido di carbonio, fosforo, formaldeide, idrazina*, e *acqua ossigenata*: essi sono adatti allo scopo perché non sono elettroliti e non producono quindi la precipitazione del sol immediatamente dopo la sua formazione.

Un *sol d'argento* si può preparare facendo passare una corrente di idrogeno attraverso una soluzione acquosa satura di ossido di argento, alla temperatura di + 50, + 60 °C; un *sol d'oro* si prepara facilmente per riduzione di ac. cloroaurico in soluzione con un poco di carbonato di potassio, per mezzo di formaldeide, fosforo bianco sciolto in etere, ac. tannico o idrazina. Quest'ultimo riduttore è stato usato anche per la preparazione di soluzioni colloidali di *argento*, di *platino*, di *palladio*, di *iridio*, di *tellurio*, e di *selenio*, usando una piccola quantità di gomma arabica come protettore. Soluzioni colloidali di *solfo* si preparano, convenientemente, col *metodo della ossidazione*, facendo passare aria o anidride solforica attraverso una soluzione acquosa di idrogeno solforato. Anche soluzioni colloidali di *selenio* possono esser preparate per ossidazione del seleniuro.

Il *metodo del doppio scambio* è usato per la preparazione del solfato di bario colloidale e per gli alogenuri. Il passaggio di idrogeno solforato attraverso soluzioni diluite di ossido di arsenico, o cianuro mercurico, produce sol di solfuro arsenioso, o mercurico, rispettivamente; in ogni caso l'altro prodotto è un elettrolita debole, acqua o cianuro di idrogeno, e vi è una piccola tendenza alla precipitazione.

Il *metodo della idrolisi* è un particolare doppio scambio, in cui uno dei reagenti è l'acqua, ed è usato per ossidi, idrossidi e metalli debolmente elettropositivi, come ferro e alluminio, e alcuni metalloidi. L'ossido ferrico colloidale, per es., si prepara aggiungendo cloruro ferrico ad acqua bollente: si forma idrossido ferrico e ac. cloridrico; il primo resta in soluzione e il secondo si allontana per dialisi.

I *metodi di dispersione* partono dalle sostanze in forma massiva, e le riducono in particelle di dimensioni colloidali, che poi si disperdono in mezzi adatti.

Dispersione spontanea: avviene naturalmente per certi corpi, come, ad es., albumina in acqua fredda, o amido in acqua calda.

Dispersione per azione di scambio: se, ad es., una sostanza è solubile in acqua e non in alcol si può ottenere un sol versando alcol in una soluzione acquosa.

Dispersione meccanica: si usano apparecchi costituiti da una serie di dischi metallici ruotanti in senso inverso, ognuno rispetto al precedente, attraverso cui si fa passare la sostanza da solubilizzare assieme al mezzo dispersore e a un agente protettore.

Dispersione elettrica: consiste nello stabilire un arco voltaico sott'acqua mediante due elettrodi filiformi del metallo da ottenere in soluzione colloidale, con una corrente continua da 5 a 10 A e da 30 a 110 V. Con tale metodo, detto *metodo di Bredig*, si possono preparare sol di metalli inossidabili; per metalli ossidabili si deve stabilire l'arco in liquidi organici come l'alcol isobutilico, il cloroformio, etc., prendendo speciali precauzioni per mantenere la temperatura sufficientemente bassa per non provocare la combustione del solvente.

Applicazioni dei colloidi

Abbiamo già accennato nel corso dei precedenti paragrafi ad alcune applicazioni dello s. c. soprattutto nella ricerca fondamentale, ad es. a proposito della determinazione di pesi molecolari, dimensioni e forme delle macromolecole in soluzione. In questo paragrafo vogliamo parlare di applicazioni di tipo pratico.

Digitized by Google

1. *Applicazioni dei sistemi liofobi.*

a) *Sol liofobi diluiti.* – Possono essere sospensioni diluite sia in gas sia in liquidi sia in solidi. La fase dispersa è generalmente in tali casi meno dell'1% del mezzo continuo. Delle sospensioni diluite in gas o aerosol (v.), viene detto particolarmente in una voce a parte.

Per quanto riguarda le sospensioni diluite di solidi in liquidi, ricorderemo che i metalli colloidali hanno avuto una certa importanza in medicina: si preparano in generale mediante polverizzazione elettrica e si stabilizzano mediante opportuni protettori (ad es. ac. lysalbinico). Applicazioni delle soluzioni colloidali di solito si hanno particolarmente nella fabbricazione dei vetri colorati: è possibile ad es. ottenere vetro di un bellissimo color rubino provocando la dispersione di particelle colloidali d'oro nella massa del vetro.

b) *Emulsioni.* – Consistono in dispersioni colloidali stabili di un liquido in un altro liquido. La fase dispersa può avere massa comparabile a quella del « mezzo continuo ». Praticamente le emulsioni importanti sono quelle di oli in soluzioni acquose (fase dispersa olio, mezzo continuo soluzione acquosa), o viceversa di soluzione acquosa in oli.

Per ottenere la stabilità è necessario un terzo componente (agente emulsionante), generalmente contenuto nella proporzione di qualche parte percento

Applicazioni delle emulsioni si hanno nelle industrie farmaceutiche, nella industria dei cosmetici (unguenti, creme, etc.), nelle industrie alimentari (margarina, maionese) nonché nelle industrie tessili, della carta, del cuoio, degli insetticidi, etc. Diverse ragioni possono imporre o suggerire l'opportunità di usare determinate sostanze in forma di emulsioni: ad es., per modificarne le proprietà organolettiche, come nelle industrie alimentari e in certe applicazioni farmaceutiche (ad es. le emulsioni di olio di fegato di merluzzo); oppure per economizzare la più costosa fase oleosa (ad es. negli insetticidi solubili in olio), e così via. Nelle industrie tessili e della carta le emulsioni possono essere usate come mezzo di produzione, ad es. per accelerare certe reazioni chimiche tramite l'aumento delle superfici di contatto delle due fasi.

Le emulsioni colloidali si ottengono mediante l'intensa agitazione di un miscuglio delle due fasi da emulsionare, e l'aggiunta di un « agente emulsionante » opportuno. I principali agenti emulsionanti sono: per l'emulsione di oli in soluzione acquosa, proteine, carboidrati, saponi, idrato di silicio, idrato di alluminio, etc.; per l'emulsione di soluzioni acquose in oli, grafite, nerofumo, stearato di zinco, etc.

c) *Schiume.* – Nelle schiume la fase dispersa è gassosa, il mezzo continuo è liquido. Anche in questo caso è necessario un terzo componente (agente schiumogeno) per stabilizzare la dispersione. Applicazioni delle schiume si hanno nelle industrie alimentari, nelle industrie estrattive per la separazione di certi minerali, negli estintori d'incendio, etc.

Agenti schiumogeni possono essere proteine nelle industrie alimentari; e negli estintori (in cui la fase dispersa è CO_2), sangue secco, o colla, etc.

d) *Paste.* – Le paste sono dispersioni liofobe concentrate di particelle solide in liquidi. Le applicazioni pratiche delle paste sono svariatissime e di grande importanza. I mastici, gli stucchi, le vernici, i dentifrici, le paste alimentari, le argille, etc. cadono in questa categoria di colloidi liofobi.

L'importanza pratica delle paste dipende in alcuni casi dalle loro proprietà meccaniche (per i mastici, le vernici, etc.), in altri dalle loro proprietà chimiche.

Le proprietà meccaniche delle paste sono importanti, perché intermedie tra quelle dei solidi e dei fluidi: le paste possono scorrere, sotto opportune sollecitazioni, e d'altra parte mantenere la loro forma (naturalmente con certe restrizioni) sotto l'azione della gravità. Lo studio delle modalità secondo le quali le paste possono scorrere ha notevole interesse pratico (ad es. nel caso delle vernici). Tali modalità dipendono non solo dalla concentrazione, ma anche dalla forma e dalle dimensioni delle particelle solide, nonché naturalmente dalla stabilità della dispersione colloidale. Ad es., a parità di concentrazione, una pasta in cui è avvenuta una certa flocculazione può essere molto meno scorrevole di una pasta in cui ciò non sia avvenuto. Quindi anche per le paste può essere importante l'aggiunta di opportuni additivi stabilizzanti, come ad es. lo stearato di alluminio che si aggiunge al mezzo disperdente oleoso nelle vernici inorganiche.

Passando alle applicazioni chimiche delle paste, diremo che esse sono alla base dei processi di scambio ionico: è questa una proprietà importantissima delle argille per l'agricultura. Le applicazioni del metodo dello scambio ionico stanno divenendo sempre più numerose ed importanti nelle industrie.

2. *Applicazioni dei sistemi liofili.*

a) *Sistemi liofili monomolecolari.* – Le applicazioni dei polimeri, sia sintetici sia naturali, sono ormai estremamente numerose ed importanti, dalla produzione dei « nuovi materiali » alle applicazioni nelle reazioni biochimiche (enzimi).

b) *Sistemi liofili plurimolecolari o micellari.* – Abbiamo già detto che tali sistemi sono principalmente costituiti da saponi e altri detergenti da un lato, e da coloranti dall'altro. Le comuni applicazioni di tali sistemi sono a tutti note. Ricordiamo qui in particolare l'importante uso dei coloranti nell'identificazione di materiale biologico (batteri, etc.). Ricordiamo inoltre che certi coloranti basici vengono usati come antisettici.

Bibliografia

Cassuto L., *Lo stato colloidale della materia*, 1911, Stab. Tip., Pisa.
Duclaux J., *Les colloides*, 1925, Gauthiers-Villars, Paris.
Glasston S., *Trattato di chimica fisica*, 1959, Manfredi, Milano.
Jellinek K., *Lehrbuch der physikalischen Chemie*, 1928, Enke, Stuttgart.
Kruyt H. R., *Colloid Science*, 1965, Elsevier, Amsterdam.
Mysels Karol J., *Introduction to Colloid Chemistry*, 1959, Interscience, New York.
Sheludko A., *Colloid Chemistry*, 1966, Elsevier, Amsterdam.
Washburn E. W., *An Introduction to the Principles of Physical Chemistry*, 1915, McGraw-Hill, New York.
Zsigmondy K., *Lehrbuch der Kolloidchemie*, 1912, Spamer, Leipzig.

MARIA FERRETTI SFORZINI

COLLOIDE DEGENERAZIONE

F. *dégénérescence colloïde.* - I. *colloid degenerotion.* - T. *Kolloidentartung*; *gollertortige Degenerotion.* - S. *degeneración coloideo.*

Sulla natura della degenerazione colloide e pseudocolloide v. CELLULARE PATOLOGIA. Il termine colloide si applica propriamente solo alla sostanza proteica ialina contenuta dentro i follicoli tiroidei. Una sostanza di simile apparenza si trova anche nei lobi anteriore e intermedio dell'ipofisi, ma la vera colloide è una tireoglobulina contenente iodio; questo si trova nella colloide ipofisaria solo dopo somministrazione terapeutica abbondante di preparati iodici.

Si definisce talora come d. c. della tiroide il verificarsi

Digitized by Google

dello *struma colloideo* nel quale i follicoli sono grandemente dilatati per un aumento cospicuo della sostanza colloide. Corrispondentemente l'epitelio è assai ridotto in altezza e come schiacciato dal contenuto colloideo del follicolo: si ha anche atrofia dei setti interfollicolari e fusione di più follicoli. Tale stato si considera come la fase di quiescenza di una ghiandola che ha precedentemente subito un processo di ipertrofia e iperplasia ed è spesso accompagnato da sintomi di ipotiroidismo, come nel *gozzo endemico* o *cretinismo endemica* (v. GOZZI).

La colloide si trova anche nei tumori derivati dall'epitelio tiroideo.

Sostanze degenerative, rassomiglianti superficialmente alla colloide (pseudocolloide) ma di ben diversa natura (si tratta di depositi proteici ialini), si trovano in molte circostanze patologiche: microcisti tubulari e cisti congenite del rene, cisti dell'ovaio, tumori dello stomaco e della mammella. I dermatologi descrivono una d. c. delle fibre connettivali del derma nella rara dermatosi detta *pseudomilia colloide* (Pellizzari).

V. CELLULARE PATOLOGIA (III, 1426).

MASSIMO ALOISI

COLLOIDOSMOTICA PRESSIONE: v. ONCOTICA PRESSIONE; v. anche: OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA

COLLOIDOTERAPIA

F. *colloidothérapie*. – I. *colloidotherapy*. - T. *Kalloidotherapie*. - S. *coloidoterapia*.

La terapia con i colloidi (v. COLLOIDALE STATO), iniziatasi ai primi del '900 (quando appunto le indagini fisicochimiche sui colloidi cominciavano a fiorire), diffusasi abbastanza largamente per qualche lustro, andò poi declinando progressivamente e oggi rappresenta un ricordo, o poco più. I motivi di questa parabola sono facilmente comprensibili: la colloidoterapia rappresenta soprattutto una forma di *terapia aspecifica* delle infezioni e particolarmente di talune di esse. Fin tanto che i veri farmaci specifici mancavano, si comprende come ci si rivolgesse, se non con piena fiducia almeno con ragionevole speranza, alla terapia aspecifica; ma con l'affermarsi della chemioterapia (v.), e cioè della classica terapia chimica specifica, è evidente che la c. doveva declinare: chi può pensare ancora con fiducia a essa, in pieno e meritato trionfo dei farmaci chemioterapici e degli antibiotici? Questa constatazione non deve tuttavia escluderne un'altra: lo studio biologico dei colloidi ha permesso di scrivere uno dei capitoli più completi e più documentati della moderna farmacologia, soprattutto per quanto riguarda i rapporti fra caratteristiche fisiche, fisicochimiche e chimiche dei colloidi e loro azione farmacologica.

Limitandoci qui a dire brevissimamente della parte terapeutica, e premettendo che i limiti delle grandezze colloidali si trovano approssimativamente tra qualche decimo e qualche millesimo di μ (dimensioni che possono essere raggiunte, sia dal riunirsi di numerose piccole molecole, sia anche da una sola molecola molto voluminosa), dobbiamo subito porre quella che è la questione fondamentale e sotto l'aspetto teorico e sotto quello pratico: vi sono azioni farmacologiche veramente caratteristiche dello stato colloidale? La risposta non può essere che negativa; perché, infatti, se fosse positiva, tutti i colloidi, indipendentemente dalla struttura chimica, dovrebbero possedere alcune azioni comuni; ciò che non è. Vi sono, infatti, colloidi che, come l'argento e il rame, determinano rapidamente quella reazione da parte dell'organismo (brividi, innalzamento termico, leucocitosi, etc.) che si considera benefica per la terapia antinfettiva, e vi sono colloidi (carbone, solfuri metallici, grosse molecole di sostanze coloranti) che non producono alcuna rilevabile modificazione funzionale. Lo stato colloidale, dunque, non è, da solo, condizione sufficiente per le azioni considerate, sebbene sia, probabilmente, condizione necessaria. Come dunque deve interpretarsi la terapia aspecifica ottenuta con i colloidi? I punti su cui si deve fermare l'attenzione sono, soprattutto, i seguenti.

a) Risultano attivi quei colloidi minerali che, in rapporto anche alla loro grande dispersione, raggiungono nell'organismo un certo grado di solubilità. Le sospensioni colloidali di un metallo generalmente penetrano nei tessuti più rapidamente dei sali inorganici solubili dello stesso metallo; inoltre non precipitano le proteine (e quindi non sono né caustiche, né irritanti) poiché il metallo in esse contenuto non si trova in forma ionizzata.

b) Il passaggio a forme solubili ci fa rientrare nella farmacologia classica per la quale *corpora non agunt nisi soluta*: rimane ora il problema del come agiscono queste forme solubili.

c) Le forme solubili (il che è bene comprensibile quando si tratta di metalli) possono reagire con componenti dell'organismo, ad es.: con protidi, modificandoli in modo tale da renderli più o meno eterogenei e capaci, pertanto, di suscitare quelle reazioni di carattere più o meno allergico che sono proprie delle proteine eterogenee. Ecco, appunto, come la c. con metalli può dare azioni analoghe a quelle che si osservano per iniezione di proteine eterogenee (come la caseina), di sieri di cavallo e di altre sostanze proteiche aspecifiche.

d) Poichè i granuli colloidali si fissano nel reticoloendotelio (specialmente in quello del fegato, della milza, del midollo osseo), il loro passaggio a forme solubili stimolerà tali elementi e gli elementi vicini; ed è nota l'importanza generalmente riconosciuta ai reticoloendoteli nei processi immunitari.

Ciò detto, non resta che ricordare brevemente i colloidi, e soprattutto quelli minerali, che più sono stati impiegati per lo scopo ricordato: *argenta* (v.), ottenuto per via chimica e per via elettrica, *ora* (v.), *platino* (v.), *palladio* (v.), *rodio* (v.), *rame* (v.), etc. Le forme infettive contro le quali la c. è stata usata sono molto numerose: polmoniti, broncopolmoniti, angina, reumatismo, endocardite, erisipela, febbre tifoide, tifo esantematico, scarlattina, roseola, vaiolo, tetano, setticemia puerperale, colera, brucellosi, meningiti, etc. Accanto a questo impiego sistemico dei colloidi va ricordato il loro impiego locale come antisettici e germicidi, l'unico che ancor oggi continua a trovare un certo credito. Più comunemente impiegati a questo fine sono i *composti colloidali d'argento*, usati quasi esclusivamente per applicazioni topiche sulle mucose a concentrazioni dal 5 al 50%.

Sulla interpretazione dell'azione terapeutica dei colloidi molto si esercitò la fantasia dei ricercatori meno avveduti, che giunsero a conclusioni teoriche talvolta ingegnose, ma quasi sempre ingiustificate. Anche di queste si tiene conto nella bibliografia che segue.

Bibliografia

Carles J., *Précis de thérapeutique appliquée*, 1939, 2 ed., Doin, Paris, p. 154.
Di Palma I. R., *Trattato di farmacologia medica*, 1971, Piccin, Padova, p. 1440.
Kopaczewski W., *Pharmacodynamie des colloïdes*, I, II, 1923-1925, Doin, Paris.
Kopaczewski W., *Théorie et pratique des colloïdes en biologie et en médecine*, 1923, Vigot, Paris.

Digitized by Google

Lumière A., *Le rôle des colloïdes en biologie*, 1921, Masson, Paris.
Martinet A., *Thérapeutique clinique*, 1923, 2 ed., Masson, Paris, p. 304.
Meneghetti E., *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1937, 15, 272.

EGIDIO MENEGHETTI E TITO BERTI

COLLOQUIO CLINICO

F. *colloque clinique*. - I. *clinical interview*. - T. *klinisches Gespräch*. - S. *entrevista psiquiátrica*.

Il colloquio clinico è l'operazione, basata sui meccanismi della interazione umana, attraverso la quale è possibile giungere ad una certa conoscenza della personalità dell'interlocutore, della composizione della sua dinamica interiore, del suo grado di armonizzazione energetica e del suo adattamento o disadattamento nei confronti della realtà.

La conoscenza interpersonale che il c.c. fornisce non deriva dalla raccolta di contenuti oggettivi, o di informazioni che il soggetto intervistato può dare, ma dal rapporto (R. Carli, G. Trentini) che con lui stabilisce chi, medico o psicologo, conduce il colloquio; di conseguenza in esso non tanto e non solo importa ciò che il soggetto dice, ma il modo come lo dice, gli atteggiamenti e i meccanismi di adattamento e di difesa che assume, le sue strategie esplorative e contemporaneamente l'integrazione che tutto ciò viene a prendere con i modi intimi di sentire e di reagire del conduttore del colloquio stesso.

Definito così, il c.c. risulta essere lo strumento di una conoscenza particolarmente ampia delle motivazioni umane, nel loro essere e nel loro divenire, nel loro orientamento verso il progresso o la patologia, nonché del loro livello, conscio o inconscio. Il colloquio raggiunge tale fine, peraltro, solo se viene adeguatamente utilizzato; la sua resa è infatti direttamente proporzionale alla capacità di condurlo e di valutarlo secondo criteri che sono lontani da quelli dell'apprendimento autodidattico, della pratica che (anche se lunga) si sia avviata priva di un esatto controllo, dell'applicazione di rigorose regole se queste rappresentano meramente un codice di domande da fare o un elenco di aree da esplorare, escludendo da sé per programma sensibilità, disponibilità, capacità di improvvisazione da parte di chi intraprende il colloquio. In carenza di questi criteri, l'incontro assume carattere d'interrogatorio, col quale è possibile cogliere solo dati informativi e aspetti generali della vita di chi si sta esaminando, realizzandosi così solo una intervista (L. Ancona) in grado di offrire unicamente una conoscenza storica della vita del soggetto, o meglio di quella prospettiva della stessa che egli avrà avuto interesse a verbalizzare (Cannel e Kahn), un'elencazione dei suoi attuali interessi e aspetti esteriori di comportamento, l'iterazione del suo *chief complaint* se trattasi di un malato, oppure del suo programma idealizzato se è il caso di un candidato ad un posto messo a concorso.

Da queste generalità a proposito del c. c. si possono derivare alcune considerazioni.

È anzitutto evidente che il modo tradizionale di condurre il colloquio psichiatrico non corrisponde affatto ai criteri generali del c. c.; in quello ci si attiene infatti sostanzialmente ad un procedimento mutuato dalla medicina biologica, per il quale il paziente viene considerato come un oggetto di osservazione da cui si presume di poter trarre tutte le informazioni che si vogliono purché le domande siano ben poste. Tutto vi si svolge infatti come un'indagine sui contenuti mentali del soggetto, sulle sue capacità operative mnemoniche e critiche, con l'invito esplicito di rispondere a domande precostituite e di non scostarsi dal ruolo dell'informatore collaborante. Tale tipo di inchiesta rimane necessariamente alla superficie delle cose, costituendo un alibi tanto più grave quanto più si tenda con esso a inquadrare il soggetto in una classificazione nosografica sostanzialmente irreversibile. Si contrappone a questo atteggiamento quello del c. c., che si costituisce come « ascolto empatico », un *listening with the third ear* secondo la definizione di Th.Reick, caratterizzato da calma, disponibilità e autentico interesse, comportante tuttavia interventi attivi esattamente programmati nel tempo e nel significato, frutto di una preparazione specifica che con lungo *training* è diventata una seconda natura, una « spontaneità tecnica » (P. F. Galli).

In questa prospettiva il c. c. è centrato sulla consapevolezza che, dal primo momento del suo svolgimento, anzi ancor prima che questo si attui, si verifica una forte tensione emotiva del paziente verso chi conduce il colloquio, emozione sottesa da ansietà, timori e risentimento da una parte, e irragionevoli speranze di salvezza dall'altra; questi sentimenti contraddittori non possono fare a meno di influire sulla natura dell'incontro anche se il livello in cui operano è generalmente inconscio. Essi configurano infatti quella situazione di transfert la cui dinamica è singolarmente intensa ed alla quale chi conduce il colloquio è naturalmente portato a rispondere in termini di controtransfert, processo che è necessario riconoscere allo scopo di controllarne l'azione e di servirsene a scopo diagnostico. Nel c. c. pertanto, anche se si tratti del primo incontro, e anzi specialmente in questo (M. M. Gill), la storia personale del paziente non è soltanto raccontata, ma rivissuta dai due attori che lo svolgono. Si deve anche aggiungere che in una certa misura l'incontro diagnostico assume per queste stesse caratteristiche un aspetto francamente psicoterapico, destinato a consolidarsi se gli incontri si moltiplicano, e responsabile di un'ulteriore complicazione della situazione nella misura in cui le parti in causa non giungono alla consapevolezza che ciò si sta verificando.

A causa di quanto sin qui detto, deve sottolinearsi il fatto che nella interazione che si stabilisce fra soggetto in esame ed esaminatore giocano una parte fondamentale le motivazioni di base proprie del primo come del secondo; con la differenza che mentre il soggetto può ignorare, e di fatto quasi sempre ignora, ciò che lo caratterizza sotto questo aspetto, il medico o lo psicologo che conducono il c. c. debbono riconoscerle in sé stessi e nell'interlocutore, al momento della loro attualizzazione, allo scopo di controllarle anziché farsi da esse controllare.

A. Gemelli e L. Ancona hanno sostenuto che queste motivazioni di base sono riconoscibili e si strutturano in modo diverso a seconda che il c. c. sia sostenuto come una prova di esame, oppure sia stato richiesto dal soggetto per ricevere un aiuto medico-psicologico.

Nel primo di questi casi, definibile come una situazione di colloquio a motivazione estrinseca, i soggetti mettono generalmente in azione sistemi difensivi che mirano a proteggerli dalla minaccia e imprevedibilità della situazione affrontata e che, per il fatto di essere coscientemente avvertiti e volutamente utilizzati, rientrano nel gruppo delle cosiddette tecniche difensive caratteriali.

La prima di queste tecniche è suggerita dalla paura del potere dell'autorità, in pari tempo dal timore di perderne l'appoggio e la protezione; si ha così un atteggiamento caratterizzato dal bisogno di difendersene senza urtarla e, se possibile, di farsi perdonare la resistenza che ad essa si fa. I soggetti che la adottano cercano di « dare » qualcosa all'esaminatore, ma in modo che il colloquio resti sul piano della semplice conversazione e che i contenuti veramente interessanti vengano più o meno completa-

Digitized by Google

mente elusi; questa tecnica difensiva può pertanto definirsi come di «evasione», e l'impressione che conferisce all'esaminatore è tipica ed irritante: è quella di non sapere come qualificare il soggetto con cui si è parlato e di non poter trarre alcun elemento di giudizio né positivo né negativo dal materiale verbale che si è raccolto. La seconda tecnica è quella per cui i soggetti parlano liberamente di sé, dicendo molte cose che possono oggettivamente favorirli o anche danneggiarli; ma dicendole in modo tale da esercitare sull'esaminatore una inequivocabile «seduzione», tendente a farne un alleato del proprio punto di vista e quindi costringendolo ad accettarli come soggetti che nel complesso sono da giudicare favorevolmente. La seduzione si attua più nel tono della verbalizzazione che nel suo contenuto e l'impressione che genera nell'esaminatore è quella di essersi lasciato giocare dal soggetto esaminato e che egli abbia dominato la situazione portandola avanti a proprio vantaggio.

Una terza tecnica difensiva è caratterizzata da una forma di aperta «ribellione» nei riguardi dell'autorità; qui il soggetto concepisce il colloquio come una battaglia nella quale l'esaminatore deve essere sconfitto Nel suo quadro rientra il rifiuto alla comunicazione, ma più tipico è l'attacco aperto, schernitore, diretto contro la funzione e la professione della psichiatria o della psicologia a seconda dei casi, o contro il colloquio stesso il cui valore, serietà ed efficacia diagnostica sono apertamente contestati. In generale sembra che il fine che questi soggetti si propongono di raggiungere sia quello di suscitare la reazione indispettita dell'esaminatore. Di fatto questa tecnica riesce quando l'esaminatore rimane con l'impressione di essere stato indebitamente attaccato e di avere risposto per le rime.

Per quanto si riferisce al c. c. che il soggetto stesso chiede per motivazione intrinseca, ovviamente egli non ha in questo caso necessità di ricorrere a tecniche difensive caratteriali: cerca infatti la comunicazione e trova la sua soddisfazione quando può stabilirla nel modo più ampio possibile. Tuttavia l'approfondimento che si richiede al soggetto, e nel quale egli si trova imprevedibilmente coinvolto se l'esaminatore sa svolgere il suo compito, non può farsi senza la produzione di un'ansietà più o meno accentuata, che può raggiungere anche lo stato di angoscia. È perciò del tutto comprensibile che anche nel colloquio a motivazione intrinseca affiorino processi difensivi, che appartengono questa volta ai modi di reazione inconscia noti come meccanismi di difesa, di natura psiconevrotica (O. Fenichel).

La conoscenza delle misure difensive adottate dal soggetto nel corso del c. c., sia quelle caratteriali che quelle psiconevrotiche, oltre che costituire un valido aiuto per la diagnosi è necessaria per non vanificare il fine stesso cui tende il colloquio. Esse tendono infatti ad inserire chi lo conduce in un dinamismo di azione-reazione, cioè mirano a farlo reagire secondo atteggiamenti emotivi specifici; se questi non vengono tempestivamente riconosciuti, hanno l'effetto di trasformare il colloquio in una dialettica verbale priva di risultati diagnostici.

La conoscenza in parola è relativamente più semplice per i meccanismi di difesa; questi sono infatti per loro natura di tipo «autoplastico», cioè non entrano direttamente nell'interazione con l'esaminatore, lasciandolo in un certo senso più libero, nella posizione di osservatore obiettivo (R. Dickes). La stessa conoscenza presenta invece maggiori difficoltà per quanto riguarda le tecniche difensive caratteriali; per il loro carattere tipicamente «alloplastico» esse innescano direttamente la dinamica dell'interlocutore e possono cogliere chiunque non ne abbia continuamente presenti le modalità di attuazione negli altri ed in sé stesso (L. Ancona).

È così frequente che alla tecnica della «evasione» si risponda specificamente, adottando cioè un atteggiamento di imbarazzo per il quale ci si comporta in modo da far «sentire» al soggetto in esame che non lo si disturberà al di là di un certo limite, perché si è turbati nell'ascoltare ciò che il soggetto è imbarazzato a dire.

Si entra poi nella tecnica della «seduzione», quando l'ostilità che vi è latente non viene riconosciuta e l'esaminatore sviluppa il bisogno di mantenere la relazione per l'aspetto gratificante che essa presenta in superficie.

Si risponde infine specificamente alla tecnica dell'attacco come si è già accennato, ponendosi in competizione col soggetto e avendo in vista non tanto il fine proprio del colloquio quando la difesa del proprio prestigio.

In tutti questi casi l'efficienza diagnostica vien meno, perché essa si basa principalmente sulla esatta rilevazione dei modi di essere del soggetto in esame e non sulla reazione ad essi.

Le considerazioni che sono state delineate acquistano maggiore rilievo per il fatto che i disturbi psichici, che costituiscono un oggetto di interesse primario per il c.c., sono oggi sempre meglio riconosciuti come derivati da turbe nella relazione interpersonale del paziente, specialmente di quelle intervenute nella sua prima infanzia. Di conseguenza è evidente che nella interazione costituita dal colloquio appariranno in primo piano le motivazioni sociali di base e le loro specifiche reazioni difensive, secondo quanto è stato descritto. La diagnosi emergente da un c. c. poggerà quindi fondamentalmente su queste motivazioni, sul materiale verbalizzato e sui sentimenti di transfert e di controtransfert; inoltre sul comportamento gestuale e mimico espresso dal soggetto in esame, dato che molti aspetti delle relazioni interpersonali sono vissuti come presenze o assenze a questo livello.

Basandosi su questi fatti è ora possibile trattare in modo ragionato della tecnica di conduzione del c.c., mettendo in evidenza ciò che contribuisce alla sua maggiore efficacia.

Si deve sottolineare per prima cosa che le motivazioni caratterizzanti un paziente possono apparire già dalla modalità che è stata scelta per richiedere l'incontro diagnostico; questa può dirsi «normale» solo nei casi in cui il paziente, avvertendo in sé qualcosa che non va, richiede un c.c. adeguandosi quanto alla sua attuazione alle possibilità realistiche dello specialista. La richiesta può d'altra parte essere espressa in proprio dal paziente ma con voce caricata da manifesta ansietà, come per una visita da farsi con la massima urgenza; può all'opposto essere formulata in modo mascherato e motivata come il bisogno di un'informazione banale, di un consiglio relativo ad un conoscente, di un parere di orientamento professionale; inoltre può essere avanzata dai familiari del paziente, per sua delega oppure a sua insaputa, con la richiesta aggiuntiva di essere ricevuti e ascoltati prima dell'interessato; nel secondo di questi casi può ad es. venire proposto allo specialista di recarsi a casa del paziente facendo finta di essere un amico di famiglia, e approfittando di ciò per osservarlo di nascosto. Può infine trattarsi del tentativo, fatto da uno o da tutti i congiunti, di scongiurare la visita stessa facendo pressioni perché il malato non venga ricevuto dallo specialista, come soggetto che non è di sua competenza.

Queste varie modalità di richiesta non debbono essere sottovalutate, per il rischio differenziato che comportano; generalmente esse tendono a fare del medico o dello psicologo cui sono poste uno strumento da inserire in

Digitized by Google

un ruolo prestabilito, per essere sfruttato a proprio vantaggio; nel caso della pressione dei familiari fatta allo scopo di stabilire una comunicazione escludente in via primaria il paziente, si può riconoscere più in dettaglio la tensione di un gruppo patogeno volta a mantenere il proprio membro più debole, scelto come capro espiatorio, nella condizione di malattia. In ogni caso tutte queste modalità mirano a vanificare l'intervento dello specialista e la sua autonoma prestazione, e non debbono essere accolte. Ogni tentativo di modificare la situazione standard secondo cui un colloquio dovrebbe verificarsi e svolgersi costituisce pertanto un potenziale trabocchetto, la cui verificata evenienza deve essere analizzata e tenuta costantemente presente.

Per questa fondamentale ragione è necessario che lo svolgimento di un c. c., specialmente se distribuito in più sedute, venga esattamente strutturato quanto al luogo e all'ora dell'incontro, e quanto alla durata.

Anche la modalità intrinseca al colloquio dovrà essere accuratamente impostata, spiegando bene i fini per i quali vien fatto, accertando la presenza nel soggetto della motivazione a sostenerlo e stabilendo bene, se è il caso, la differenza corrente fra c. c. e psicoterapia, insieme alla generale impossibilità che al primo segua la seconda.

In tal modo il soggetto riceve l'impressione che può fiduciosamente affidarsi a chi gli sta di fronte e che questi ha per lui un pieno rispetto professionale.

Questi vari principi tecnici della conduzione del c.c. sono riassunti bene nella elencazione, in forma di decalogo, proposta da L. R. Wolberg; si tratta di una serie di avvertimenti riguardanti gli errori che non si debbono commettere nel condurre un c.c. e che si può qui riportare come conclusione delle considerazioni che sono state svolte sopra:

1) non discutere col paziente, o minimizzare ciò che dice, o provocarlo;

2) non lodare il paziente, o dargli false rassicurazioni;

3) non fare false promesse;

4) non fornire interpretazioni al paziente, o illazioni sulla dinamica dei suoi problemi;

5) non formulare diagnosi, anche se il paziente insiste per chiederla;

6) non interrogare il paziente su aree emotivamente disturbate della sua vita;

7) non fare distendere il paziente sul lettino come si fa in psicoanalisi;

8) non forzare il paziente ad accettare il trattamento;

9) non associarsi al paziente nelle sue critiche contro i familiari, gli amici;

10) non partecipare alle critiche verso altri specialisti.

Bibliografia

Ancona L., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1957, **18**, 215.
Ancona L., *Bull. Psychol.*, 1969-70, **23**, 208.
Cannel F. C., Kahn R. L., *L'interview comme méthode de colloque*, in Festinger L., Katz D., *Les méthodes de recherche dans les sciences sociales*, 1959, PUF, Paris.
Carli R., Trentini G., *L'intervista*, 1968, Etas/Kompass, Milano.
Dickes R., Simons R. C., Weisfogel J., *Psychiat. Quart.*, 1970, **44**, 55.
Fenichel O., *The Psychoanalytic Theory of Neuroses*, 1945, Norton, New York.
Galli P. F., *La medicina psicosomatica ed il rapporto medico-paziente*, in Ancona L., *Dinamismi mentali normali e patologici*, 1962, Vita e Pensiero, Milano, p. 115.
Gemelli A., Ancona L., *Contrib. Ist. Psicol.*, 1959, **22**, 59.
Gill M. M., Newman R., Redlich F. C., *The Initial Interview in Psychiatric Practice*, 1954, I. U. P., New York.
Reich Th., *Listening with the Third Ear*, 1948, Farrar Straus, New York.
Wolberg L. R., *The Technique of Psychotherapy*, I, 1967, 2 ed., Grune & Stratton, New York, p. 525.

LEONARDO ANCONA

COLLUTORI

F. *collutoires*. - I. *collutories*. - T. *Mundwässer*. - S. *colutorios*.

I collutori propriamente detti sono preparazioni di consistenza sciropposa, destinate ad essere applicate sulle tonsille, sulle gengive e sulla mucosa del cavo orale in genere, mediante pennelli, spugnette o batuffoli di cotone. Sono costituiti da un eccipiente, che, di solito, è uno sciroppo o un mellito, nel quale sono contenuti, allo stato di soluzione o di sospensione, i principi medicamentosi.

Spesso il termine c. viene comunemente adoperato anche per designare preparazioni costituite da soluzioni di sostanze medicamentose di diversa natura, in eccipiente liquido (acqua, infuso, decotto), corrette da acqua aromatica, sciroppi, etc., e destinate a medicare la bocca ed il retrobocca. A queste preparazioni corrisponde più propriamente la denominazione di *gargarismi*, ma, nella pratica corrente, i due termini gargarismo e c. vengono spesso usati indifferentemente per indicare qualsiasi liquido destinato alla medicatura della bocca.

NICOLETTA TRAINA SABATUCCI

COLOBOMA

[dal gr. *kalòbôma* 'mutilazione': v. testo]. - F. *colobome*. - I. *coloboma*. - T. *Kolobom* - S. *coloboma*.

Generalità

Con tale termine, introdotto da Walter nel 1821, viene indicata la mancanza di parte di una struttura dell'occhio. Il difetto può riscontrarsi a carico di annessi (palpebre) o di membrane e tessuti oculari (iride, corpo ciliare, zonula e cristallino, coroide, disco ottico). Il coloboma può essere congenito e rappresentare quindi una malformazione, o acquisito e allora può essere di tipo traumatico o chirurgico. Il c. congenito può dipendere: 1) dall'azione meccanica di compressione da parte di briglie amniotiche durante la vita fetale, come nel caso del c. delle palpebre; 2) da anomalia di sviluppo, con interessamento di tutto l'abbozzo embrionale, come nel c. atipico dell'uvea e nel microftalmo di tipo colobomatoso; 3) da arresto di sviluppo, che si manifesta con difettosa chiusura della fessura ottica fetale, come nel caso del c. tipico dell'uvea, che occupa sempre i settori inferiori, in corrispondenza della sede della primitiva fessura ottica fetale.

Coloboma delle palpebre

Il *c. congenita delle palpebre* si presenta come la mancanza a tutto spessore di una parte di una o, più raramente, di entrambe le palpebre superiore e inferiore, mono- o bilateralmente. Il difetto è localizzato in prossimità del margine palpebrale, di forma triangolare con base rivolta verso il margine stesso; si riscontra più frequentemente nella metà interna della palpebra superiore e nella metà esterna di quella inferiore. A queste, che sono le sedi più comuni, bisogna aggiungere la localizzazione al terzo interno della palpebra inferiore associata a fistola lacrimale. Di grandezza generalmente modesta, il c. può talora raggiungere una tale estensione da simulare una ablefaria. Spesso si associa con il dermoide epibulbare, tanto da far parte della triade della sindrome di Goldenhar: dermoide epibulbare o lipodermoidi, c. della palpebra superiore, appendici preauricolari o *fistola auris* congenita.

L'etiologia è discussa: l'eredità è ammessa solo in alcuni casi, generalmente si dà valore all'azione meccanica di briglie amniotiche, testimoniata dalla concomitante presenza di residui di queste ultime quali dermoidi e ponti cutanei, o alla mancata adesione delle due pieghe palpebrali durante la vita fetale.

Digitized by Google

Il danno prodotto dal c. palpebrale, oltre a quello estetico, è rappresentato dalla mancata protezione del globo oculare e in particolare della cornea, che può andare incontro ad una cheratite con la stessa patogenesi di quella da lagoftalmo.

Il *c. acquisito delle palpebre* può essere traumatico, spesso legato a ferite da oggetti taglienti o schegge di vetro, oppure è dovuto a processi destruenti di natura infiammatoria o neoplastica. La terapia del c. palpebrale è chirurgica. Nei casi in cui il c. è piccolo è sufficiente la semplice sutura dopo cruentazione dei margini, effettuata in due piani: prima il tarso, mediante catgut, e successivamente la cute. Solo nei casi di c. molto esteso bisogna ricorrere all'innesto di lembo cutaneo peduncolato, o di lembo cutaneo libero.

Fig. 1. C. bilaterale congenito dell'iride.

Coloboma dell'iride

Il *c. congenito dell'iride* è caratterizzato dall'assenza di un settore di iride, mentre l'iride circostante è normale. La sua sede più frequente è nei settori inferiori, in corrispondenza della primitiva fessura ottica fetale, generalmente poco più all'esterno rispetto all'asse verticale. In tal caso si parla di c. tipico, atipico se situato in altra sede. Il difetto può estendersi dalla pupilla alla periferia dell'iride o interessare questa solo per un breve tratto. L'esame istologico della base di un c. tipico rivela alterazioni simili a quelle riscontrate nella aniridia: vi si riscontra tessuto mesodermico ed epitelio pigmentato, talora pieghettato. Può talora mancare lo strato posteriore mentre quello anteriore è ridotto ad un ponte di stroma o a sfilacci di tessuto connettivo anomalo che attraversano il c.; possono osservarsi residui della membrana pupillare sia nello stesso occhio sia in quello controlaterale, non interessato.

Le alterazioni generali riscontrate in associazione con il c. dell'iride sono costituite da oligofrenia, polidattilia, sindattilia, sordomutismo, anomalie di sviluppo degli arti e soprattutto delle loro estremità, idrocefalo, criptorchidia, labbro leporino, gola di lupo, ipospadia, palato ogivale, malformazioni dentarie e cardiache, sindrome di Bardet-Biedl, malformazioni mandibolari e disostosi mandibolo-facciale. Alcune di queste malformazioni si presentano con notevole frequenza associate, tanto da essere comprese da François e Haustrate in una sindrome detta del primo arco branchiale e caratterizzata da microftalmo con c. dell'iride, della coroide e della papilla, da iposviluppo del mascellare inferiore, con interessamento soprattutto della branca montante, da macrostomia e malocclusione dentaria, da malformazioni del padiglione dell'orecchio con atresia del condotto uditivo esterno e presenza di appendici preauricolari.

Il c. dell'iride (fig. 1), come quello della coroide, è un carattere che si trasmette ereditariamente secondo il modo dominante; quello recessivo sarebbe eccezionale. Può essere dovuto altresì ad un'aberrazione cromosomica (numerica o strutturale); si riscontra infatti nella maggior parte delle trisomie ma soprattutto nella trisomia D_1 o trisomia 13 o sindrome di Patau. Esso è stato osservato in 12 casi attraverso cinque generazioni da Snell (1908), ed anche in 5 generazioni successive della stessa famiglia, con interessamento del 50% dei suoi membri, da Loeb (1918). Poiché c. tipico e c. atipico sono stati osservati nella stessa persona (Rossler, 1912), così come famiglie con c. dell'iride presentano membri con aniridia, ne risulta che il c. atipico deve essere considerato come un'aniridia parziale e che tutte queste alterazioni debbono ritenersi derivanti da un disturbo localizzato lungo qualsiasi tratto del margine della vescicola ottica primitiva. Il c. atipico sarebbe pertanto legato ad una alterazione del bordo anteriore del calice ottico per la persistenza di vasi che, attraverso un'indentazione di tale margine, ostacolerebbero lo sviluppo dell'iride, di origine neuroectodermica. Il c. tipico sarebbe, invece, legato ad un'alterazione del bordo inferiore del calice ottico lungo la fessura ottica primitiva.

I fastidi arrecati al soggetto dal c. dell'iride sono di natura estetica e funzionale; questi ultimi sono legati all'abnorme ampiezza della pupilla ed all'impossibilità del suo normale restringimento quando l'occhio è colpito da viva luce. Infatti l'eccessiva ampiezza della pupilla fa sì che penetrano nell'occhio non soltanto i raggi passanti per il centro della cornea, più regolarmente sferico, ma anche quelli che l'attraversano nella zona periferica. Ne deriva, per un fenomeno di aberrazione ottica, la formazione di immagini retiniche poco nitide, che nei casi di esteso c. o di aniridia congenita possono portare a mancato sviluppo del riflesso alla fissazione e a nistagmo. Altro disturbo è la fotofobia, legata alla notevole quantità di luce che penetra attraverso il c. Per ovviare all'inconveniente è stato, per il passato, proposto il tatuaggio del settore di cornea corrispondente al c., ma oggi si è rivelato di notevole utilità pratica l'uso di lenti corneali a contatto, dello stesso colore dell'iride, opache nella parte periferica e recanti una zona circolare trasparente al centro, che costituisce la pupilla. L'applicazione può essere effettuata anche in bambini molto piccoli mediante lenti a contatto sclerali.

Il *c. acquisito dell'iride* può essere traumatico o chirurgico. Il c. traumatico può essere localizzato in prossimità dell'orlo pupillare e interessare l'iride in senso radiale; in tal caso si parla di *iridodieresi*. Può essere localizzato alla base dell'iride sotto forma di semiluna a convessità rivolta verso la pupilla, per strappamento della radice dell'iride; in tal caso si parla di *iridodialisi*. Il c. chirurgico, sia esso eseguito per facilitare il passaggio dell'umore acqueo dalla camera posteriore a quella anteriore, come nell'intervento per cataratta o nel glaucoma da blocco pupillare, oppure per aprire l'angolo camerulare chiuso per un attacco acuto di glaucoma, ha sede sempre nei settori superiori. Può essere basale se non interessa l'iride fino alla pupilla, totale se si estende fino ad essa. Il c. chirurgico eseguito a scopo ottico nelle opacità centrali della cornea ha sede più frequentemente nel settore temporale inferiore, ma viene oggi effettuato sempre più raramente per la possibilità di ovviare all'opacità della cornea mediante trapianto o cheratoplastica perforante.

Coloboma della zonula e del cristallino

Il c. della zonula ha sede anch'esso nei settori inferiori ed è caratterizzato dalla mancanza delle fibre zonulari.

Digitized by Google

Può essere isolato, oppure associato più frequentemente a c. dell'iride, del cristallino, del corpo ciliare. Il c. del cristallino può assumere forme diverse: da un semplice appiattimento all'equatore a vaste incisure, e determina sempre un notevole astigmatismo di questo organo.

Il coloboma del corpo ciliare

Può essere piccolo e stretto o interessare il corpo ciliare a tutto spessore. In esso manca il muscolo ciliare e così anche il foglietto neurale di origine ectodermica. Nella fessura colobomatosa si possono ritrovare tessuto connettivo e talora gruppi isolati di cellule epiteliali associati ad elementi mesodermici anormali come cartilagini e residui dei vasi ialoidei.

Il coloboma della coroide

È una lacuna nel tessuto coroideale. Viene distinto anch'esso in tipico e atipico. Il c. *tipico* è il più frequente e può essere parziale o totale, se si estende da poco al disotto del disco ottico fino alla pupilla. All'esame oftalmoscopico si presenta come un'area ovale a grande asse disposto secondo il meridiano verticale, di colore biancastro per la trasparenza della sclera. Il bordo di questa area è ben definito e segnato da depositi di pigmento. I vasi della retina circostante attraversano il c. e talora assumono un decorso irregolare lungo i suoi margini. Nell'ambito di questo difetto si possono osservare pieghe o zone finemente punteggiate da granuli di pigmento. Istologicamente il c. tipico presenta una sclera anormalmente sottile e talora ectasica, tanto da formare sacche ricoperte da retina rudimentale, contenente un liquido sieroso. Gli strati più esterni della coroide, vascolare e pigmentato, come pure la lamina vitrea, sono assenti, rappresentati soltanto da residui mesodermali atrofici non pigmentati. Il difetto è coperto da retina displasica: lo strato pigmentato della retina generalmente termina ai margini del c.; il foglietto neurale, anch'esso alterato, si unisce alla coroide indifferenziata per formare una membrana intercalare che occupa il c. Tale membrana è composta in alcuni punti da uno o due strati di cellule in cui si riconoscono coni, glia, rosette o cisti. La quasi assoluta mancanza di tessuto retinico e coroideale è propria dei c. tipici, poichè quelli atipici sono caratterizzati da maggiore integrità della membrana corioretinica.

La sintomatologia dei c. della coroide è povera di dati subiettivi. Vi può essere un deficit della visione centrale legato ad alterato sviluppo della *macula*. L'alterazione principale è costituita da un deficit del campo visivo che di solito corrisponde all'ampiezza del c., ma talora è meno esteso per la presenza di retina funzionante che oltrepassa i bordi del difetto. Per la sede stessa del c. la riduzione del campo visivo interessa i settori superiori che sono i meno utilizzati nella visione corrente. Le complicanze del c. della coroide sono rappresentate dall'insorgenza di cataratta, talora anche tardiva, e di distacco della retina, frequentemente descritto in tali casi.

Coloboma del disco ottico

Sotto il nome di affezioni colobomatose del disco ottico si comprendono alterazioni congenite caratterizzate da un anomalo allargamento della papilla ottica e da un'abnorme escavazione della sua superficie, di colore bianco perlaceo. Questo gruppo comprende: 1) la fossetta colobomatosa della papilla o fossetta epipapillare; 2) il cono congenito; 3) il c. all'entrata del nervo ottico.

La prima è una piccola escavazione a bordo circolare o ellittico che si trova più frequentemente nella parte temporale della papilla. Essa è stata ritenuta di volta in volta come una formazione colobomatosa (Seefelder e Van Duyse) oppure come derivante da invaginazione della retina (Von Szily) o da regressione tardiva e incompleta di un'anastomosi vascolare cilio-retinica od ottico-ciliare (Wessely). Il cono congenito, invece, caratterizzato da una semiluna di aspetto biancastro e a superficie lievemente escavata, può trovarsi in qualsiasi sede intorno alla papilla; di solito occupa i settori inferiori distinguendosi dal cono miopico che occupa sempre il bordo temporale del disco. Non può essere considerato un vero e proprio c. ma piuttosto una malformazione neurale della papilla epiteliale primitiva (Von Szily). Il c. all'entrata del nervo ottico, secondo Duke Elder, va da un'accentuata escavazione fisiologica della papilla ad una escavazione della grandezza di un diametro papillare, fino a quattro o quattordici volte più grande (Van der Hoeve, 1907). L'escavazione può essere tanto accentuata da raggiungere i 10 mm di profondità, corrispondenti a 30 diottrie. Il tessuto nervoso non si riconosce all'esame oftalmoscopico, ma l'esame istologico ha rilevato che esso è generalmente localizzato nella parte alta della malformazione. Particolarmente interessanti sono le modificazioni di decorso dei vasi, così classificate secondo Caspar (1887): 1) emergenza di tutti i vasi dalla parte inferiore della pseudopapilla, compresi quelli che si rivolgono in alto; 2) emergenza dei vasi poco al di sopra del centro della papilla con un decorso normale; 3) emergenza al bordo del c. lungo tutta la sua circonferenza.

La sintomatologia del c. all'entrata del nervo ottico è rappresentata da un ingrandimento della macchia cieca, che corrisponde all'ampiezza del c., e dalla frequente riduzione del *visus* che può essere anche notevole, pur potendosi avere casi con acutezza visiva normale. La patogenesi è legata anche in questo caso all'alterata chiusura della fessura ottica fetale nella sua parte prossimale. Le affezioni oculari cui il c. può associarsi sono, oltre all'analoga manifestazione a carico dell'uvea e del cristallino, la persistenza dell'arteria ialoidea, la displasia della *macula* (si è parlato di c. del disco ottico con assenza della *macula*), alterazioni della circolazione retinica fino alla sua completa assenza (Fauci, 1968), microftalmo. Come il c. dell'uvea, anche quello del nervo ottico presenta un carattere ereditario.

Bibliografia

Bonamour G., *Ophtalmologie Clinique*, 1970, Doin-Deren, Paris.
François J., *Ann. Oculist. (Paris)*, 1966, 199. 545.
Girard L. I., Soper J. W., *Int. Ophthal. Clin.*, 1962, 2, 873.
Hogan M. J., Zimmerman L. E., *Ophthalmic Pathology*, 1962, Saunders, London, pp. 372, 723.

ARMANDO SANTONI

COLON: v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

COLON IRRITABILE: v. COLOPATIE FUNZIONALI.

COLONNA VERTEBRALE

F. *colonne vertébrale*. - I. *vertebral column*. - T. *Wirbelsäule*. - S. *columna vertebral*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 599
SEMEIOTICA	col. 611
PATOLOGIA	col. 613
CHIRURGIA	col. 651

Digitized by Google

ANATOMIA

SOMMARIO

Embriologia e anatomia comparata (col. 599). - **Generalità di morfologia** (col. 600). - **Articolazioni della colonna vertebrale** (col. 604): *Articolazioni intrinseche*. - *Articolazioni estrinseche*. - **Movimenti della colonna vertebrale** (col. 609).

Embriologia e anatomia comparata

Filogeneticamente e ontogeneticamente la colonna vertebrale, o colonna rachidea, o rachide, è preceduta da un asse scheletrico rappresentato dalla *corda dorsale* o *notocorda*, la cui presenza, nell'ambito organizzativo del soma, caratterizza l'essere vivente quale appartenente al tipo dei *Cordati*.

Sono questi, infatti, animali a simmetria bilaterale i quali, come carattere comune, presentano l'esistenza, anche transitoria, della corda dorsale, rappresentata da un cordone cilindrico, assile, di consistenza molle in quanto formato da *tessuto cordoide* a sua volta costituito da cellule vescicolose a forte contenuto d'acqua, avvolte da una membrana tanto più elastica quanto maggiore è il turgore interno.

La corda dorsale origina dall'*entoderma* o foglietto germinativo interno e, situata sotto il tubo neurale (considerando l'embrione in posizione orizzontale con il «dorso» rivolto in alto), si estende in genere dalla base del cranio sino all'estremità caudale. È dal tessuto che avvolge la corda dorsale o *tessuto pericordale* che origina, attraverso modificazioni molto complesse, la definitiva c. v.

La corda dorsale presenta caratteri diversi a seconda degli animali presi in considerazione. Tra i Vertebrati o Cranioti, nei Ciclostomi essa rappresenta lo scheletro assile, mentre il tessuto pericordale permane membranoso. Negli Elasmobranchi dal tessuto pericordale originano anelli che dapprima fibrocartilaginei successivamente calcificano, strozzando più o meno completamente la corda dorsale. Nei Dipnoi e nei Teleostomi, che come i Ciclostomi e gli Elasmobranchi appartengono ai Pesci, la corda dorsale risulta rivestita da lamine ossificate provviste di processi spinosi. Tra gli Anfibi, negli Urodeli, la corda dorsale risulta compresa in una serie di anelli cartilaginei che la segmentano, per cui tra vertebra e vertebra si formano successivamente delle cartilagini intervertebrali, anulari. Nei Rettili la corda dorsale e la c. v. presentano particolari atteggiamenti che vanno dalla persistenza della prima sotto forma di rigonfiamenti intervertebrali, alla sua totale scomparsa e sostituzione con i dischi intervertebrali.

Negli Uccelli, la corda dorsale a sviluppo ultimato scompare completamente, ma le vertebre presentano al centro un orificio, vestigia del passaggio della primitiva struttura cordale. Completamente ossificate, esse sono collegate tra loro mediante un apparato articolare e da dischi intervertebrali fibrocartilaginei incompleti come nei Rettili.

Tra i Mammiferi, nell'Uomo, l'evoluzione della primitiva corda dorsale e della susseguente c. v. raggiunge la massima espressione per le sue implicazioni funzionali collegate alla stazione eretta e all'intensa attività locomotoria alla quale la c. v. partecipa in maniera determinante.

Nell'embrione umano di ca. 17 giorni, ai lati della primitiva notocorda, il mesoderma, che rappresenta il foglietto interposto tra ecto- ed endoderma, comincia a proliferare costituendo il cosiddetto *mesoderma parassiale* che, frammentato in masserelle, forma i cosiddetti *somiti*. Alla fine del 1° mese questi si differenziano in una porzione laterale o *dermomiotomo* e in una porzione mediale o *sclerotomo*: dal primo successivamente si differenzierà all'interno il *miotomo* o primitivo abbozzo muscolare, e all'esterno il *dermatoma* che darà origine al derma e al sottocute. Lo sclerotomo migrando verso le aree assiali circonda la corda dorsale di una densa colonna mesenchimale, longitudinale. Ne risulta una disposizione cosiddetta segmentaria in quanto ogni somite sovrapposto all'altro viene a costituire una sorta di segmento ben individualizzato. Tra ogni segmento si insinuano un'arteria e un nervo che avendo la stessa disposizione dei somiti vengono detti *arterie e nervi segmentari*.

Durante l'ulteriore sviluppo la porzione inferiore di ogni somite si salda con la porzione superiore del somite sottostante inglobando al centro la corda dorsale primitiva che risulterà pertanto, essa stessa, segmentata. Si formano quindi nuove entità morfologiche costituite da metà del somite soprastante e metà del somite sottostante e che successivamente, trasformate in cartilagini, formeranno gli abbozzi condrali delle vertebre. Tra ogni vertebra primitiva il tessuto mesenchimale prolifera e si trasforma in fibrocartilagine che avrà situazione intervertebrale. Esso conterrà nella sua compagine un segmento di corda dorsale, il definitivo *nucleo polposo*, avvolto da una struttura prettamente fibrocartilaginea, l'*anello fibroso*.

Ogni vertebra si ossifica mediante tre *nuclei di ossificazione primitivi* ai quali ne seguono altri *complementari*. Tra i primi si distingue un nucleo mediano che compare al centro del corpo delle vertebre seguito da due nuclei laterali a livello dei processi articolari. La comparsa dei nuclei primitivi avviene ca. alla fine del 2° mese embrionale; quelli secondari, che in numero di 5 interessano l'apice del processo spinoso, l'apice e il corpo di ciascun processo trasverso, compaiono verso il 14°-16° anno di vita. La fusione dei nuclei primitivi si attua fra il 2° e il 4° anno, quella tra i nuclei secondari tra i 18 e 25 anni.

Generalità di morfologia

La c. v. definitiva è costituita, come si è detto, dalla sovrapposizione di singoli elementi, le *vertebre*, che in numero di 32-34 si estendono dall'atlante all'apice del coccige. Vista nel suo insieme presenta una faccia *anteriore* (costituita dalle serie dei corpi vertebrali, con le fibrocartilagini interposte, le quali mancano nella regione sacrococcigea), una faccia *dorsale* o *posteriore* (con la serie dei processi spinosi delle vertebre, che costituiscono la cresta vertebrale, da ciascun lato della quale decorre la doccia vertebrale) e due facce *laterali* (con gli apici delle apofisi trasverse, la faccia laterale dei corpi vertebrali, i peduncoli e, tra questi, la serie dei fori di coniugazione).

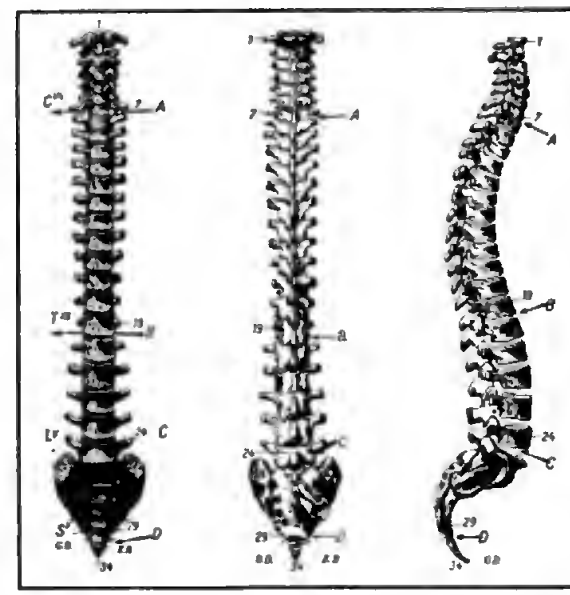


Fig. 1. C. v. vista anteriormente (*a sinistra*), posteriormente (*al centro*) e lateralmente (*a destra*). A) Limite fra le regioni cervicale e dorsale. B) Limite fra le regioni dorsale e lombare. C) Limite fra le regioni lombare e sacrale. D) Limite fra le regioni sacrale e coccigea. Le cifre 1, 7, 19, 24, 29 e 34 indicano il numero d'ordine delle vertebre andando dall'alto verso il basso. (*Da L. Testut e O. Jacob*).

Digitized by Google

La c. v. è divisibile in 4 segmenti: il *cervicale* formato da 7 vertebre, il *dorsale* o *toracico* formato da 12 vertebre, il *lombare* da 5, il *sacrale* da 5 e il *caccigea* da 2 o 4. I primi tre segmenti costituiscono il tratto mobile della c. v. essendo le 5 vertebre sacrali e le 2 o 4 coccigee saldate tra loro (fig. 1).

La *lunghezza* dell'intera c. v. è di ca. 75 cm, di cui 13-14 spettano al segmento cervicale, 27-29 a quello dorsale o toracico, 17-18 al lombare, 12-15 al sacrococcigeo. Nella donna la lunghezza media della c. v. è di ca. 60-65 cm. La *larghezza* varia da 5 cm, a livello della I cervicale o atlante, a 10-12 cm a livello del sacro.

Pur essendo verticale la c. v. non è rettilinea e presenta nell'uomo, come in tutti gli altri mammiferi, una serie di curve anteroposteriori e altre laterali (fig. 2). Nell'uomo le curve anteroposteriori sono 4; viste dorsalmente in senso craniocaudale si presentano in forma concava nel segmento cervicale, convessa in quello dorsale, concava in quello lombare e convessa in quello sacrale. Le concavità dorsali sono dette *lordosi* (cervicale e lombare), le convessità dorsali sono dette *cifosi* (dorsale e sacrale). Questa caratteristica alternanza di concavità e convessità ha per effetto di aumentare la complessiva resistenza elastica della c. v.

Alle curve sagittali si associano altre curve laterali o *scoliosi* che, sebbene meno accentuate delle precedenti, sono presenti in quasi tutti gli individui. Esse si estrinsecano in una curva cervicale a convessità sinistra (da C_{III} a D_{III}), in una dorsale che è la più costante e presenta la convessità a destra (da D_{IV} a D_{VIII}), in una lombare a convessità sinistra (da L_I a L_V). Tra le curve laterali quella dorsale a convessità destra pare sia dovuta a fenomeni di destrismo cioè all'uso prevalente dell'arto superiore destro.

Le anomalie di numero delle vertebre nella costituzione della c. v. sono molto numerose per cui oltre al numero può essere influenzato anche il decorso delle curvature. Tali anomalie possono essere per eccesso o per difetto, compensate e non compensate nel senso che, se lo sono, l'anomalia non è dovuta alla comparsa di una vertebra soprannumeraria, bensì al fatto che la prima o l'ultima vertebra di un segmento presenta le caratteristiche del segmento rispettivamente sopra- o sottostante. In tal caso si parla di *assimilazione*: cioè una vertebra è assimilata morfologicamente a quelle del segmento vicino.

Quando l'anomalia non è compensata il numero totale delle vertebre necessariamente aumenta o diminuisce. V. anche: VERTEBRA.

Il *sacro*, osso impari e mediano, è posto nelle aree dorsali del bacino tra le due ossa dell'anca; precede il coccige e segue il segmento lombare della c. v. col quale forma un angolo che sporge anteriormente, indicato col nome di *promontorio*. Il sacro presenta due facce, *pelvico* e *dorsale*, una *base*, un'*apice* e due *parti laterali* (fig. 3).

La faccia pelvica, concava, presenta una serie di *linee trasversoli*, residuo della sinostosi tra le 5 vertebre sacrali. All'estremità di ognuna di queste linee si nota un *fora sacrale pelvica*: in numero di 4, ognuno di questi dà passaggio ai rami anteriori dei nervi sacrali. La faccia dorsale del sacro, convessa, presenta la *cresta sacrale medio*, esito della fusione dei processi spinosi. Da ciascun lato e in senso mediolaterale si notano: la *doccia sacrale*, continuazione delle docce vertebrali lombari, estesa longitudinalmente; una serie di 5 tubercoli che formano la *cresta sacrale intermedia*; una serie di fori, in numero di 4, i *fori sacrali dorsali* per i rami omologhi dei nervi spinali; una seconda serie di 5 tubercoli identificabili con i processi trasversi e che formano da ciascun lato la *cresta sacrale laterale*. Le parti laterali presentano la *faccetta auricolare del sacro* e la *fossa cribrosa del sacro*. La base volta in alto

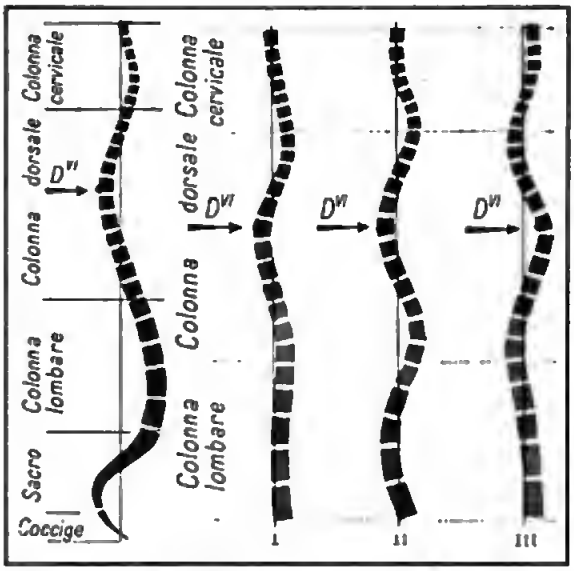


Fig. 2. Schemi illustranti le curve anteroposteriori e laterali della c. v. *A sinistra*: le 4 curve anteroposteriori. *A destra*: curve laterali o scoliosi; I) tipo usuale; II) tipo a cinque curve; III) tipo usuale invertito; D^{VI}) corpo della sesta vertebra dorsale. (*Da Testut e Jacob*).

presenta ai lati una superficie triangolare denominata *ala del sacro* e due rilevatezze verticali o *processi articolari superiori*. L'apice volto in basso si articola con il coccige e presenta ai lati due piccole sporgenze, i *corni del sacro*. Il sacro è percorso dal *canale sacrale* ove è accolta la

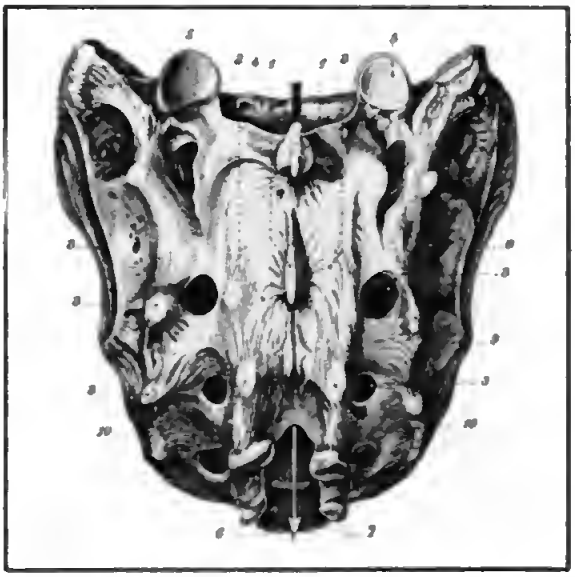


Fig. 3. Osso sacro visto posteriormente. 1) Processi spinosi delle vertebre sacrali, fra loro fusi (cresta sacrale media); 2) docce sacrali; 3) fori sacrali dorsali; 4) orifizio superiore del canale sacrale; 5) processi articolari superiori (della prima vertebra sacrale); 6) apice del sacro con la sua faccetta articolare per il coccige; 7) corna del sacro; 8) faccette auricolari; 9) creste sacrali laterali; 10) creste sacrali intermedie. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

Digitized by Google

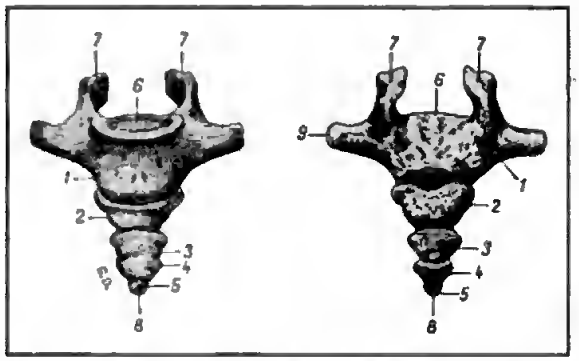


Fig. 4. Coccige. *A sinistra*, faccia pelvica; *a destra*, faccia dorsale. 1, 2, 3, 4 e 5) Primo, secondo, etc., pezzo del coccige (vertebre coccigee); 6) base del coccige con la faccetta articolare per il sacro; 7) corna del coccige; 8) apice del coccige; 9) angoli laterali del coccige. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

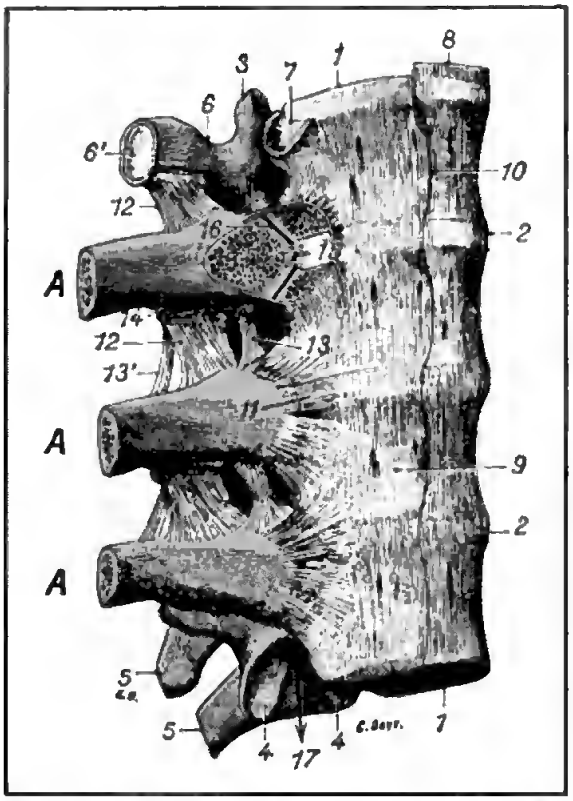


Fig. 5. Articolazioni dei corpi vertebrali fra di loro ed articolazioni delle coste con la c. v., viste dall'avanti e un po' lateralmente. A) Coste; 1) corpo delle vertebre; 2) dischi intervertebrali; 3) processi articolari superiori; 4) processi articolari inferiori; 5) processi spinosi; 6) processi trasversi, con 6') faccetta per la tuberosità costale; 7) semifaccetta per la testa della costa; 8) legamento longitudinale anteriore (porzione media); 9) idem (porzione laterale); 10) fessura che separa le due porzioni di detto legamento; 11) legamento anteriore o raggiato dell'articolazione costovertebrale; 12) legamento costotrasversario superiore con 13, 13') due fascetti accessori, mediale e laterale; 14) legamento costotrasversario inferiore; 15) legamento intrarticolare della testa della costa; 16) sinoviali dell'articolazione della testa della costa; 17) canale vertebrale. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

cauda equina, formata dai nervi sacrali, che si apre all'apice con lo *lato sacrococcigeo*. Il sacro inizia la sua ossificazione al V mese fetale e il processo di fusione reciproca tra i vari segmenti s'inizia al 14°-15° anno per completarsi verso il 25° anno. Nel complesso il sacro ossifica completamente per l'attività di ca. 40 nuclei di ossificazione: 8 per ogni vertebra dalla I alla III, 6 per la IV e V e 4 per le parti laterali del sacro.

Il *coccige*, rudimento della coda dei mammiferi, segue al sacro ed è costituito da 2 o 4 vestigia di vertebre. A forma di piramide triangolare, presenta due facce, *pelvica* e *dorsale*, percorse da *linee trasversali* residue della saldatura delle singole vertebre, una *base* con 2 processi articolari o *corni vertebrali del coccige* e 2 processi arrotondati o *angoli del coccige*; l'*apice* è formato da un piccolo tubercolo osseo (fig. 4). L'ossificazione del coccige s'inizia dopo la nascita e si completa al 30° anno ca.

Articolazioni della colonna vertebrale

Nella costituzione della c. v. le singole vertebre sono tra loro congiunte mediante articolazioni *intrinseche*, mentre articolazioni *estrinseche* collegano la c. v. al cranio, alle coste e alle ossa iliache.

Articolazioni intrinseche

Si attuano tra i corpi vertebrali e tra i processi articolari mediante diartrosi semplici (artrodie con possibilità di movimento per scivolamento ed anfiartrosi).

Nelle *articolazioni tra i corpi vertebrali* le superfici articolari sono rappresentate dalle facce superiori e inferiori di ciascun corpo vertebrale. Allo stato secco le superfici articolari presentano un margine anulare di osso compatto e al centro un'area depressa e cribrata. Questa è occupata, allo stato fresco, da uno strato di cartilagine ialina che la livella. I mezzi di unione di questa articolazione sono rappresentati dal *legamento longitudinale anteriore*, dal *legamento longitudinale posteriore* e dai *dischi intervertebrali* (figg. 5, 6 e 7).

Il *legamento longitudinale anteriore* forma un lungo nastro adeso alla faccia anteriore della c. v. ed è esteso dal corpo dell'epistrofeo alla parte superiore del sacro. Questo legamento presenta variazioni regionali in quanto, meno esteso nel collo e ai lombi, è più ampio nel torace e sul sacro. Il *legamento longitudinale posteriore* si estrinseca nel canale vertebrale lungo la faccia posteriore dei corpi vertebrali. Nastriforme, è adeso, come il precedente, ai dischi intervertebrali e si estende a festone dall'occipitale al sacro.

Tra i corpi vertebrali si interpongono i *dischi intervertebrali* nella costituzione di tipiche anfiartrosi. I dischi, presenti soltanto nel tratto mobile della c. v., hanno un'altezza media di 3,5 mm nel segmento cervicale, di 5 mm in quello toracico o dorsale e di 9 mm in quello lombare. Il disco interposto tra la V vertebra lombare e la I sacrale, l'ultimo della serie, è anteriormente più spesso del doppio nel confronto delle aree posteriori, per cui esso concorre a determinare quella procidenza tra L_V ed S_I conosciuta col nome di *promontorio*. Questa formazione è di particolare importanza quale punto di repere nella pelvimetria umana e per la progressione della parte fetale presentata nelle fasi del parto.

I dischi intervertebrali sono costituiti da un perimetro fibrocartilagineo (*anello fibroso*) e da un nucleo centrale (*nucleo polposo*), vestigia della primitiva corda dorsale o notocorda (fig. 8).

Il nucleo polposo costituito dai residui del tessuto cordale primitivo va man mano disidratandosi col procedere dell'età subendo una trasformazione fibrosa specie dopo

Digitized by Google

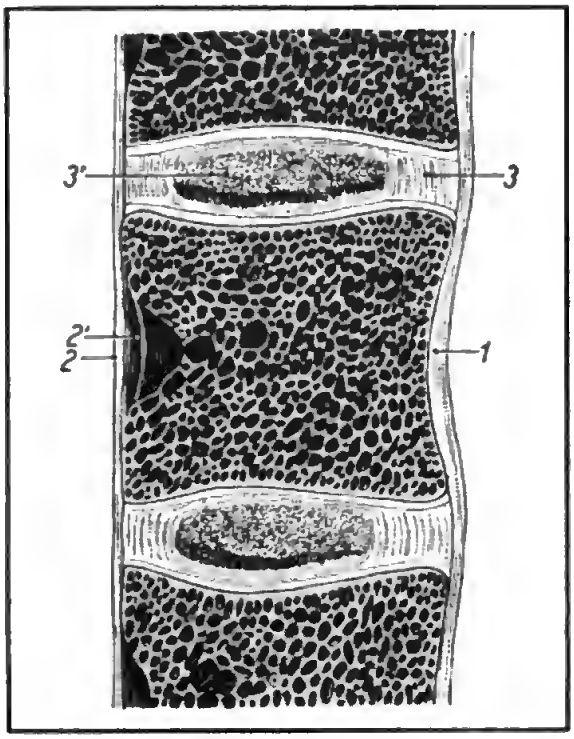


Fig. 6. Sezione sagittale della c. v. per illustrare le articolazioni tra i corpi vertebrali (colonna lombare). 1) Legamento longitudinale anteriore; 2) legamento longitudinale posteriore; 2') punto ove questo legamento si distacca dal corpo vertebrale; 3) parte periferica del disco intervertebrale; 3') nucleo polposo. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

i 40 anni. L'anello fibroso consta di lamine che concentricamente avvolgono il nucleo polposo.

Oltre ai predetti legamenti che fissano tra loro le superfici articolari dei corpi vertebrali, altri ve ne sono che rinserrano le articolazioni dei processi articolari tra loro. Queste artrodie permettono solo lievi movimenti di scorrimento essendo le superfici articolari pianeggianti o quasi. Oltre alla capsula fibrosa i mezzi di unione sono rappresentati dal rispettivo *legamento giallo* (fig. 9) il quale nella sua successione costituisce più propriamente l'apparato legamentoso interposto tra le lamine vertebrali. Infatti ciascuna lamina è collegata alla contigua da due legamenti, uno destro e uno sinistro, rettangolari, a costituzione prevalentemente elastica. Anche i processi spinosi sono tra loro collegati da una serie di *legomenti interspinosi* e da un *legomento sopraspinoso* inserito sul loro apice (fig. 10). I primi sono setti fibrosi che riempiono gli spazi compresi tra due processi, mentre il secondo può essere descritto come un lungo cordone fibroso che s'inizia a livello della parte squamosa dell'osso occipitale sotto forma di una lamina triangolare molto resistente e che in quest'area prende il nome di *legomento cervicale posteriore* o *legamento nucale* (fig. 11). Relativamente poco esteso nell'uomo, esso è particolarmente resistente negli animali in quanto, a stazione quadrupedale, rappresenta il sostegno della testa.

Oltre ai processi spinosi anche quelli trasversi sono collegati da una serie di *legomenti intertrasversari*, laminari o cordoniformi, più sviluppati nel tratto lombare.

A completamento dell'apparato articolare intrinseco vanno considerate le articolazioni proprie del sacro e l'articolazione tra la I e la II vertebra cervicale.

Nell'*articolozione sacrovertebrole* le superfici articolari sono rappresentate: 1) dalla base del sacro e dalla V vertebra lombare, mentre l'apparato legamentoso è costituito dal disco intervertebrale interposto e dai due legamenti longitudinali anteriore e posteriore; 2) dalle articolazioni dei processi articolari inferiori della V vertebra lombare

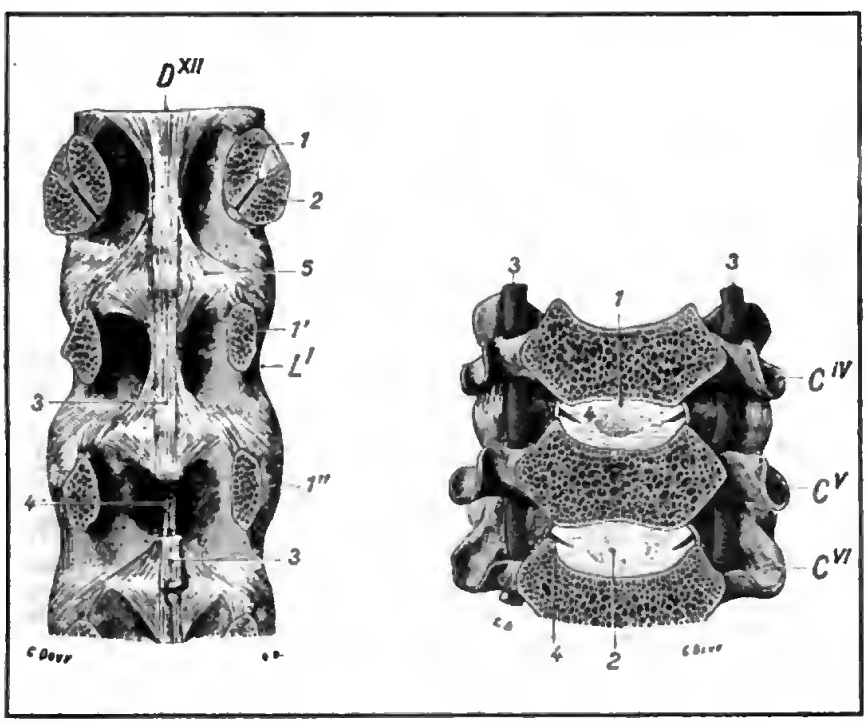


Fig. 7. *A sinistra:* articolazioni dei corpi vertebrali, viste posteriormente: legamento longitudinale posteriore. Le vertebre sono state tagliate a livello dei loro peduncoli ed il segmento posteriore della sezione è stato tolto. Dxn) Dodicesima vertebra dorsale; L1) prima vertebra lombare; 1, 1', 1'') peduncoli delle vertebre; 2) dodicesima costa; 3) legamento longitudinale posteriore; 4) fascio profondo di questo legamento; 5) disco intervertebrale. *A destra:* sezione frontale della colonna cervicale, condotta un po' al davanti delle arterie vertebrali per dimostrare le articolazioni uncovertebrali. Civ, Cv, Cvi) Quarta, quinta e sesta vertebra cervicale; 1, 2) porzione periferica e porzione centrale dei dischi intervertebrali; 3) arterie vertebrali; 4) articolazioni uncovertebrali, aperte dalla sezione. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

Digitized by Google

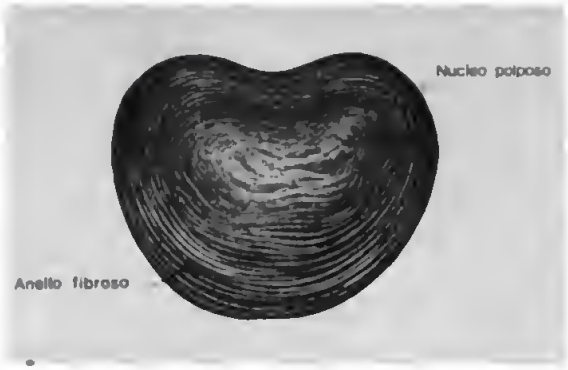


Fig. 8. Veduta della superficie di un disco intervertebrale (segmento lombare). (*Da Sobotta e Becher, Atlante di anatomia descrittiva dell'uomo*).

con gli omologhi della I vertebra sacrale. Oltre ai citati legamenti il sacro è collegato alla V vertebra lombare dai rispettivi legamento giallo, legamento interspinoso e legamento sopraspinoso. Parimenti, il sacro è collegato al coccige attraverso l'*articolazione sacrococcigea* che comprende un rudimento di disco intervertebrale, un *legamento sacrococcigeo anteriore* e un *legamento sacrococcigeo posteriore*, bifido convergente a « V ». In più vi sono i *legamenti sacrococcigei laterali*, 3 per lato (mediale, medio e laterale).

Tra le più importanti articolazioni intrinseche della c. v. si annovera quella che interviene tra la I e la II vertebra cervicale. Questa articolazione è scomponibile in un'*articolazione atlantoassiale laterale*, tra i rispettivi processi articolari delle due vertebre, e in un'*articolazione atlantoassiale mediana*, tra l'atlante e il processo odontoideo dell'asse o epistrofeo.

L'*articolazione atlantoassiale laterale* corrisponde, come nelle altre vertebre, all'articolazione tra i processi articolari ed è quindi un'artrodia. Essa presenta lateralmente

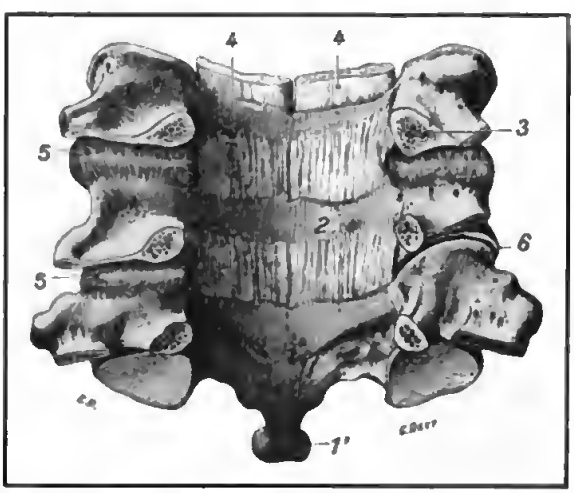


Fig. 9. I legamenti gialli della regione cervicale visti dalla faccia anteriore. 1) Settima vertebra cervicale, con 1') processo spinoso; 2) lamine vertebrali; 3) peduncoli; 4) legamenti gialli; 5) sinoviali delle articolazioni dei processi articolari iniettate con sego; 6) un'articolazione aperta. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

una faccetta articolare rispettivamente per le due vertebre, rivestita da cartilagine articolare. L'articolazione è racchiusa da una capsula rinforzata dai *legamenti atlantoassiali laterali* a forma di membrana e dai *legamenti atlantoassiali anteriori* e *posteriori*.

L'*articolazione atlantoassiale mediana* presenta quali superfici articolari il dente dell'asse o epistrofeo ed un anello osteofibroso da parte dell'atlante, costituito dall'arco anteriore dell'atlante, dalla sua fossetta del dente e dal *legamento trasverso* (parte del *legamento crociforme*) che, inserito alle masse laterali dell'atlante, fissa il dente dell'asse nella sua fovea.

Articolazioni estrinseche

Le articolazioni di cui si è trattato sino ad ora sono da considerare intrinseche alla c. v. e proprie ai vari segmenti ossei che la costituiscono. Altre ve ne sono per altro che la collegano ai segmenti ossei che non le appartengono, quali l'osso occipitale e le coste. Queste articolazioni sono indicate come estrinseche.

L'articolazione della c. v. con l'occipitale si attua con l'atlante e con l'asse o epistrofeo, rispettivamente nelle *articolazioni atlantoccipitale* e *atlantoassiale* e *occipitoepistrofica*.

L'*articolazione atlantoccipitale* presenta quali superfici articolari i due condili dell'occipitale e due faccette articolari a livello delle masse laterali dell'atlante. L'apparato legamentoso di questa articolazione a condilo è rappresentato, oltre che dalla capsula articolare, da alcuni fasci fibrosi formanti i *legamenti occipitoatlantoidei laterali*, nonché da due formazioni membranose resistenti: le *membrane atlantoccipitale anteriore* e *posteriore*.

L'*articolazione occipitoassiale* od *occipitoepistrofica* non presenta superfici articolari essendo un'articolazione a distanza.

I legamenti propri a questa articolazione sono il *legamento occipitoassiale mediano*, teso dal margine anteriore del forame occipitale al corpo dell'asse o epistrofeo; i *legamenti occipitoassiali laterali*, tesi, da ciascun lato, dal margine laterale del forame occipitale al corpo dell'asse.

Oltre a questi tre legamenti (il mediano e i due laterali) che costituiscono la cosiddetta *membrana tettoria*, si annoverano: il *legamento occipitodontoideo medio*, teso dal margine anteriore del forame occipitale all'apice del dente dell'asse (o *legamento sospensore del dente*); i *legamenti occipitodontoidei laterali*, detti anche *legamenti alari del dente*, tesi dai condili dell'occipitale al dente dell'asse.

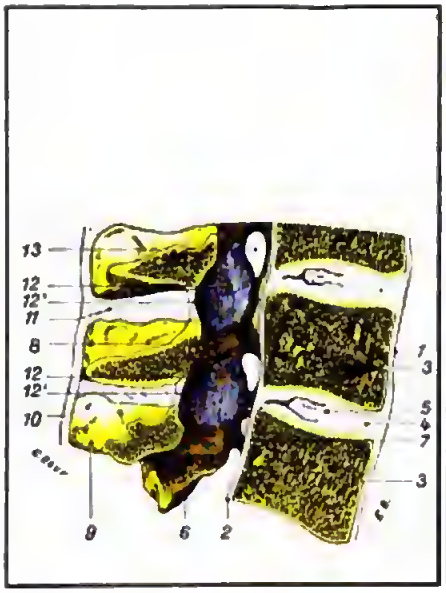
Il *legamento trasverso* proprio all'articolazione atlantoassiale mediana emana in alto e in basso due propaggini fibrose: l'inferiore o *legamento trasversoassiale*, il superiore o *legamento trasversoccipitale*. Nell'insieme si costituisce il cosiddetto *legamento crociforme*.

La c. v. si articola anche con le dodici paia di coste: *articolazioni costovertebrali*, distinguibili in costovertebrale propriamente detta e costotrasversaria.

L'*articolazione costovertebrale propriamente detta* si attua fra la testa delle coste (due faccette articolari piane, superiore e inferiore) e due faccette vertebrali, una sul corpo della vertebra soprastante e una su quella sottostante. L'articolazione è provvista di una capsula articolare rinforzata da due legamenti, pari: i *legamenti costovertebrali anteriore* o *raggiato* e *posteriore*. Fanno eccezione tra queste doppie artrodie le articolazioni con la I-XI e XII costa in quanto queste si articolano con la sola vertebra corrispondente e quindi mediante una sola faccetta.

Le *articolazioni costotrasversarie* collegano il tubercolo costale al processo trasverso della vertebra corrispondente attuando piccole enartrosi rinforzate da legamenti.

Digitized by Google



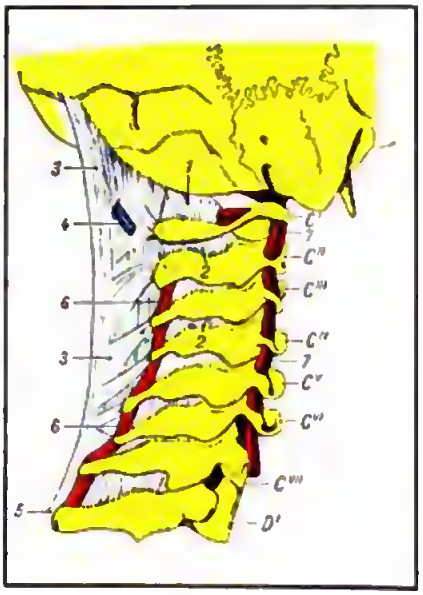


Fig. 10. Sezione sagittale di due vertebre lombari a destra della linea mediana (segmento sinistro della sezione). 1) Legamento longitudinale anteriore; 2) legamento longitudinale posteriore; 3) corpi vertebrali; 4) dischi intervertebrali con 5) loro parte centrale; 6) processo articolare inferiore; 7) peduncolo; 8) lamina; 9) processo spinoso; 10 e 11) legamenti sopraspinoso e interspinoso; 12) legamenti gialli del lato sinistro, con 12') sezione dei corrispondenti del lato destro; 13) forame intervertebrale.
Fig. 11. Il legamento nucale, visto dalla faccia laterale destra. C_I, C_{II}, etc. le sette vertebre cervicali; D_I) prima vertebra dorsale; 1) membrana occipito-atlantoidea posteriore; 2) legamenti interspinosi; 3) legamento nucale; 4) una grossa vena che attraversa questo legamento; 5) legamento sopraspinoso; 6) muscoli sopraspinosi; 7) arteria vertebrale. (*Da L. Testut e A. Latarjet*).

Movimenti della colonna vertebrale

I movimenti fondamentali della c. v. sono di *flessione* e di *estensione* (flessione ventrale e dorsale) e si attuano sul piano sagittale mediano; di *laterolità*, e si estrinsecano su di un piano frontale, e di *rotazione*, e si attuano intorno all'asse longitudinale della stessa colonna. Tutti questi movimenti sono possibili in quanto si possono compiere singolarmente tra i corpi vertebrali.

I *movimenti di estensione e di flessione* comportano la possibilità della c. v. di piegarsi, partendo da una posizione di riposo, in avanti (flessione o flessione ventrale) e indietro (estensione o flessione dorsale) quale somma dei movimenti che intervengono tra i singoli corpi vertebrali con asse corrispondente ai processi articolari inferiori.

Nella *flessione ventrale* i processi spinosi si allontanano fra loro e i dischi vengono compressi « in proporzione differente a seconda della distanza delle loro parti dal centro di rotazione » (Ciardi-Dupré).

Nella flessione dorsale si attuano le condizioni opposte.

Per quanto concerne l'ampiezza delle escursioni, la flessione ventrale è limitata dalla tensione dei legamenti dell'arco ventrale; la flessione dorsale è invece limitata dalle faccette dei processi articolari vertebrali, il che spiega come la flessione ventrale sia più ampia della dorsale nel rapporto da 3 a 1 (Ciardi-Dupré).

In più, durante il primo movimento si hanno scomparsa della lordosi lombare e tendenza alla rettificazione di tale segmento, accentuazione della cifosi dorsale, scomparsa della lordosi cervicale. Ne consegue che nella flessione ventrale la c. v. acquista disposizione d'assieme caratterizzata da un'unica curvatura anteriore o ventrale.

Per contro, nella flessione dorsale si hanno un'accentuazione della lordosi lombare, la scomparsa della cifosi dorsale e un'accentuazione della lordosi cervicale. Ne consegue che in questo movimento la c. v. presenta un tratto intermedio rettilineo e alle due estremità due curvature rivolte dorsalmente (Mollier).

Il *movimento di inclinazione laterale* si attua principalmente nel segmento lombare e successivamente in quello cervicale; limitata è invece la compartecipazione del segmento dorsale. L'asse di questo movimento passa per il canale vertebrale.

Il *movimento di rotazione* si può verificare da entrambi i lati, ma è molto ridotto se considerato tra vertebra e vertebra; esso per altro si rende sempre più ampio man mano che si salga verso i segmenti craniali. Infatti, la testa può compiere un'escursione rotatoria di 180° (90° a destra e 90° a sinistra), di 80-110° il segmento dorsale e di 70-90° quello cervicale (Mollier).

Il corredo muscolare che mobilita la c. v. è rappresentato essenzialmente da gruppi muscolari i quali estrinsecano la loro azione nell'attuazione dei movimenti qui sopra indicati e propri alla c. v.

In senso craniocaudale, tra i muscoli del collo, gli scaleni (anteriore, medio e posteriore) inclinano la c. v. omolateralmente; se si contraggono da entrambi i lati applicano con forza ciascuna vertebra cervicale alla sottostante aumentando la resistenza del segmento cervicale (come nel portare pesi sul capo).

Tra i muscoli prevertebrali applicati contro la faccia anteriore della c. v., i muscoli lungo della testa e il muscolo lungo del collo flettono il capo sulla c. v. e le prime vertebre cervicali sulle sottostanti.

Tra i muscoli del dorso, il trapezio e il latissimo del dorso entrano in azione nell'atto dell'arrampicamento; l'elevatore della scapola può inclinare il segmento cervicale omolateralmente.

Tra i muscoli della nuca, lo splenio estende, inclina lateralmente e ruota omolateralmente la testa e il segmento cervicale della c. v.; il lunghissimo del collo estende la c. v. inclinandola lateralmente se si contrae da un sol lato. I muscoli spinali, sacrospinali, ileocostali, lunghissimo del dorso, spinale e trasverso spinale sono riuniti in un'unica entità contrattile definita muscolo estensore della c. v., in quanto flettono posteriormente la colonna stessa o la raddrizzano se era flessa ventralmente. Il muscolo estensore della c. v., o *erector spinae*, rappresenta il complesso muscolare tipico della stazione eretta. Di questo complesso fanno parte anche i muscoli rotatori inseriti da un processo trasverso di una vertebra alla lamina e al processo spinoso della vertebra soprastante. Anche i muscoli intervertebrali sono flessori omolaterali della c. v., mentre gli interspinosi sono estensori della stessa.

Digitized by Google

La c. v., rappresentando il componente più significativo dello scheletro assile del nostro corpo, risulta particolarmente interessata, sia nella stazione eretta sia soprattutto durante la locomozione in concomitanza con lo scheletro del bacino, all'orientamento del quale spesso si adegua o si oppone, nella ricerca dell'equilibrio statico.

V. anche: BIOMECCANICA (II, 2339); LOCOMOTORE APPARATO; LOCOMOZIONE.

Bibliografia

Adams F. H., *J. Pediat.*, 1966, **68**, 12.
Benninghoff A., Goerttler K., *Lehrbuch der Anatomie des Menschen*, 1964, Urban & Schwarzenberg, München.
Didio L. J. A., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, **93**.
Didio L. J. A., *Anat. Anz.*, 1967, **120**.
Franceschini M., *Biol. Lat.*, 1966, **19**, 1.
Frazer E., *Anatomy of the Human Skeleton*, 1958, Churchill, London.
Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, 1971, Vallardi, Milano.
Langman J., *Embriologia medica: embriologia generale e umana, organogenesi e teratogenesi*, 1972, Piccin, Padova.
Peacock A., *J. Anat.*, 1951, **85**, 260.
Sensening E. C., *Contr. Embryol.*, 1949, **33**, 21.
Trotter M., Peterson R. R., *Osteology*, 1966, McGraw-Hill, New York.

MARIO P. FRANCESCHINI

SEMEIOTICA

Per poter praticare un esame corretto della c. v. occorre ricordare le particolarità anatomiche della regione, in rapporto all'età e alla posizione eretta, prona o supina del soggetto. L'anamnesi deve precedere qualsiasi esame. S'incomincia con l'esaminare il soggetto in piedi, nella posizione di attenti, facendogli poi curvare fortemente il tronco in avanti. Con la matita dermografica si segna una linea che congiunga le apofisi spinose, in modo da stabilire se esistano deviazioni laterali. La VI cervicale è prominente, la VII lo è ancora di più; in soggetti normali si può avere uno sviluppo notevole di tali apofisi, nonché la presenza di una borsa di scorrimento, senza che nulla vi sia di patologico. Le vertebre dorsali, nei soggetti magri, sono facilmente rilevabili, mentre nei grassi e nei muscolosi non si riesce a numerarle che con grande difficoltà. Le vertebre lombari si palpano facilmente, ad eccezione della V.

Come punti di repere è opportuno ricordare che la linea d'unione tra gli angoli interni delle spine scapolari tocca l'apofisi spinosa della III dorsale, mentre la linea che unisce gli angoli inferiori delle scapole tocca la VII. La linea di unione tra le due creste iliache passa sopra la IV lombare. La linea che unisce le due spine iliache posterosuperiori passa sulla I sacrale.

Per i rapporti intercorrenti fra midollo spinale e vertebre, è da ricordare quanto segue. Il midollo cervicale, che dà origine alle prime 4 paia di radici cervicali (da C_I a C_{IV}), corrisponde alle prime 3 vertebre cervicali. Il midollo brachiale (rigonfiamento brachiale), che dà origine a 5 radici (da C_{IV} a D_I), si estende dalla IV vertebra cervicale alla I vertebra dorsale. Il midollo toracico dorsale, che dà origine a 11 radici da (D_{II} a D_{XII}), corrisponde al tratto compreso fra II e IX vertebra toracica.

Il rigonfiamento lombare, da cui emanano le prime 4 radici lombari (da L_I a L_{IV}), corrisponde alla X, XI, XII vertebra dorsale. Il midollo sacrale, da cui si originano l'ultima radice lombare (L_V) e le prime 2 paia di radici sacrali (S_I, S_{II}), corrisponde al corpo della I vertebra lombare.

Il cono midollare, che è il tratto terminale del midollo, da cui si originano le ultime 3 paia di radici sacrali (S_I, S_{II}, S_{III}) e il nervo coccigeo, corrisponde alla II vertebra lombare.

Un esame clinico, usando la matita dermografica, è sufficiente per una diagnosi di ambulatorio; ma se si vuol conservare un documento di confronto per esami successivi e si vuole arrivare a stabilire una maggiore esattezza di rapporti, si deve ricorrere all'esame fotografico, eseguito con particolari accorgimenti, che consentono di mantenere sempre uguale la distanza fra macchina e soggetto.

Uno strumento eminentemente pratico è lo scoliosometro di Schultess, che non solo vale a dimostrare quale sia la linea delle apofisi spinose, ma indica anche le deformità del tronco, dovute alla torsione, a differenti livelli; consente di raffrontare gli schemi ottenuti nei diversi periodi della cura; indica la sede e l'ampiezza delle varie curve scoliotiche e cifotiche.

Altri strumentari sono stati costruiti per la misurazione delle curve vertebrali; nessuno di essi però può darci le varie alterazioni in un unico schema.

È sempre necessaria la fotografia nelle varie posizioni per documentare le eventuali variazioni dalla norma.

La *palpazione* consente di stabilire se vi siano apofisi prominenti, mobili o dolenti, se esista una curva ad angolo acuto, a gradino, oppure a largo raggio. Essa consente altresì di stabilire se il dolore abbia sede nell'apofisi o nei muscoli, sulla cute o in profondità; nei pazienti funzionali e nei simulatori il dolore viene accusato anche quando si pizzica la pelle.

La *percussione* vale a stabilire se il dolore sia lieve o intenso, se localizzato oppure trasmesso a territori vicini.

L'esame clinico in posizione eretta non è sufficiente; dopo aver controllato l'esecuzione di molti movimenti (cammino, salto, corsa) occorre mettere il paziente in decubito prono o supino. In posizione orizzontale, sul letto, si completa l'esame con la ricerca dei punti dolenti, di un eventuale gibbo, e si vede se la sindrome dolorosa sia anche a carico degli arti inferiori, dell'addome, e se i visceri siano compromessi.

L'esame va integrato con la misurazione delle distanze spinomalleolari per escludere eventuali accorciamenti di un arto capaci di creare una scoliosi statica.

La funzione del rachide si studia in posizione eretta, seduta e orizzontale. Si ricerca se vi sia limitazione funzionale o anchilosi della c. v., se le costole seguano i movimenti respiratori, o se questi siano ridotti o aboliti.

Si studia l'ampiezza del movimento facendo curvare il soggetto in avanti, indietro, di lato. La lordosi viene esaminata in rapporto allo stato delle anche.

I movimenti del passo, della corsa, del salto vengono osservati in rapporto alla motilità del rachide. Sono sufficienti piccole alterazioni della motilità e l'insorgenza di dolori a questa relativi per osservare profonde modificazioni della deambulazione.

L'*esame radiografico* è indispensabile per lo studio delle lesioni iniziali o localizzate. Occorrono radiografie perfette, in varie posizioni, ripetute a distanza di tempo, anche con l'ausilio di mezzi di contrasto.

Il radiogramma non solo mostra la presenza di focolai distruttivi, di fratture, di lussazioni, ma può anche dare ampi ragguagli sullo stato delle piccole articolazioni apofisarie e sulle variazioni della normale densità ossea (addensamento, decalcificazione, osteoporosi).

È necessario a volte che il radiogramma comprenda tutta la c. v. Si può affermare che la radiografia ha completamente mutato le idee sulla patologia vertebrale ed ha consentito enormi progressi nelle diagnosi e nel trattamento delle affezioni della colonna (v. anche: MIELOGRAFIA).

Bibliografia

Jonata J., *Anatomia dello scheletro fetale*, 1938, I ed., Cappelli, Bologna.
Schmorl G., Junghanns H., *Die Gesunde und Kranke Wirbelsäule im Röntgenbild.*, 1932, I ed., Thieme, Leipzig.

FRANCESCO OELITALA E GASPARE PERRICONE

Digitized by Google

PATOLOGIA

SOMMARIO

Malformazioni congenite (col. 613). - **Traumi** (col. 617): *Contusioni, distorsioni. - Fratture parziali apofisarie. - Fratture dei corpi vertebrali. - Lussazioni vertebrali.* - **Malattie dei dischi intervertebrali** (col. 631). - **Artriti acute d'origine infettiva** (col. 632). - **Artriti croniche d'origine infettiva** (col. 637). - **Malattia di Kümmel** (col. 637). - **Osteoporosi e osteomalacia vertebrali** (col. 638). - **Spondilite anchilosante** (col. 640). - **Artrosi vertebrale deformante** (col. 641). - **Osteoartropatie vertebrali varie** (col. 642). - **Tumori** (col. 645): *Tumori primitivi. - Tumori secondari. - Tumori della spazio epidurale.*

Malformazioni congenite

L'attenzione degli AA., in questi ultimi anni, è stata di nuovo richiamata dalle alterazioni congenite di sviluppo e di forma dei corpi vertebrali. Lindemann ha riscontrato tali anomalie in un terzo di tutte le cifosi degli adolescenti da lui esaminate, riconducendo l'insorgere delle deformità ad un'alterazione della notocorda; riconoscerle vuol dire praticare un trattamento precoce, che è il solo realmente efficace.

In uno schema che è rimasto classico, Putti, fin dal 1920, aveva diviso la vertebra in 6 parti e, a seconda della mancanza, della fusione, della suddivisione, dell'aumento di numero di una o più parti di essa, distingueva i vari tipi di malformazione. Da un punto di vista pratico è sufficiente distinguere i seguenti tipi: spina bifida, collo corto, costola cervicale, emivertebre (per mancanza o presenza di mezzo corpo vertebrale in sovrappiù), vertebre allargate (platispondilia), vertebre a turacciolo, vertebre a torre (turrispondilia), blocchi vertebrali; variazioni occipitoatlantoidee, la dorsalizzazione, la lombarizzazione, la sacralizzazione, la prespondilolistesi, la spondilolistesi.

La *sindrome di Klippel-Feil* (v. KLIPPEL-FEIL, SINDROME DI) è caratterizzata dalla mancanza di un vero collo; la testa s'inserisce direttamente sul torace e l'attaccatura dei capelli si trova all'altezza del margine superiore della scapola; la testa ora è diritta, ora deviata di lato. In alcuni casi si può avere qualche turba midollare. Il radiogramma del rachide cervicale mostra fusione delle singole vertebre, talché riesce impossibile individuare i singoli corpi vertebrali. Il danno è più estetico che funzionale.

Nella *sindrome di Bar*, oltre alle sinostosi vertebrali, interessanti tutto il rachide, si notano emispondili e schisi vertebrali.

L'*assimilazione dell'atlante*, molto rara, è caratterizzata dalla fusione più o meno completa dell'atlante con l'occipitale; può causare, quando è asimmetrica, un torcicollo (v.) osseo. Con l'accrescimento scheletrico si possono manifestare alterazioni neurologiche per compressione del dente dell'epistrofeo sul midollo spinale (sindrome di Arnold-Chiari).

La spina bifida occulta posteriore dell'atlante, l'ossificazione del legamento dell'atlante al di sopra del solco dell'arteria vertebrale, l'apofisi sopratrasversaria dell'atlante (Exner, Le Double) hanno solo il valore di reperti radiografici occasionali.

La comparsa di una vertebra occipitale, rarissima (Meckel), può determinare una ristrettezza del forame occipitale dando luogo a fenomeni di irritazione midollare.

Il *processo paracandiloideo* (apofisi accessoria della porzione laterale dell'occipitale) ha solo interesse radiografico; l'*oplasia della porzione basilare dell'occipitale* (finora noti solo 4 casi: Exner) conduce a morte perché la c. v. si affonda nella cavità cranica.

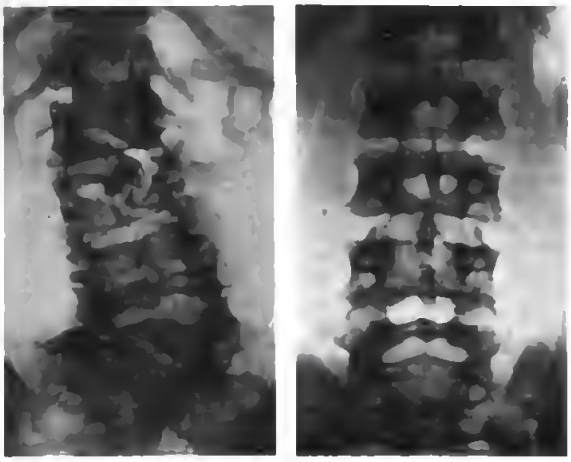


Fig. 12. *A sinistra*: dismorfismo lombare con schisi ed emivertebre. *A destra*: platispondilia lombare. (*Osservazione Perricone*).

La *mancato o non completo ossificazione dell'opofisi odantaide dell'epistrofeo* può portare a dislocazione per traumi di lieve intensità.

L'*ipertrofio dell'apofisi trasversa della VII cervicale* può essere cagione di disturbi che ricordano quelli della costola cervicale; questi sono dovuti anche alla presenza di una lacinia fibrosa, che va ad unire l'apofisi della VII a quella sottostante o alla I costola dorsale, e ad ipertrofia degli scaleni. Anche in questo caso la resezione o la sezione della fimbria rappresenta il trattamento più razionale.

Le *emivertebre*, sia che si tratti di aplasia, o di emivertebra soprannumeraria, sono causa di cifosi o di scoliosi, a meno che le vertebre sopra- e sottostanti non si compensino vicendevolmente (fig. 12, *a sinistra*).

Fig. 13. Turrispondilia di LII; da notare la differenza in altezza fra DXII e LII. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

Fig. 14. Quadro radiografico di costole cervicali. Si noti anche la dorsalizzazione di CVII. (*Osservazione Perricone*).

Non sono quasi mai allo stato puro, ma rappresentano un elemento di deformità complesse; si hanno alterazioni costali, assenza di archi, fusione di corpi.

La *platispondilia* (fig. 12, *a destra*), descritta per la prima volta da Putti, è così denominata perché in essa la c. v. si mostra allargata e ridotta di altezza; solo poche vertebre possono essere interessate, oppure tutta la colonna può presentarsi costituita di vertebre a forma di lenti biconcave.

La diagnosi differenziale con le forme acquisite è particolarmente difficile se solo poche vertebre sono interessate.

La *turrispondilia* è la deformità opposta; il corpo vertebrale è spesso 2 volte più alto mantenendo la sua morfologia oppure assumendo aspetto a turacciolo (fig. 13).

La *dorsalizzazione* di una vertebra cervicale si riconosce dalla presenza di una costola cervicale (fig. 14). Il corpo vertebrale può assumere allora tutte le caratteristiche somatiche delle vertebre dorsali, anche quando la costola ha caratteri rudimentali.

La *lombarizzazione* di una vertebra sacrale non ha alcuna importanza pratica e rappresenta solo una curiosità radiografica.

Per avere la certezza che si tratti di una vertebra sacrale e non di una lombare dorsalizzata, si debbono contare tutte le vertebre da quelle cervicali, fino al coccige.

La *sacralizzazione* della V lombare ha perduto quasi del tutto l'importanza che ingiustamente le era stata attribuita, quando si è potuto stabilire che la sindrome dolorosa aveva una causa differente dalla presunta compressione della radice sacrale. All'esame radiografico si presenta saldata, mediante le sue apofisi trasverse ipertrofiche, alle ali del sacro; residua un foro più o meno ampio e più o meno regolare. Una sola apofisi può essere saldata al sacro, mentre l'altra può essere di dimensioni normali, oppure può costituire una neoarticolazione col sacro. Si parla così di sacralizzazione monolaterale e bilaterale (fig. 15); è improprio parlare di tendenza alla sacralizzazione.

Un dismorfismo della V lombare può favorire la protrusione di un'ernia discale; la sacralizzazione della V lombare può accompagnarsi ad una sintomatologia da compressione da ernia discale.

La *sindrome di Bortolotti*, caratterizzata da dolori a cintura e irradiati lungo il territorio dello sciatico, e persino paresi o paralisi nel territorio di tale tronco nervoso, era stata segnalata in molti casi di sacralizzazione. Questa sindrome cadde però in oblio quando si conobbe a fondo la sindrome da compressione da ernia del disco (v.).

Non vi è infatti concordanza tra comparsa della sindrome ed entità anatomica della malformazione; l'asportazione dell'apofisi non toglie il dolore e infine a una sacralizzazione di un lato si vedeva corrispondere una sciatica del lato opposto.

Si cercò di spiegare tale fenomeno con una presunta artrite lombosacrale della neoarticolazione.

Si vide poi che, molto spesso, sacralizzazione ed ernia del disco sono associate e che solo asportando il disco erniato si può ottenere la guarigione. Non è improbabile che la sacralizzazione crei le condizioni favorevoli al manifestarsi dell'ernia discale.

V. anche: COSTOLA CERVICALE; SPINA BIFIDA; SPONDILOLISTESI E SPONDILOLISI.

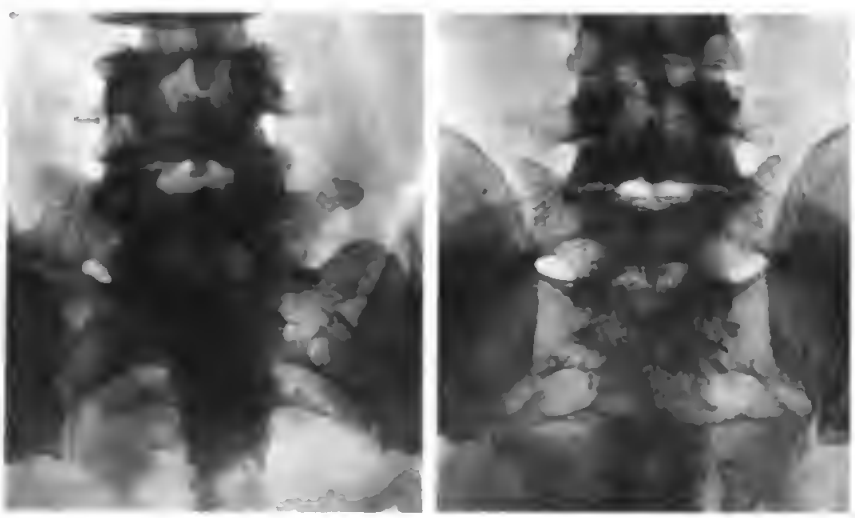


Fig. 15. *A sinistra*: sacralizzazione monolaterale destra della V vertebra lombare; si noti l'apofisi trasversa ipertrofica, con aspetto a «orecchio di elefante», che si articola con il sacro (neoarticolazione).
A destra: sacralizzazione bilaterale con fusione delle apofisi trasverse della V lombare con il sacro. (*Osservazione Delitala*).

Digitized by Google

Bibliografia

Exner G., in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattoto di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.
Guntz E., in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.
Hauber G., in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.
Le Double A. F., *Traité des variations de la colonne vertébrale de l'homme*, 1912, Vigot, Paris.
Lindemann K., in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.
Meckel G. F., in Brocher J. E. W., *Die occipito-cervicale Gegend*, 1955, Thieme, Stuttgart.
Weil S., in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.

Traumi

Contusioni, distorsioni

Una contusione del rachide è accompagnata in genere da emorragie sottocutanee, ecchimosi, dolore localizzato, impotenza funzionale.

I disturbi scompaiono rapidamente: se persistono vuol dire che esiste una lesione più grave e cioè una frattura dei corpi o delle apofisi.

La *distorsione* si manifesta soprattutto alla regione lombare, dove passa col nome di lombaggine postraumatica. Poiché sotto il nome di lombaggine rientrano le lesioni più disparate, si ammette la forma traumatica soltanto quando viene provata l'esistenza del traumatismo o, quanto meno, di un movimento compiuto sotto uno sforzo eccedente la norma (v. anche: LOMBAGGINE E LOMBALGIA).

Molte di queste manifestazioni (il cosiddetto colpo di frusta) non sono dovute né a strappo d'un legamento, né a rottura di fibre muscolari, né al reumatismo, ma rappresentano i primi segni di un'artrosi apofisaria o di un'*ernia del disco* (v.).

Se la lombaggine dura più di una settimana e se resiste alle solite cure antireumatiche si deve pensare ad una delle forme sopra citate. Così pure sono sospette le lombaggini recidivanti che possono essere il segno di un'artrosi deformante della c. v., di una sacroileite, di tumori, etc.

Fratture parziali apofisarie

Si può avere la frattura delle apofisi spinose o trasverse cervicali e lombari (fig. 17, *a sinistra*) con meccanismo di strappo, per una contrazione muscolare violenta. A livello cervicale la frattura di una o più apofisi trasverse si accompagna a volte ad una paralisi di plesso brachiale.

I segni che consentono di giungere alla diagnosi sono costituiti dal dolore localizzato alla pressione, dal dolore irradiato, ma soprattutto dal reperto radiografico.

Fratture dei corpi vertebrali

Fra tutti i traumatismi del rachide il posto più importante spetta alle fratture dei corpi, sia per la frequenza con la quale si verificano, sia per le difficoltà del trattamento e la gravità degli esiti.

Conosciute fin dai primordi della medicina, sono state descritte e accuratamente studiate dagli Egiziani, da Ippocrate e dai medici del Rinascimento; ma solo dopo l'introduzione della radiografia si è potuta avere una classificazione rispondente alla realtà dei fatti, non fondata su vaghe ipotesi, e si sono eliminati errori diagnostici e terapeutici. Per avere un esempio basterà pensare all'opinione comune che le lussazioni fossero assai più frequenti delle fratture.

1. *Statistica.* – La statistica dell'Istituto Rizzoli supera il migliaio (1304) di fratture vertebrali recenti, in un arco di tempo di ca. 60 anni (1899-1963, Faldino, Putti, Paltrinieri, Scaglietti, Campanacci, Cenni, Manzoni). La motorizzazione ha aumentato in maniera notevole l'incidenza di questi gravi traumatismi.

Il numero di fratture con interessamento del sistema nervoso (Putti propose di chiamarle « mieliche ») incide con una percentuale del 35,43%; quello delle amieliche è del 64,56%.

Le fratture cervicali sono quelle che interessano maggiormente le strutture nervose (46%). Tali percentuali sono quasi uguali a quelle degli altri AA.

2. *Etiologia e patogenesi.* – La c. v. rappresenta un sostegno mobile che, pur servendo di attacco ai muscoli che la muovono e ai visceri che sostiene, consente al tronco di mutar posizione, in tutti gli atti della vita. Inoltre protegge, così come fa il cranio per il cervello, il midollo, le radici, le meningi.

La forma e il numero delle vertebre che costituiscono la colonna, i dischi interposti, i legamenti, i fasci muscolari, da una parte, la varietà degli agenti traumatizzanti dall'altra moltiplicano all'infinito i meccanismi con cui il trauma agisce. Con tutto questo, se si vuole essere pratici, occorre giungere ad una classificazione, distinguendo i traumi in: *diretti* e *indiretti*.

Nel primo caso il corpo contundente agisce dall'indietro in avanti, portando le lesioni più gravi sulle parti molli e sull'arco posteriore. Così si osservano con frequenza alterazioni dirette del midollo, come pure rotture isolate delle apofisi spinose o trasverse.

Nei traumi indiretti, che rappresentano, secondo le statistiche dell'Istituto Rizzoli, l'80% dei casi, il trauma agisce sul corpo vertebrale trasmettendo l'urto dal capo, dal dorso, dai piedi, a seconda della modalità della caduta, della flessione in avanti, o di lato, a cui si aggiunge un possibile e contemporaneo movimento di torsione.

Così si può dire, da un punto di vista generale, che la frattura della c. v. per trauma indiretto ha due componenti: la compressione dall'alto al basso, la flessione e la torsione del tronco. Le fratture per iperestensione della c. v., un tempo rare, oggi sono molto più frequenti per l'aumento dei traumi stradali.

Nel considerare la genesi di queste lesioni non si deve dimenticare l'azione muscolare che si esplica isolatamente o contemporaneamente a quella esterna; ad es.: nelle fratture delle apofisi trasverse si riconosce l'azione muscolare già citata.

3. *Anatomia patologica.* – Dallo studio del ricco materiale del museo dell'Istituto Rizzoli e dell'archivio radiografico si può stabilire che la classificazione in fratture parziali e totali, adottata da molti AA., non rende bene l'idea di quello che avviene in realtà ed è troppo semplicistica. Delitala distingue le fratture in: fratture dei corpi, fratture dell'arco posteriore e fratture associate con lussazione (cioè con dislocazione anteriore o laterale).

Monticelli classifica le fratture in: totali (corpo e parte arcale); posteriori (parte arcale); anteriori (corpo vertebrale).

Si possono osservare fratture di una sola vertebra o di più vertebre, talora anche in regioni lontane tra loro; si possono trovare associate con fratture di altre ossa, quali lo sterno, le costole, la clavicola, il calcagno.

Si può verificare una compressione totale di tutto il corpo vertebrale, che viene schiacciato e ridotto quindi in altezza, oppure si può osservare lo schiacciamento a cuneo, con distacco di interi frammenti, che si portano ora in avanti, ora posteriormente, restringendo il canale vertebrale.

Poiché il tessuto osseo spongioso che forma il corpo vertebrale è costituito da sostanza fragile ed anelastica, esso, una volta schiacciato, non può riprendere la forma primitiva anche se ha finito di agire la forza traumatizzante. Al più, nella riduzione che viene esercitata con una forza traente, si riuscirà ad allargare lo spazio tra vertebra e vertebra, spazio che verrà occupato da coaguli o da tessuto spongioso spappolato e contuso.

Digitized by Google

Fig. 16. *A sinistra*: frattura-lussazione della CVI, con interessamento medullo-radicolare. *A destra*: riduzione della lussazione e immobilizzazione del rachide cervicale con minerva gessata. (*Osservazione Delitala*).

I dischi intervertebrali, che per azione del trauma hanno subito lo schiacciamento, potranno invece, una volta corretto il gibbo, riprendere il loro posto, eliminando così la compressione che eventualmente potevano esercitare sul midollo. Raramente si trova, nei preparati anatomici, il disco protrudente nel canale vertebrale; esso, per lo più, si trova in mezzo alla spongiosa.

Le fratture vertebrali secondo Monticelli si dividono ulteriormente in fratture del corpo o anteriori (discoarticolari, somatiche, discosomatiche); fratture posteriori (apofisarie, dei peduncoli, delle lamine, dell'istmo); fratture totali (con o senza dislocazione).

Le lesioni midollari vanno dalle emorragie puntiformi, per rottura dei vasi della pia, ai focolai emorragici diffusi, allo spappolamento, allo strappo delle radici nervose.

Al tavolo operatorio si può trovare la meninge integra, o perforata appena in un punto e, nell'interno di essa, il midollo completamente spappolato. Le sostanze bianca e grigia rappresentano una materia estremamente delicata, talché può bastare un'azione traumatica di natura vibratoria per alterarla profondamente anche in casi nei quali parrebbe ancora intatta. Il midollo non rigenera e nella parte distrutta si forma tessuto cicatriziale.

4. *Sintomatologia*. – Variano notevolmente i sintomi, a seconda della regione, dello stato del sistema nervoso,

Fig. 17. *A sinistra*: frattura delle apofisi trasverse sinistre delle vertebre lombari. *Al centro*: frattura da schiacciamento di LI. *A destra*: frattura-lussazione di LIII. (*Osservazione Delitala*).

Digitized by Google

Fig. 18. *A sinistra*: frattura-lussazione di CII con tetraplegia spastica e lesione del centro respiratorio; *exitus*. *A destra*: frattura-lussazione di DXII con notevole spostamento; paraplegia medullo-radicolare. (*Osservazione Perricone*).

dell'età del soggetto, del tempo trascorso dal trauma. Nelle *fratture cervicali* si notano dolore alla pressione nel punto leso, rigidità, difesa istintiva, per cui il paziente si tiene il capo con le mani per evitare qualsiasi movimento. Le ecchimosi, le raccolte ematiche, i disturbi della fonazione e della deglutizione, la presenza di un gibbo facilitano la diagnosi: la radiografia la conferma, precisando la sede e il tipo del trauma. Senza il radiogramma non è possibile, ad es., diagnosticare una frattura del dente dell'epistrofeo. Se poi è passato molto tempo dal trauma, soltanto la radiografia vale a porre la diagnosi differenziale col morbo sottoccipitale, con la lue, con processi infiammatori in genere. Nei *segmenti dorsale* e *lombare*, oltre ai disturbi generali, si nota la presenza di dolore rivelato dalla pressione all'altezza della vertebra lesa; possono esistere inoltre gibbo più o meno manifesto, impotenza funzionale, rigidità (figg. 16 e 17).

Le difficoltà diagnostiche, notevoli nei traumi recenti, aumentano a dismisura quando è trascorso lungo tempo dal trauma e quando si tratti di soggetti adiposi e, peggio ancora, reticenti o interessati per problemi rivendicativi. Soltanto buoni radiogrammi consentono di chiarire queste difficili diagnosi.

La sintomatologia nelle *fratture mieliche* (fig. 18), pur non essendo tipica, presenta differenze notevoli a seconda della sede. Si badi, nel muovere e nell'esaminare il paziente, di non aggravare le condizioni con esami troppo prolungati e intempestivi; si pensi anzitutto ad utilizzare i mezzi di cui si può disporre per vincere lo shock e sostenere la funzione del miocardio e dei centri del respiro. Non vi è urgenza per una diagnosi immediata o per un intervento, perché molte paralisi, che nelle prime ore si presentano con una sindrome da interruzione completa, possono regredire.

Se il paziente è cosciente può dare utili notizie sul meccanismo del trauma e può facilitare la diagnosi: ad es., nei casi di lesione totale, il paziente ha la netta sensazione di perdere improvvisamente le gambe.

I pazienti non avvertono, al momento della paralisi, grande dolore. Gli arti, nella tetraplegia e nella paraplegia, pendono inerti, abbandonati sul piano del letto, freddi, insensibili. I riflessi sono aboliti, vi sono disturbi degli sfinteri. Nelle lesioni cervicali può verificarsi paralisi bulbare improvvisa, come pure broncopolmonite e ileo paralitico. Possono comparire piaghe da decubito sacrale fin dai primi giorni se non vi è profilassi.

Se il paziente riesce a superare questa prima fase e il midollo non è completamente interrotto, si può assistere ad una lenta graduale ripresa dei movimenti volontari e ad un abbassamento dei limiti dell'anestesia. Nei casi più fortunati, entro un mese si può avere il ripristino funzionale. Se invece la lesione è totale, la paraplegia diviene permanente, da flaccida diventa spastica, compare automatismo midollare della porzione che sta al disotto del punto leso.

Gli arti assumono atteggiamenti caratteristici di contrattura in flessione o in estensione, compare il segno di Babinski e ricompaiono esaltati i riflessi osteotendinei. Resta immutata l'anestesia a tutti gli stimoli; col suo limite superiore costituisce un indice prezioso per stabilire l'altezza della lesione. Alla ritenzione urinaria seguono l'incontinenza e lo svuotamento della vescica per rigurgito. L'infezione urinaria, la sepsi delle piaghe sacrali e la broncopolmonite sono le cause più frequenti della morte (v. anche: MIDOLLO SPINALE, *traumi*; PARAPLEGIA).

Quando soltanto la metà del midollo è lesa, si può manifestare la sindrome di Brown-Séquard (v. BROWN-SÉ-

Digitized by Google

Fig. 19. Trazione agli zigomi nelle fratture cervicali. (*Osservazione Delitala*).

QUARD, SINDROME DI), caratterizzata, a distanza di tempo dal trauma, dalla perdita della motilità attiva e dalla conservazione della sensibilità tattile e termica, con abolizione della sensibilità profonda, e dei riflessi dalla parte lesa; dal lato opposto si hanno invece anestesia tattile, termica, dolorifica e integrità della sensibilità profonda e dei riflessi.

Una volta posta la diagnosi differenziale tra commozione, lesione totale o parziale e compressione, occorre stabilire l'altezza precisa della lesione. Allo scopo debbono essere utilizzati i dati radiografici e quelli neurologici. Occorrono, come si è detto, radiografie precise, eseguite con proiezioni adatte e completate, talora, con la stereoscopia. I dati neurologici consistono nello stabilire il limite superiore dell'anestesia, quali muscoli sono paralizzati, e le alterazioni dei riflessi presenti.

Si ricordi un dato anatomico essenziale, e cioè che il cono midollare termina all'altezza del disco intervertebrale tra I e II lombare, e che, al disotto di tale limite, le fratture non interessano il midollo ma le radici della cauda equina. Occorre avere presenti lo schema dei rapporti tra segmenti midollari e corpi vertebrali, i centri di ciascun riflesso e infine il quadro dei rapporti tra radici midollari e corpi vertebrali.

A scopo di orientamento si deve ricordare:

a) nella lesione delle prime 3 vertebre cervicali si hanno tetraplegia spastica e lesione del centro respiratorio; è quasi sempre mortale (80-99% dei casi);

b) nella lesione delle vertebre cervicali inferiori si manifesta tetraplegia spastica o flaccida degli arti superiori, spastica degli inferiori, con priapismo; è frequente la sindrome di Claude Bernard-Horner; gli esiti invalidanti sono presenti pressochè nel 100% dei casi;

c) nella lesione delle vertebre dorsali superiori: anestesia dalla linea mammillare in giù, paraplegia spastica. Nelle dorsali inferiori: anestesia dalla plica inguinale, paraplegia spastica;

d) se la lesione interessa il cono midollare, si manifesta paraplegia flaccida con turbe sensoriali caratteristiche;

e) nelle fratture delle vertebre lombari: paraplegia flaccida ovvero paralisi di tipo periferico più o meno estesa a seconda dell'altezza delle lesione (v. anche: MIDOLLO SPINALE).

5. *Prognosi e cura.* – Come si è già detto, la prognosi è favorevole nelle forme amieliche, grave nelle lesioni parziali delle radici o del midollo, gravissima nelle totali.

Tutte le statistiche concordano con la nostra: nel 10% dei casi di lesioni totali i pazienti sopravvivono per qualche mese e nel 2% per qualche anno. Nelle forme non complicate da lesioni nervose, una volta superato il primo periodo, la prognosi è in rapporto con l'altezza della lesione, con le deformità concomitanti, con l'età del soggetto, con la professione, con le cure eseguite.

Da un punto di vista generale si può asserire che più la frattura è bassa tanto migliore è la pragnosi.

Riesce difficile dare norme che valgano dal punto di vista medicolegale, per stabilire l'indennizzo spettante ad un fratturato amielico. Vi sono casi che, dal punto di vista radiografico, appaiono gravi e godono invece di una funzione perfetta; altri soffrono di dolori irradiati, atroci, mentre nulla rivela la radiografia.

Prima di giungere ad una conclusione fondata occorre un esame attento della motilità della colonna, del trofismo muscolare, del trofismo osseo, della deambulazione, della sensibilità, dei riflessi superficiali e profondi.

Nelle *fratture cervicali*, se non vi è compromissione midollare e la radiografia dimostra trattarsi di frattura senza lussazione dei corpi vertebrali, e soprattutto se mancano la contrattura muscolare e la deviazione del collo, può essere sufficiente la trazione al capo per qualche giorno, indi l'applicazione di una minerva gessata. L'apparecchio viene tenuto per ca. 4 mesi, dopo di che viene diviso a valve e rimosso quando ogni disturbo è scomparso.

Nei casi in cui esiste deviazione del capo per contrattura muscolare o per schiacciamento asimmetrico delle vertebre, il paziente viene posto a letto, con trazione diretta sullo scheletro; Delitala usa applicare due uncini alle apofisi zigomatiche (fig. 19) che, mentre esercitano una notevole forza di trazione, non disturbano i movimenti della mandibola, come avviene per le comuni fionde.

Altri AA. preferiscono la trazione diretta sul cranio, nello spessore dei parietali (Crutchfield, Barton).

La minerva gessata si applica soltanto quando si è riusciti ad ottenere la correzione del cattivo atteggiamento.

La cura, nei casi nei quali si è avuta la frattura del dente dell'epistrofeo, consiste ugualmente nell'applicazione di una minerva gessata che deve essere sostituita con un collare ortopedico da tenere per qualche anno, allo scopo di evitare bruschi movimenti del capo che potrebbero portare a una lesione mortale del bulbo. Un'artrodesi vertebrale evita sicuramente tale incidente.

Se alla frattura cervicale si accompagna lussazione di una o di entrambe le apofisi articolari, la riduzione si ottiene solo con una trazione prolungata e talora soltanto in narcosi generale.

Nelle fratture dei segmenti *dorsale* e *dorsolombare*, se amieliche, vale la regola generale di ridurre, esercitando una trazione longitudinale, e di immobilizzare, allo scopo di evitare alterazioni permanenti della funzione. Se è vero che la frattura con deviazione in cifosi può guarire senza dar luogo a postumi, a maggior ragione si potrà sperare in un buon risultato quando vengono ristabiliti i normali rapporti tra le singole vertebre.

La tecnica usata da Boehler, Davis e Watson Jones consiste nella correzione del gibbo, in anestesia locale novocainica fino ad ottenere la scomparsa del dolore e a consentire l'atteggiamento di iperestensione su apposito tavolo su cui poggiano da una parte il capo, dall'altra le cosce del paziente. Delitala preferisce il letto di Putti.

Se vi è frattura dell'areo posteriore, la trazione in lordosi è controindicata.

Per ottenere una riduzione di tali fratture ed evitare gravi incidenti occorrono una perfetta attrezzatura in ospedali specializzati e personale bene addestrato. Una riduzione mal condotta può trasformare in mieliche le fratture più innocenti, o può fare insorgere un ileo paralitico.

Digitized by Google

Il corsetto deve essere tenuto in media 4 mesi, perché trattasi di fratture che impiegano molto tempo a guarire.

Nelle *fratture lombari* amieliche non vi è da preoccuparsi del gibbo, che, generalmente, è appena apprezzabile e non turba affatto la statica della colonna. Il corsetto, da tenere per 4 mesi, abbraccia il bacino e raggiunge in alto la linea mammillare.

Le *fratture mieliche*, siano esse della regione cervicale, dorsale o lombare, quando il midollo è totalmente compromesso quasi sempre sono al disopra delle possibilità ortopediche e chirurgiche; il problema terapeutico principale non è tanto la riduzione quanto la *rieducazione*.

Delitala è favorevole alla riduzione in primo tempo e contrario alle laminectomie che, pur rappresentando un intervento semplice, se eseguito in anestesia locale, non sono esenti da pericoli, per la labilità dei soggetti colpiti da paralisi.

La laminectomia (v. anche: MIDOLLO SPINALE, *chirurgia*) ha una precisa indicazione nelle lesioni sicuramente parziali, quando non si sia riusciti a rimuovere una compressione mediante la riduzione incruenta, o sia insorta una paralisi tardiva, oppure vi sia stato un aggravamento dopo i tentativi di riduzione.

Delitala ha osservato alcuni casi di paraparesi spastica in cui, mediante un intervento consistente nella laminectomia e nell'asportazione di uno sperone osseo anteriore, che esercitava un'irritazione del midollo, si riuscì a far cessare i dolori e a ridurre lo spasmo.

Da parte di molti ortopedici scandinavi vi è stata la tendenza a trattare le fratture vertebrali col corsetto puro e semplice, senza ricorrere a manovre correttive quali quelle proposte da Böhler o da Watson-Jones.

Occorre regolarsi da caso a caso ed essere preparati tanto ad applicare un corsetto, quanto ad eseguire una laminectomia. Veri progressi si sono fatti nel trattamento delle *fratture mieliche del tratto cervicale*, accompagnate da para- o tetraplegia. È noto come tali gravi traumi (per lo più da tuffo, con battuta del capo sul fondo) comportavano una mortalità dell'80-99% entro la prima settimana. Non che si sia trovato il modo di curare la lesione midollare e vincere la paralisi, ma si è riusciti, mediante l'ibernazione artificiale, a far superare il periodo critico che segue immediatamente al trauma.

Non è detto che tutti i tetraplegici o paraplegici debbano restare tali; cessato il periodo acuto, le emorragie si riassorbono, i fenomeni commozionali si dileguano e si assiste talora a recuperi insperati.

Dal punto di vista rieducativo le lesioni della c. v. si possono distinguere in due grandi gruppi:

a) esiti di fratture amieliche;

b) esiti di fratture mieliche.

Sostanzialmente diversi infatti sono gli indirizzi di recupero nei due gruppi: mentre nelle prime fratture la rieducazione è solo volta alla riabilitazione del rachide come organo di sostegno e di funzione; nelle seconde il problema, poliedrico, investe la rieducazione sino al limite del possibile dei vari organi e apparati dipendenti dal S.N.C. o periferico coinvolto dall'insulto traumatico.

Diversa è inoltre la riabilitazione a seconda del tratto vertebrale interessato e a seconda della porzione di vertebra lesa.

Per esemplificare, abbiamo voluto dividere le fratture vertebrali in: 1) fratture cervicali; 2) fratture dorsali; 3) fratture lombari.

Infatti crediamo che sostanzialmente diversa debba essere la rieducazione funzionale dei pazienti affetti da lesioni a queste tre altezze, che esse rientrino fra le fratture amieliche o fra quelle mieliche.

Le indicazioni e le possibilità di recupero saranno infatti differenti a seconda del tratto colpito.

Nelle *fratture amieliche*, dopo una riduzione della frattura e successiva immobilizzazione del tratto interessato, il paziente deve immediatamente iniziare esercizi per tonificare i muscoli del tronco e mantenere attivi e funzionanti gli altri segmenti del rachide non colpiti dalla lesione e gli arti.

Solo così facendo alla rimozione dell'apparecchio gessato il tono muscolare sarà sufficientemente valido per riprendere rapidamente quell'efficienza che in breve tempo potrà riportare l'individuo alle sue usuali attività lavorative.

Fra i mezzi fisici ricordiamo la terapia di calore esogena o meglio endogena, la idro-balneoterapia, i massaggi nelle varie metodologie (soprattutto quelli connettivali) e la cinesiterapia (v. anche: CINESITERAPIA; FISIOTERAPIA; BALNEOTERAPIA; GINNASTICA MEDICA).

La cinesiterapia dovrà mirare a ridare i movimenti alle articolazioni, che sono rimaste per lungo tempo inattive, o creare dei movimenti di compenso, qualora la frattura abbia interessato vertebre preposte a motilità elementare (rotazioni, antero-retroposizioni, etc.).

Il rachide cervicale, e quello lombare sono i segmenti che richiedono maggiore attenzione nella rieducazione perchè sono i tratti più mobili della c. v.

Meno problematiche, ma non meno importanti ai fini della funzione, sono le indicazioni per gli esiti dei traumi a livello del rachide dorsale.

Infatti, mentre a questo livello i movimenti della colonna sono limitati, si possono instaurare sindromi dolorose (dorsalgie, toracoalgie) che limitano fortemente l'attività dell'individuo.

Particolare attenzione quindi va posta anche nelle fratture amieliche, perché la ripresa del tono muscolare e della motilità è condizione indispensabile per il recupero.

Le gravi atrofie che possono insorgere dopo la frattura vertebrale amielica sono quasi sempre retaggio di una non corretta terapia di recupero funzionale.

Le *fratture mieliche* o medulloradicolari sono drammatiche per gli esiti invalidanti che possono produrre.

Dalla paralisi di alcuni gruppi muscolari (nelle fratture mieliche lombari) si arriva alla tetraplegia che condanna all'inabilità totale il paziente per tutta la sua ulteriore esistenza, o conduce alla morte.

Nelle fratture mieliche la classificazione che noi abbiamo proposto sopra prende corpo e necessità per instaurare uno schema di terapia.

È chiaro come le indicazioni nelle tecniche di riabilitazione siano diverse e dissimili e quali limiti ad esse siano imposti dalle varie sindromi.

Non bisogna illudersi di poter reinserire nella società tutti i pazienti affetti da esiti invalidanti di trauma mielico della colonna vertebrale.

Mentre l'interessamento nervoso del tratto lombare può permetterci di riabilitare il paziente, anche se alcune volte egli dovrà cambiare la sua attività lavorativa, più difficile sarà ridare una completa autonomia ad un paziente affetto da paraplegia a livello dorsale; impossibile ridare una capacità funzionale ad un tetraplegico: nella migliore delle ipotesi potremo dargli alcune possibilità di utilizzazione degli arti superiori (con protesi) o con ausiliarie apparecchiature elettroniche.

Va inoltre segnalato che a parità di lesioni (parlando di paraplegici midollari o radicolari) l'età e i problemi psicologici influiscono in maniera determinante nel recupero funzionale.

Mentre un giovane è facilmente recuperabile (anche con grandi apparecchiature ortopediche), al di là dei 40 anni

Digitized by Google

difficilmente si può riuscire ad autonomizzare un paraplegico.

Da questa osservazione sorge il problema psicologico che noi crediamo rappresenti uno dei cardini fondamentali per spingere il paziente alla collaborazione nella terapia.

Gli esiti invalidanti delle fratture mieliche sono molteplici e non colpiscono il solo apparato locomotore.

Quando si sia verificato questo grave evento traumatico il paziente va incontro a varie complicazioni che si possono così sintetizzare: turbe neurovegetative; atrofia muscolare; edemi; alterazioni cardiorespiratorie; paraosteoartropatie; alterazioni vescicali, rettali; alterazioni della sfera sessuale; psicopatie.

La cura del paraplegico deve però incominciare al momento dell'insulto traumatico; non è un secondo periodo di terapia ma è una terapia immediata e prolungata nel tempo.

Crediamo di poter sintetizzare nella tab. I l'indirizzo terapeutico da seguire.

TAB. I. CURA DEI PARAPLEGICI

Primo soccorso	Terapia secondaria	Evoluzione
Non alzare l'infortunato flettendo il rachide	*Incruenta* o *cruenta* (rara)	Lesione al di sopra della CIV: fatale
Non collocare borse di acqua calda (ustioni)	*Letti speciali* letto normale	*Complicanze nei paraplegici:*
All'ingresso:	*Profilassi delle escare*	escare
terapia dello shock	evitare i decubiti *girando il paziente* ogni 2 h	infezioni urinarie
esame neurologico	(Nulla deve impedire di girare il paziente)	atteggiamenti viziati
esame radiografico	frizioni	spasmi
Priorità alle lesioni concomitanti:	mobilizzazione	*Prevenzione delle complicanze*
cranio	(Le escare sono dovute nella quasi totalità dei casi a cattiva assistenza)	*Escare:* mobilizzazione
torace e addome		*Infezioni urinarie:* catetere, antibiotici
fratture		*Atteggiamenti viziati:*
Catetere vescicale		mobilizzazione passiva
Profilassi delle escare:		evitare il predominio del tono flessorio
cambio di posizione (ogni 2 h)		*Spasmi:*
Posizione a letto		evitare spine irritative
Non apparecchio gessato		evitare il predominio del tono flessorio
Non operare d'urgenza:		favorire il predominio del tono estensorio
mobilizzazione del paziente e degli arti		*Rieducazione funzionale*
massaggi		
frizioni		

Mentre il primo soccorso e il trattamento secondario possono essere eseguiti in un reparto traumatologico, la rieducazione funzionale del paraplegico richiede il ricovero in istituti specializzati.

Purtroppo nel nostro paese le possibilità di ricezione di questi centri sono minime: su circa 10.000 paraplegici che esistono attualmente, la possibilità di ricovero è di ca. 350 posti letto.

I centri per la riabilitazione dei paraplegici devono infatti corrispondere a regole ben precise di attrezzature, di ambienti e di uomini.

Gli ambienti devono permettere il facile accesso, l'installazione dei mezzi per la rieducazione sia fisica che professionale, la possibilità della ludoterapia, etc.

I mezzi devono dare al paraplegico la possibilità di potenziare le sue capacità residue: piscine, vasche deambulatorie, apparecchi per cinesiterapia, etc.

L'assistenza al paraplegico deve riguardare tutta intera la sua invalidità e si deve quindi avvalere del fisiatra, fisiocinesiterapista, urologo, internista, psicologo, assistente sociale, tecnico ortopedico.

Questi tre fattori sono inscindibili e sono indispensabili per la corretta terapia di un paraplegico.

Le tecniche di riabilitazione si servono della cinesiterapia (v.), della fisioterapia (v.) e delle apparecchiature ortopediche.

I mezzi fisici e cinesici sono indispensabili e fondamentali per la preparazione del paraplegico ad un'attività sociale.

Il paraplegico va curato in questo senso sin dal primo momento del trauma.

I *mezzi fisici* vanno dall'idroterapia (bagni in piscina, in vasca, etc.) all'elettroterapia a seconda dell'altezza della lesione.

I *mezzi cinesici* si sintetizzano nella mobilizzazione passiva e nelle tecniche di facilitazione neuromuscolare.

I mezzi fisici per la terapia dei paraplegici devono escludere qualsiasi fonte di calore intenso per l'ipo- o anestesia dei segmenti paralizzati e indirizzarsi verso quella forma di calore blando tipo *idro-balneoterapia*, che ha il potere di risolvere anche le contratture.

Importante nelle lesioni radicolari l'*elettroterapia* (v.) che può mobilizzare unità motorie residue; ricordiamo di utilizzare correnti che possano stimolare elettivamente i muscoli paretici (correnti esponenziali).

La cinesiterapia, all'inizio passiva, perverrà gradualmente verso la fase attiva o verso le tecniche di facilitazione neuromuscolare.

Le *apparecchiature* ortopediche sono quasi sempre necessarie per permettere ad un paraplegico la deambulazione e vanno dalle grandi apparecchiature con stampelle ad apparecchiature più semplici (ginocchiere) e sino alle scarpe ortopediche.

Il paraplegico dovrà quindi fruire di questi mezzi ortopedici per avere un'autonomia funzionale; dovrà quindi imparare l'uso delle apparecchiature e variare la sua statica e la sua dinamica, sfruttando a tale scopo l'utilizzazione dei muscoli del tronco e degli arti superiori (i grandi muscoli a ventaglio, innervati più in alto della lesione: trapezio, gran dorsale, gran dentato, etc.); (figg. 20 e 21).

Accanto a questi, per altro, bisogna ricordare la *terapia sportiva* con limiti e controindicazioni.

Importante ai fini del reinserimento del paraplegico nella società è la *riqualificazione professionale*, che mira a sfruttare le sue capacità residue.

Il problema della rieducazione funzionale, negli esiti invalidanti della c. v., è, come abbiamo visto, quanto mai complesso. Esso esige la creazione di centri specializzati, nei quali personale idoneo possa aiutare, con tecnica ed

Digitized by Google

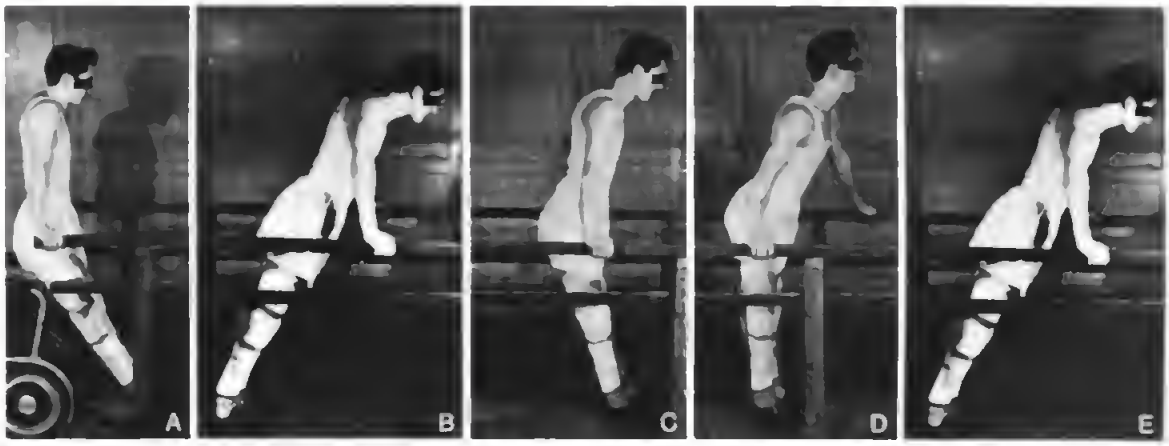


Fig. 20. Esercizi alle parallele di paraplegico (radicolare): *A*) passaggio dalla carrozzina alle parallele; *B-C*) lancio degli arti inferiori; *D-E*) progressione degli arti superiori e inizio del nuovo lancio. (*Osservazione Perricone*).

esperienza, questi gravi minorati a dare il loro apporto nel tessuto economicosociale del paese.

Per ulteriori dettagli v. RIABILITAZIONE.

Lussazioni vertebrali

In confronto alle fratture, le lussazioni vertebrali hanno importanza minore, sia per la loro rarità, sia perché generalmente sono accompagnate a fratture e quindi trattate come tali.

Si distingue la dislocazione dalla lussazione, intendendo, con la prima, che i rapporti tra vertebra e vertebra sono modificati, ma non perduti; mentre, con la seconda, s'intende parlare della perdita di contatto tra le superfici articolari. La causa anatomica della rarità delle lussazioni, in confronto a quanto si osserva in altre articolazioni, è data dal numero e dalla tenacia dei legamenti che uniscono le vertebre tra loro.

Mentre le lussazioni cervicali possono verificarsi per un trauma relativamente lieve, quale può essere una trazione sul capo o una caduta a tuffo da piccola altezza, per produrre una lussazione dorsale o lombare occorrono traumi violentissimi, per lo più ad azione diretta. Passano in seconda linea tali lussazioni di fronte alle lesioni viscerali, generalmente mortali. Soltanto l'esame radiografico è in grado di porre la diagnosi differenziale tra la lussazione pura e la frattura-lussazione.

Con l'esame clinico si può sospettare la lussazione per il grado delle deformità (cifosi, scoliosi nelle vertebre lombari o dorsolombari, torcicollo nelle cervicali), per i disturbi viscerali, per i dolori radicolari irradiati. Generalmente, più lo spostamento è grave, maggiori sono i disturbi. Non si tratta di un criterio assoluto, poiché i sintomi mutano a seconda della sede.

Si possono classificare le lussazioni, a seconda dello spostamento, in anteriori, posteriori, laterali; a seconda del numero, in uniche o multiple; a seconda che siano accompagnate o meno da frattura, in lussazioni pure e in fratture-lussazioni. Per la frequenza e per la gravità, il primo posto spetta alle lussazioni cervicali.

Il trattamento deve essere precoce: ridurre non appena scomparso il periodo di shock. Nelle lussazioni cervicali si applica, come si è detto per la frattura-lussazione, una trazione continua transparietale o per mezzo di uncini agli zigomi (Delitala) o per mezzo di una fionda sotto il mento; se in un giorno o due non avviene la riduzione spontanea, si pone il malato in narcosi e si esercita una

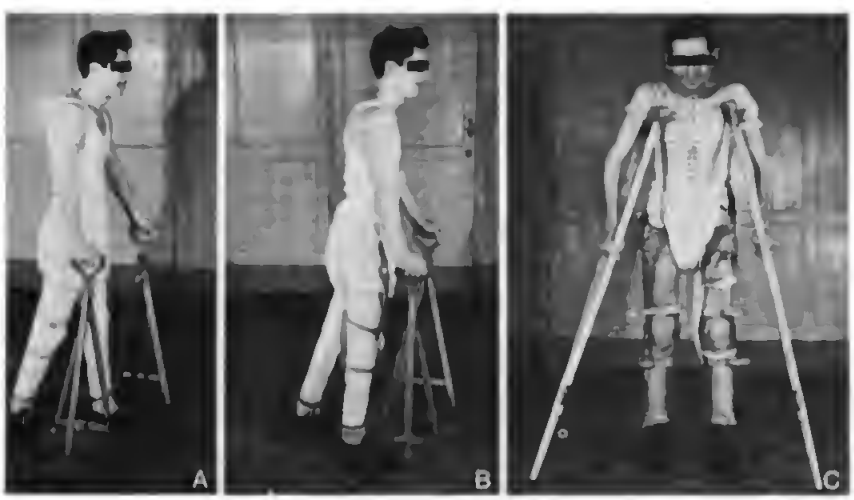


Fig. 21. *A sinistra e al centro*: deambulazione di paraplegico, con ginocchiere e tripodi a passi alternati. *A destra*: paraplegico (midollare) fornito di grande apparecchiatura e stampelle, e vescica in gomma per la raccolta delle urine. La deambulazione avverrà a lancio. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

trazione manuale, flettendo contemporaneamente il capo fino a quando il mento non tocchi lo sterno. Si può, con delicatezza, compiere anche qualche movimento di flessione laterale e di rotazione fino a che il radiogramma non indichi che si siano ristabiliti rapporti normali.

Alla regione dorsolombare si può riuscire ad ottenere la riduzione nelle prime ore, mentre a distanza di giorni l'impresa riesce difficile.

Se con la trazione in narcosi non si arriva a ristabilire i giusti rapporti, bisogna passare subito alla riduzione cruenta.

In caso di instabilità o di recidiva è giustificato ricorrere al trapianto osseo.

Sugli esiti delle lussazioni valga quanto si è detto nel paragrafo delle fratture.

Bibliografia

Braakman R., Penning L., *Injuries of the Cervical Spine*, 1971, Excerpta Medica, Amsterdam.
Campanacci M., Cenni F., Manzoni A., *Chir. Organi Mov.*, 1963, 48/52, 439.
Cappellini O., Perricone G., *Ginn. Med.*, 1957, **5**, 2.
Giuntoli L., Guareschi B., *Radiologia infortunistica della colonna vertebrale*, 1963, Cappelli, Bologna, *bibl.*
Monticelli G., Paltrinieri M. *et al.*, *Le fratture vertebrali*, in *Relaz. XLVIII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Sett. 1963, Roma*, Vallecchi, Firenze, *bibl.*
Paltrinieri M., Gandolfi M., Perricone G., *I metodi di rieducazione degli invalidi da incidenti della strada*, in *VI Simpos. Automobile Club d'Italia, Salsomaggiore, Maggio 1970*, De Nardis, Roma.
Pais C., *Chir. Organi Mov.*, 1950, **34**, 1.
Putti V., Scaglietti O., Paltrinieri M., *Le fratture vertebrali*, 1942, I ed., Cappelli, Bologna.

Malattie dei dischi intervertebrali

La migrazione del nucleo polposo per cedimento delle pareti osteocartilaginee che lo contengono può essere totale per alterata resistenza del tessuto osseo (osteomalacia, osteoporosi, fratture) o parziale per alterazioni strutturali del tessuto cartilagineo.

Quale sia la causa per cui il disco penetra, scavandosi una nicchia, in mezzo alla spongiosa del corpo vertebrale, con cui si trova a contatto, non è chiarito con sicurezza. Entrano in gioco la resistenza della cartilagine e quella della spongiosa, ma non si può dire perchè il fenomeno si manifesti in determinati soggetti e in determinati punti (predisposizione congenita, alterazioni ormoniche?).

Le malattie del disco sono state studiate soprattutto da Schmorl e dalla sua scuola, utilizzando oltre 11.000 autopsie.

La radiografia, per quanto il disco sia visibile soltanto se è calcificato, ha dato un contributo decisivo a questi studi. La modificazione degli spazi intervertebrali, logicamente, indica la forma o lo spostamento dei dischi radiotrasparenti che vi sono contenuti. Queste *ernie*, dette *intraspongiose* o *di Schmorl*, sono generalmente multiple, si localizzano alla regione dorsale e si manifestano generalmente nell'adolescenza. Non hanno l'importanza clinica che venne loro attribuita dai primi osservatori, né sono causa di sindromi dolorose; si riscontrano generalmente in soggetti sani e rappresentano spesso una curiosità radiografica.

Non altrettanto si può dire delle *ernie discali posteriori* (protrusioni posteriori del disco intervertebrale) che si fanno strada attraverso il legamento longitudinale posteriore e vanno a comprimere una radice midollare. Vennero riconosciute come causa di sciatalgia da Krause (1909) e da Alajouanine e Petit-Dutaillis nel 1930, mentre prima di questi AA. erano considerate come piccoli encondromi originatisi nel disco.

Queste ernie hanno assunto una straordinaria importanza da quando si è potuto stabilire, con migliaia di osservazioni, che sono la causa più importante e più frequente, fra tutte, delle sciatiche vertebrali o delle cervicobrachialgie.

Esse originano per il concorso di più fattori, generali, locali e occasionali, e si presentano con grande frequenza a carico di quei segmenti vertebrali che sono sottoposti a maggior lavoro (nello spazio sopra- o sottostante alla V vertebra lombare o alla VI cervicale).

La malattia discale degenerativa (discopatia degenerativa) è alla base della protrusione discale; questa viene determinata da fattori meccanici che trovando fissurazione nell'anello fibroso consentono la migrazione del nucleo.

Per la trattazione della malattia v. ERNIA DEL DISCO; v. anche: SCIATICA; LOMBAGGINE E LOMBALGIA.

Bibliografia

Cloward R. B., *Amer. J. Surg.*, 1959, **98**, 722.
Delitala F., Bonola A., *Ernia del disco e sciatica vertebrale*, 1949, I ed., Cappelli, Bologna.
De Palma A. F., Rothman R. H., *The Intervertebral Disc*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Kuhn R. *et al.*, *Beitr. Orthop.*, 1970, **17**, 703.
Leonardi A., Fineschi G. *et al.*, *Le protrusioni posteriori del disco intervertebrale*, in *Atti 51° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., ottobre 1966, Catania*, Calderini, Bologna.
Putti V., *Lomboartrite e sciatica vertebrale*, 1936, I ed., Cappelli, Bologna.

Artriti acute d'origine infettiva

Sotto il termine *spondilite* sono compresi quei processi infiammatori che colpiscono una o più vertebre causandone alterazioni distruttive.

Oltre le spondiliti tubercolari dobbiamo ricordare l'osteomielite (spondilite) da stafilococco, da streptococco, da brucellosi, da salmonellosi, da *Escherichia coli*, da *Proteus*, da pneumococco, da gonococco, da bacillo piocianeo, da *Pseudomonas*, da meningite meningococcica, da difterite, da influenza, da malaria, da carbonchio, da scarlattina, da sifilide, da lebbra, da micosi, etc. (v. SPONDILITI).

Tra le localizzazioni più frequenti occorre considerare l'osteomielite, la febbre tifoide, la melitense. La localizzazione vertebrale si presenta con una percentuale più bassa rispetto alle altre manifestazioni scheletriche (2%, Hahn).

L'*osteomielite* (fig. 22, *a sinistra*) può localizzarsi in un corpo vertebrale, in un'apofisi o in una lamina in genere, durante il corso di un'infezione generalizzata, come si osserva negli adolescenti. Sono questi i casi in cui la diagnosi non lascia dubbi, sia che il processo abbia i caratteri della setticemia, sia che decorra in forma subdola e benigna.

Nella localizzazione vertebrale si possono avere complicazioni da parte del sistema nervoso, con paraplegia, meningite, raccolte purulente epidurali (v. anche: EPIDURITI), e della pleura e dei polmoni.

Nell'era preantibiotica la malattia comportava una mortalità elevata (70%); oggi tali percentuali con antibiotici sempre nuovi a disposizione è stata sovvertita.

La diagnosi diventa difficile quando si tratta di forme subacute o cronicizzate, quando non si è potuto seguire tutto il decorso del male, quando non si sono potute esaminare, dal punto di vista batteriologico, le raccolte purulente.

È indispensabile guardarsi dal diagnosticare come morbo di Pott tali forme; la diagnosi deve essere precisa se si vuole trarre dalla cura (antibiotici-incisione di raccolte) tutto il vantaggio richiesto (v. anche: OSTEOMIELITI).

La *spondilite postifica* (fig. 22, *a destra*) si manifesta in forma subacuta, alla fine della malattia, spesso quando la febbre è cessata e il paziente ritiene di essere oramai guarito.

Digitized by Google

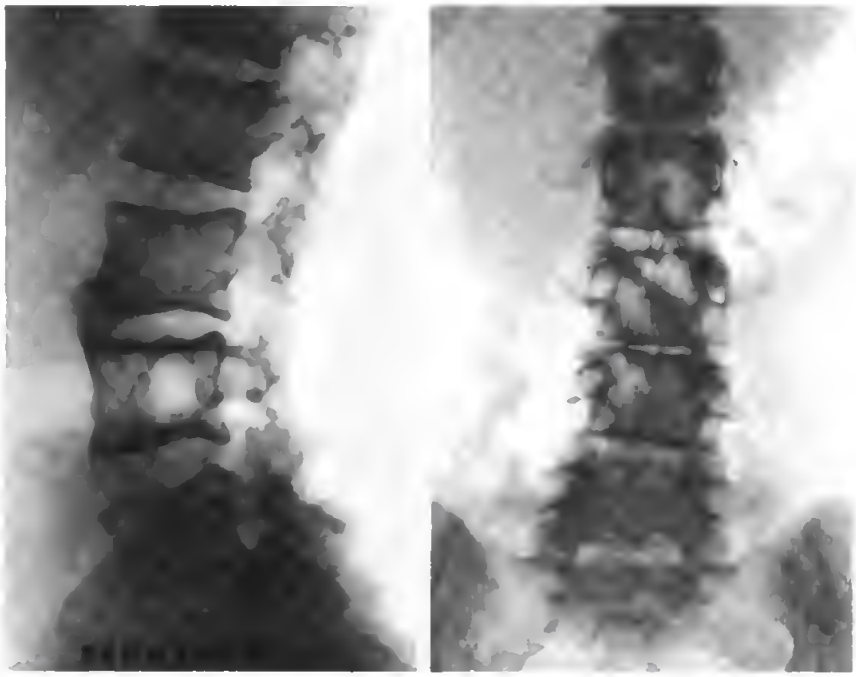


Fig. 22. *A sinistra*: esito di focolaio osteomielitico vertebrale, guarito con una fusione somatica anteriore. *A destra*: esiti di spondilite postifica interessante le vertebre LIII-LV, guarita con riduzione dello spazio intersomatico. (*Osservazione Delitala*).

Può colpire tutte le vertebre, talvolta una sola, ora più corpi contigui; il processo può localizzarsi anche agli archi.

La diagnosi è facilitata dall'anamnesi e, a distanza di qualche tempo, dal radiogramma, perché, attorno al focolaio, si sviluppa un processo riparativo di ossificazione, quale non appare mai nelle forme tubercolari.

La *melitense* (fig. 23), una volta poco considerata come causa di osteiti, ha assunto nel corso degli ultimi anni una grande importanza per il moltiplicarsi delle osservazioni all'estero e in Italia. Ricordiamo i lavori di Annovazzi, Benedetti, Businco, De Gennaro, Messera, Morasca, Palagi, Rollo, Zanoli, Zuccola.

Se si paragonano le lesioni da bacillo di Bang con quelle dovute al bacillo di Koch, si è colpiti dalla mitezza dei fenomeni distruttivi e dalla rapidità con cui si riparano le parti distrutte. Di solito sono i corpi vertebrali ad essere lesi, ma si verificano alterazioni anche delle articolazioni e dei dischi intervertebrali; la radiografia mostra

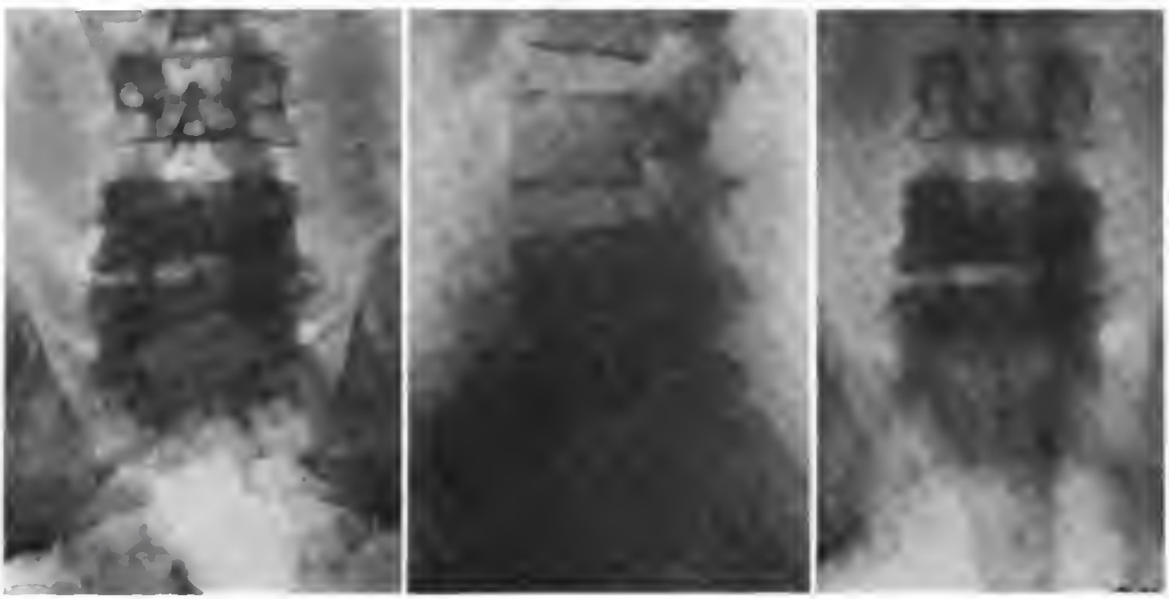


Fig. 23. *A sinistra e al centro*: spondiloartrite melitococcica di LIV e LV; proiezione radiografica anteroposteriore e laterale. *A destra*: stratigrafia; riduzione dello spazio fra LIV e LV e addensamento osseo. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

Fig. 24. Spondilite luetica di LIV e LV. (*Osservazione Delitala*).

l'esatta localizzazione del male e indica la precoce comparsa di osteofiti a carattere riparativo.

Sono frequenti soprattutto le localizzazioni lombari con focolai osteolitici circoscritti.

La sintomatologia clinica non ha nulla di caratteristico, perché decorre come quella di un morbo di Pott benigno: rigidità, dolore, deformità lieve sono comuni alle due forme. Soltanto la sierodiagnosi è in grado di sciogliere il dubbio diagnostico.

Le lombosciatalgie di natura infiammatoria possono spesso dare una sintomatologia sovrapponibile a quella di una compressione da ernia del disco.

La terapia della spondilite brucellare è quella comune della malattia; riesce efficace l'uso del vaccino.

La *sifilide* (fig. 24) raramente dà localizzazioni rachidee; si tenga presente la possibilità di tali forme, per quanto eccezionali, per la diagnosi differenziale col morbo di Pott. La localizzazione si verifica solo in caso di lue ereditaria o terziaria; si hanno erosione e ricostruzione a un tempo, raccolte ascessuali, senza turbe nervose.

La positività della reazione di Wassermann consente quanto meno di sospettare che si tratti di lue e non del morbo di Pott.

Tra le *infezioni micotiche* dobbiamo citare l'*actinomicosi* (*Actinomyces israelii*) che colpisce elettivamente la c. v. Il quadro radiografico ci mostrerà un'immagine « a bolle di sapone », con disco intervertebrale risparmiato.

Nella *blastomicosi* (*Blastomyces dermatitidis*) non è rara la formazione di un ascesso paravertebrale che colpisce più vertebre con formazione di sproni ossei.

La sintomatologia è sovrapponibile a quella delle spondiliti tubercolari.

La diagnosi radiologica delle spondiliti micotiche è difficile ed è necessario ricorrere a reperti istologici e colturali.

Fig. 25. Quadro radiografico e mielografico di echinococcosi vertebrale. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

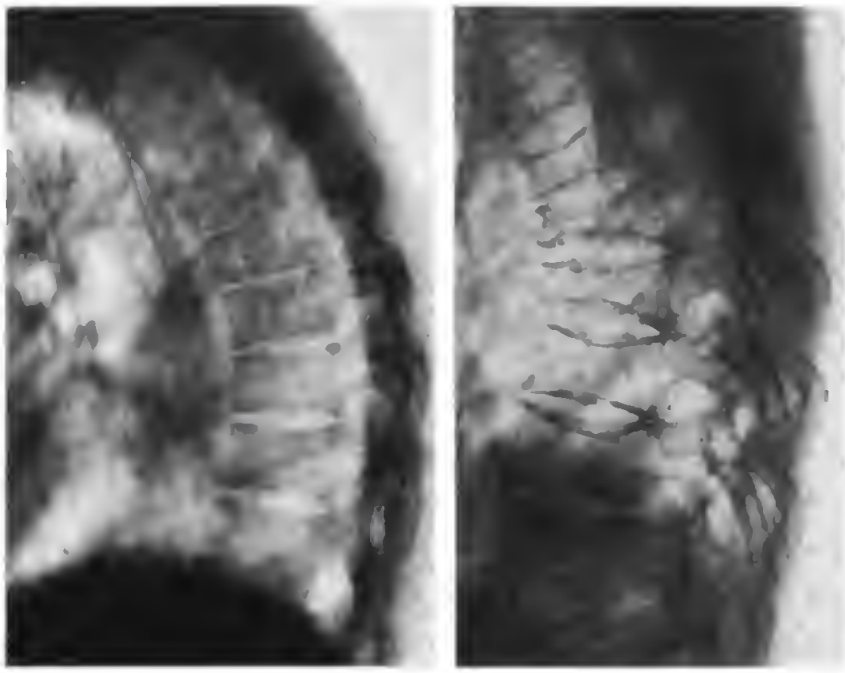


Fig. 26. *A sinistra*: osteoporosi senile della colonna cervico-dorsale con cifosi. *A destra*: osteomalacia con schiacciamento dei corpi vertebrali dorsali. (*Osservazione Perricone*).

L'*echinococco* (fig. 25) può, sia pure raramente, localizzarsi alla c. v., coinvolgendo anche lo speco.

Per ulteriori dettagli, v. SPONDILITI.

Artriti croniche d'origine infettiva

Se si escludono il morbo di Pott e la spondilite anchilosante, in cui l'origine infettiva è sospettata ma non provata, ben poco resta da dire in questo capitolo (v. anche: SPONDILITI).

È noto che un'artrite acuta può lasciare, anche a carico del rachide, reliquati importanti, ma, più che della forma acuta cronicizzata, si deve parlare di esiti.

Di vere localizzazioni che si manifestino sin dall'inizio sotto forma cronica non conosciamo che la blenorragia, che però ha più importanza teorica che pratica.

Il trattamento è quello causale, se si ha la fortuna di scoprirne la natura, e quello immobilizzante.

Bibliografia

Belloni L., *Arch. Ital. Anat. Istol. Pat.*, 1943, 17, 337.
Bronner M., Bronner N., *Actinomycosis*, 1969, Wright, Bristol, *bibl.*
Delitala F., *Chir. Organi Mov.*, 1946, 30, 133.

Malattia di Kümmel

Questa affezione, denominata anche di Kümmel (1891) e Verneuil (1892), e considerata a lungo come qualcosa di misterioso, rappresenta, secondo l'opinione generale, gli esiti di frattura misconosciuta, mal curata, non giunta a guarigione con callo solido. Putti la considera addirittura come una pseudartrosi vertebrale. Al momento attuale, inoltre, l'affezione va considerata solo come una curiosità storica: infatti, pur essendo aumentate le fratture vertebrali, questa sindrome è ormai scomparsa.

Fra il trauma, da tutti gli AA. ammesso, e la comparsa della sindrome vi è un periodo di latenza che può variare di molti mesi.

La malattia può essere suddivisa in tre fasi: frattura, intervallo libero, dolore-gibbo.

La sindrome è caratterizzata dalla comparsa di dolori, rigidità, cifosi ad ampio raggio e da disturbi midollari.

Kümmel sosteneva che lo schiacciamento della vertebra fosse imputabile al trauma anche quando, in primo tempo, tale frattura era passata inosservata.

Mikulicz invece sottolinea l'importanza dei disturbi d'origine trofica (malacia postraumatica). Leri delineò la differenza tra cifosi ereditaria postraumatica e malattia di Kümmel, considerando la prima come dovuta a strappo dei legamenti anteriori in soggetti curvi per tendenza personale o ereditaria, la seconda come espressione di lesioni esclusivamente ossee.

La patogenesi è ormai chiarita nel senso che il quadro va inserito nel gruppo delle malacie postraumatiche, simile alla sindrome di Südeck degli arti inferiori. Il trauma, misconosciuto o non, ha determinato frattura vertebrale di scarsa entità e mal trattata. La lesione vertebrale, a sua volta, attraverso meccanismi vascolari riflessi, è responsabile di decalcificazione grave a carico dei corpi vertebrali con conseguenti malacia e schiacciamento.

La cura consiste nell'immobilizzazione in corsetto gessato, da sostituire con una crociera metallica, che verrà tenuta per tutto il tempo necessario, e cioè fino alla scomparsa del dolore.

Può essere indicato il trapianto alla Albee (Donati).

Bibliografia

Monticelli G., Paltrinieri M. *et al.*, *Le fratture vertebrali*, in *Relaz. LVIII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Sett. 1963, Roma*, Vallecchi, Firenze.

Osteoporosi e osteomalacia vertebrali

S'intende per *osteoporosi* la riduzione globale del volume della sostanza ossea, senza alterazioni qualitative; l'osso è più leggero, più fragile (poroso) e radiograficamente ipertrasparente (in pratica si dovrebbe parlare di « atrofia ossea»).

Le osteoporosi che possono colpire la c. v. si possono suddividere in *primarie*: senile (fig. 26, *a sinistra*), postcli-

Digitized by Google

Fig. 27. Quadro radiografico di spondilite anchilosante. (*Osservazione Perricone*).

Fig. 28. Artrosi deformante della colonna lombare con osteofitosi intersomatica. (*Osservazione Perricone*).

materica, idiopatica giovanile; *endocrine*: da sindrome di Cushing, da cortisonici, da castrazione, da acromegalia, da diabete, da tireotossicosi; *carenziali*: da diete ipoproteiche e povere di Ca, da affezioni defedanti; da *alterazioni splancniche*: gastrectomia, insufficienza renale, ipercalciuria essenziale, etc.; da *inattività*: immobilizzazioni mentenute a lungo, paralisi, etc. (v. OSTEOPOROSI).

Indispensabili per un indirizzo terapeutico sono gli esami clinici, *radiografici*, *istologici*, e quelle indagini di laboratorio che consentono di valutare il ricambio Ca-P.

L'*osteomalacia* (fig. 26, *a destra*) è determinata da carenza di Ca e di Vit. D senza alterazioni del volume delle ossa, con trasformazione osteoide globale dello scheletro. Nel rachide si ha una marcata cifosi, con crolli vertebrali (vertebre a coda di pesce), fratture e microfratture (v. OSTEOMALACIA).

Spondilite anchilosante

La *spondilite anchilosante* (fig. 27) è una poliartrite cronica che colpisce soprattutto il rachide e le articolazioni sacro-

Digitized by Google

iliache. Sotto questa denominazione rientrano quelle affezioni che, in passato, venivano considerate separatamente sotto il nome di *malattia di Strümpell-Marie* e di *malattia di Bechterew*. La malattia è caratterizzata da rigidità progressiva della c. v., anchilosi delle articolazioni sacroiliache e coxofemorali, limitazione delle articolazioni scapolomerali (spondilite rizomelica), perdita della mobilità delle costole, che s'inizia dalle prime e finisce col comprenderle tutte. In casi più avanzati si può osservare una compartecipazione delle meningi.

La causa è oscura; non è stato possibile isolare un agente infettivo specifico. Le ricerche sul sistema endocrino non hanno fatto progredire le nostre conoscenze. Il riscontro di ipercalcemia ha fatto pensare ad un possibile ruolo paratiroideo, peraltro attualmente escluso.

L'*anatomia patologica* dimostra che si tratta di ossificazione di tutti i legamenti anteriori, posteriori, gialli, interspinosi, intertrasversari, per metaplasia del tessuto connettivo, più che per attività periosteale.

I dischi intervertebrali sono conservati, ma le fibrocartilagini possono essere colpite dal processo e creare vere sinostosi intervertebrali.

L'anchilosi delle grandi articolazioni, che non manca mai, deriva da ossificazione della capsula, dei cercini, dei legamenti. Non manca mai, ed è più o meno grave, il processo di atrofia ossea.

Il quadro clinico che presentano questi malati è caratterizzato dall'incurvamento della c. v. a cui si accompagna spesso l'anchilosi in flessione delle anche e delle ginocchia. In altri casi è la colonna cervicale a presentare un grado di flessione tale da portare il mento a contatto col torace. La deambulazione è resa impossibile, o si compie coi movimenti delle ginocchia e dei piedi; altre volte il paziente ruota alternativamente il bacino.

La cura è estremamente difficoltosa, basata su antinfiammatori, analgesici e fisiocinesiterapia. Quando qualche tratto del rachide è ancora mobile si può ottenere qualche vantaggio dal raddrizzamento a tappe. Le cure chirurgiche consistono in osteotomie correttive e nelle artroplastiche dell'anca. Alcuni soggetti hanno una tale tendenza alla formazione di tessuto osseo od osteoide che rendono vano qualsiasi intervento.

V. SPONDILITI.

Artrosi vertebrale deformante

Si tratta della localizzazione alla c. v. dell'artrosi (fig. 28; v. anche: ARTROSI), processo degenerativo ben distinto anatomicamente e clinicamente dalla spondilite anchilosante e caratterizzato dalla presenza di formazioni osteofitarie che saldano circolarmente, a ponte, i corpi vertebrali tra loro. Tali osteofiti, sotto forma di becchi, avanzano gli uni verso gli altri, fino a congiungersi e a saldarsi tra loro; altre volte s'ingranano con le punte, senza saldarsi.

La compromissione artrosica delle articolazioni interapofisarie comporta allargamento, ipertrofia delle faccette articolari apofisarie, e restringimento del foro di coniugazione ove passano le radici spinali.

Se nel radiogramma è facile riconoscere la deformazione a diabolo delle vertebre e la presenza di osteofiti, non è ugualmente agevole diagnosticare il restringimento di un foro di coniugazione o l'irregolarità di una faccetta apofisaria. Grossi osteofiti, impiantati alla base di tali apofisi e diretti verso il tronco nervoso che passa per il foro non lasciano traccia nel radiogramma.

Dal punto di vista clinico il primo sintomo che richiama l'attenzione è il dolore, diffuso al rachide, oppure irradiato, sia alla regione cervicobrachiale, sia a cintura o lungo lo sciatico.

Molte lombalgie o cervicalgie possono derivare da questa causa, ma più spesso sono legate ad una compressione da protrusione di un disco intervertebrale (v. ERNIA DEL DISCO).

La *cura* si fonda principalmente su analgesici e fisiocinesiterapia.

Per maggiori dettagli v. ARTROSI (II, 1293).

Bibliografia

Saidmann J., *Maladies de la colonne vertébrale*, 1948, I ed., Doin, Paris.

Osteoartropatie vertebrali varie

La *sindrome di Looser-Milkman* (fratture simmetriche da durata) è costituita da fratture simmetriche in corso di malacia generalizzata, che compaiono nei punti di massima tensione per il sovraccarico. Questa sindrome si osserva molto raramente alla c. v. ed è rivelata radiograficamente da zone di decalcificazione lineare, o pseudofratture delle ossa lunghe o del bacino. Alla colonna tali linee non si osservano e si nota una cifosi dolorosa, con difficoltà della deambulazione (v. OSTEOMALACIA).

La *sindrome di Cushing*, caratterizzata da osteoporosi, adiposità, ipertricosi ed ipertensione, dà luogo a dolori vertebrali e ad incurvamenti dovuti alla decalcificazione e all'osteoporosi. (V. CUSHING, MORBO E SINDROME DI).

La *malattia di Recklinghausen* è dovuta a iperfunzione delle paratiroidi con squilibrio del ricambio del Ca e del P, principalmente per adenoma paratiroideo. In seguito a ciò si verifica una produzione eccessiva di ormone paratiroideo, che modifica profondamente il regime del calcio e del fosforo (Erdheim).

Si notano in tali malati ipercalcemia, ipofosfatemia, ipercalciuria e iperfosfaturia, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.

La proliferazione del tessuto connettivo osseo, che viene a sostituire le parti solide riassorbite per opera degli osteoclasti, si manifesta nel radiogramma con una notevole trasparenza; dal punto di vista clinico si ha insorgenza di dolori agli arti e alla colonna. Si manifesta cifosi o cifoscoliosi come nella forma senile; le vertebre porotiche si schiacciano, divenendo cuneiformi o di forma discoidale.

Oltre alle cure ortopediche, comuni a tutte le forme di osteomalacia ed osteoporosi, si ricordi l'importanza dell'asportazione dell'adenoma paratiroideo (v. OSTEITE FIBROCISTICA; IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO).

Anche nella *neurofibromatosi* sono presenti le deviazioni della c. v. con cifosi e scoliosi, ingravescenti, a prognosi riservata *quoad functionem* (Perricone G., Giuliani G.). V. NEUROFIBROMATOSI.

Tra le *osteoartropatie neuropatiche* vanno ricordate quelle secondarie a morbo di Parkinson, alla siringomielia, alla tabe, alla malattia di Friedreich (v. ARTICOLAZIONI).

Nella *tabe* (v.), la localizzazione a carico delle articolazioni della c. v. (lombare) è evenienza rara, in confronto a quelle delle grandi articolazioni, ben note nelle loro caratteristiche cliniche.

La vertebra, in preda al processo osteoporotico, si deforma, si incunea tra le altre, si fissa, per mezzo del processo riparativo addensante che si manifesta come osteofitosi, al tessuto osteoide bloccando corpi vertebrali, lamine, apofisi, dischi e legamenti. Un processo distruttivo e riparativo così esteso causa pochi dolori e poche noie al paziente (Alajouanine e Thurel).

La colonna nel *morbo di Paget* (fig. 29) assume caratteristiche che meritano di essere conosciute onde evitare errori diagnostici con forme più comuni e più pericolose per la vita, quali i tumori primitivi e secondari. Questa malattia si localizza nelle vertebre nel 50% dei casi. È caratteriz-

Digitized by Google

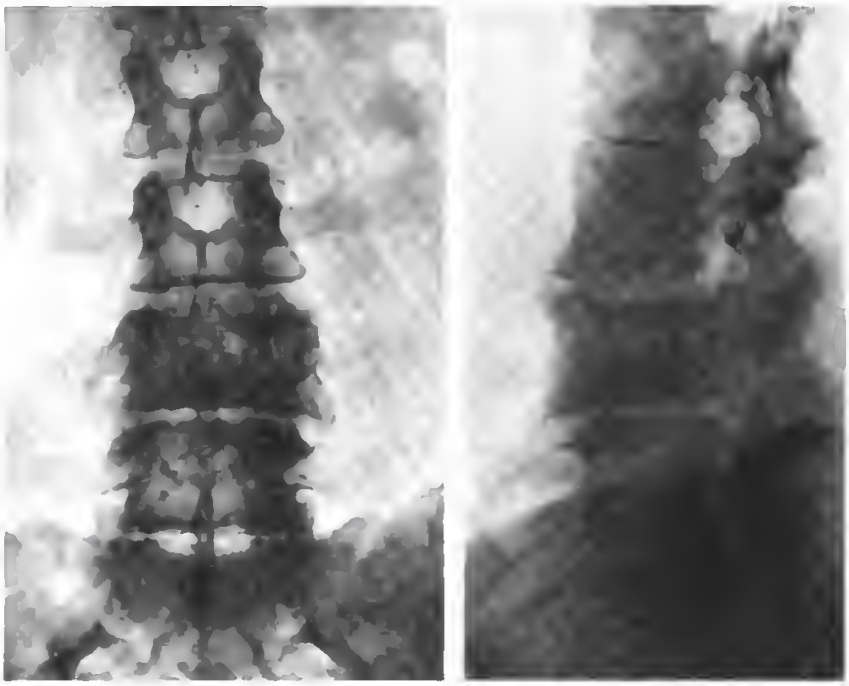


Fig. 29. Quadro radiografico di morbo di Paget di Liv. *A sinistra*: proiezione anteroposteriore; *a destra*: proiezione laterale. Si noti la vertebra allargata e schiacciata, con apposizione di tessuto osteoide. (*Osservazione Perricone*).

zata dalla ben nota deformità del cranio, delle ossa della faccia, degli arti inferiori; il tronco s'incurva, costituendo una delle principali caratteristiche della malattia.

Sono le forme localizzate esclusivamente alle vertebre quelle che rivestono per noi importanza dal punto di vista della diagnosi differenziale. Quale sia la ragione per cui il morbo di Paget si localizzi di preferenza nel sacro e nella colonna non sappiamo, per quanto sia logico supporre che il tessuto spongioso, di cui queste parti sono tanto ricche, si presti meglio al lavorio di apposizione e di distruzione della sostanza ossea tipico della malattia.

La vertebra pagetica è rammollita, si lascia tagliare col coltello, si schiaccia, si allarga sotto il carico. L'allargamento non è dato solo dallo schiacciamento, ma dall'apposizione di nuovo osso, o meglio di tessuto osteoide, che può assumere un enorme sviluppo.

Sia all'esame diretto di un pezzo anatomico sezionato, sia a quello radiografico, si possono distinguere 3 tipi: osteolitico, osteoporotico, litocistico. Il primo dà l'immagine della cosiddetta vertebra di marmo; il secondo, che è il più comune, si mostra con l'aspetto di grosse colonne *trabecolari* tra un tessuto decalcificato; il terzo è una mescolanza dei due tipi principali.

Nel tipo osteoporotico le colonne trabecolari si trovano disposte in modo tale che sembrano legare la faccia superiore e la faccia inferiore del corpo vertebrale.

La diagnosi differenziale, in queste forme localizzate ad un'unica vertebra, può presentare difficoltà notevoli: se la vertebra è del tipo osteolitico, addensante, può essere confusa con quelle della malattia di Albers-Schönberg, o col cancro metastatico della prostata.

Così dicasi per l'angioma vertebrale, che può essere confuso con alcune forme del morbo di Pott, con la malacia e l'osteoporosi senile.

Generalmente nella malattia di Paget iniziale, la forma che assume la vertebra è quella di tipo osteolitico, mentre, in un secondo periodo, prevale il tipo osteoporotico (F. Delitala). V. OSTEITE DEFORMANTE.

Le *asteopatie* e *condrodisplasie genotipiche* sono malattie ereditarie, su anomalie biochimiche e strutturali dei tessuti connettivi (tessuto osseo = osteopatie; zone cartilaginee epifisarie e di coniugazione = condrodisplasie).

Ponseti pensa che alcune scoliosi cosiddette idiopatiche possano generarsi da alterazione congenita del metabolismo connettivale.

Tra le *asteopatie genatipiche* ricordiamo: l'*asteogenesis imperfecta* (*fragilitas assium hereditaria*) in cui le vertebre sono osteoporotiche, a lente biconcava (vertebra di pesce); l'*asteapetrosi* (morbo marmoreo, malattia di Albers-Schönberg) con forte addensamento radiografico di tutto lo scheletro e quindi anche delle vertebre.

Tra le *candrodisplasie genotipiche* citiamo: l'*acondroplasia* con vertebre accorciate sagittalmente e cuneiformi (cifosi con iperlordosi lombare); la *condrodisplasia spondiloepifisaria* con platispondilia e accorciamento quindi del tronco; il *gargoilismo* (malattia di Hurler) con platispondilia, vertebre a cuneo (cifosi). V. CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE.

Le *alterazioni da raggi X* (necrosi ossea) sono rilevabili radiograficamente per zone di addensamento e determinano scoliosi o cifosi; la *tossicosi cronica da fluora* è caratterizzata da neoproduzione endostale e periostale, somigliante all'osteopetrosi; la *tossicosi da fosfaro, piambo, bismuta* dà strie e anelli radiopachi multipli e paralleli.

Nel *morbo di Cooley* (anemia mediterranea, anemia emolitica cronica genotipica) la radiografia della c. v. mostra un quadro di rarefazione « a nido d'ape » e l'assottigliamento corticale di tutti i corpi vertebrali (v. ANEMIE; TALASSEMIE).

Citiamo ancora il *granulama eosinofila* (fig. 30) che colpisce frequentemente la c. v. con quadro radiografico di osteolisi « a macchia d'olio », che nel fanciullo può dar luogo ad uno schiacciamento (*vertebra plana*) e colpisce una sola vertebra, raramente più vertebre. La guarigione è quasi sempre spontanea o con la roentgenterapia. V. GRANULOMA EOSINOFILO.

Digitized by Google

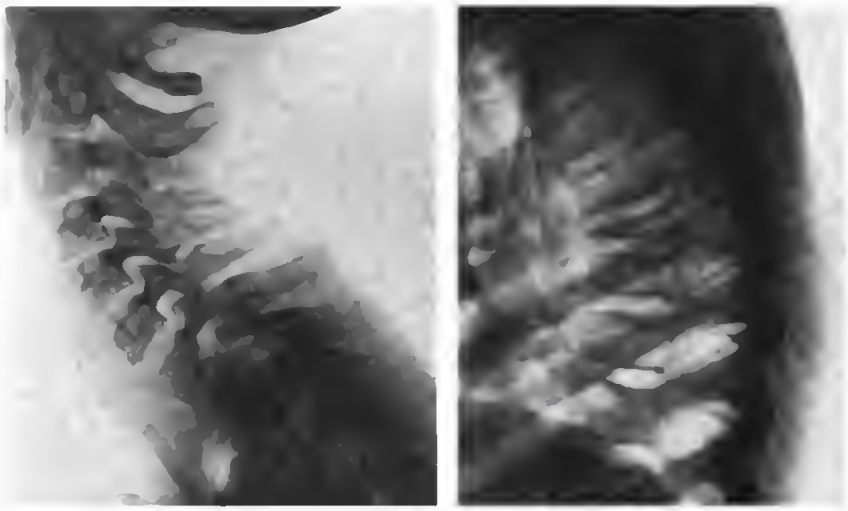


Fig. 30. Granuloma eosinofilo di D_I e D_{VII}, con schiacciamento del corpo vertebrale. *A sinistra*: rachide cervicale; *a destra*: rachide dorsale. (*Osservazione Perricone*).

Bibliografia

Alajouanine T. H., Thurel R., *Presse Med.*, 1934, 42, 1862.
Manzoni A., *Atti Soc. Emiliana-Romagnola-Triveneta Ortop. Traum.*, 1966, 11, 1.
Perricone G., Giuliani G., *Chir. Organi Mov.*, 1970, LIX, 3, 245.
Sabetta F., Giachi L. M., *Chir. Organi Mov.*, 1970, LXI, 1, 29.

FRANCESCO DELITALA E GASPARE PERRICONE

Tumori

Come in ogni altra parte dello scheletro, anche a carico della c. v. possono manifestarsi neoplasie che, dal punto di vista anatomopatologico, potranno essere primitive o secondarie e, le prime, benigne o maligne. Oltre alle localizzazioni vertebrali in senso stretto (escludendo perciò *a priori* quei tumori che insorgono a carico del midollo spinale, delle radici e delle guaine meningee [v. MIDOLLO SPINALE], affezioni queste trattate in altra sede) esistono neoplasie dello spazio epidurale, spazio virtuale compreso fra dura madre e superficie interna del canale vertebrale.

Prima di descrivere, in modo ovviamente succinto, le singole varietà, non va dimenticato che, anche nella c. v., analogamente a quanto si verifica nel cranio, dati gli stretti rapporti fra osso e formazioni nervose, neoplasie istologicamente benigne possono avere un andamento clinico maligno, per le gravi e irreparabili complicanze che possono determinare; per gli stessi motivi di ordine anatomico i tumori vertebrali si manifestano, in genere, con una evidente sintomatologia dolorosa.

Tumori primitivi

Essi sono il condroma, l'angioma, l'osteoma osteoide, il tumore gigantocellulare e la cisti aneurismatica (tutti questi benigni); fra i maligni ricordiamo il condrosarcoma, il reticolosarcoma, il tumore di Ewing, il fibrosarcoma, l'osteosarcoma, il cordoma, il mieloma multiplo.

Il *condroma*, nelle sue varietà di eccondroma ed encondroma, si localizza raramente alla colonna (dal 3 al 5% delle varie statistiche), si accresce lentamente ma può raggiungere ragguardevoli dimensioni. Poiché si localizza di preferenza su lamine e peduncoli, determina, in genere,

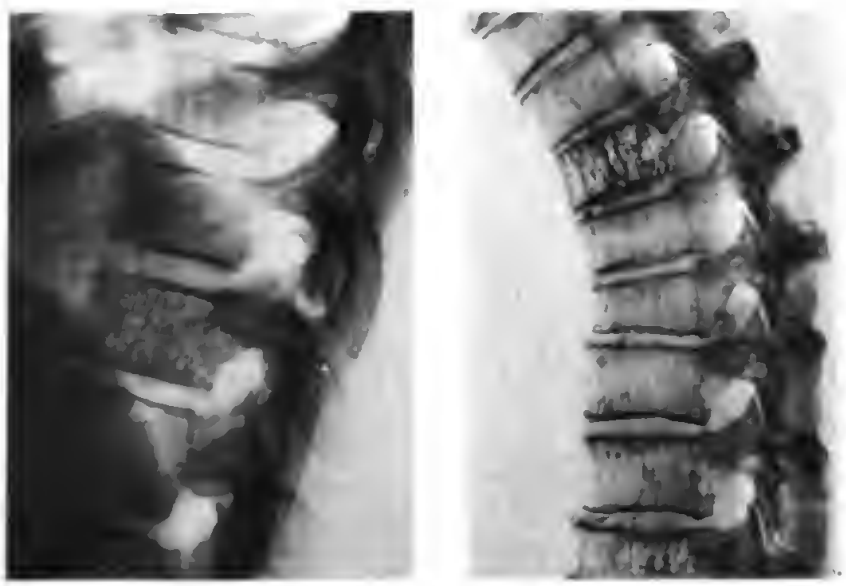


Fig. 31. *A sinistra*: angioma vertebrale. *A destra*: pezzo anatomico di angioma vertebrale. (*Osservazione Delitala*).

Digitized by Google

Fig. 32. Osteoma osteoide del peduncolo di sinistra di Cvu. *A sinistra*: proiezione antero-posteriore; *a destra*: proiezione obliqua. (*Osservazione Perricone*).

sindromi radicolari, mentre più rara è la compressione midollare. La terapia è chirurgica e la prognosi, generalmente, buona.

L'*angioma* (fig. 31), pur essendo una neoplasia scheletrica rara, si localizza con predilezione al corpo vertebrale ove determina un quadro radiografico assolutamente caratteristico e tale da permettere agevolmente la diagnosi.

Questo tumore si manifesta, infatti, sui radiogrammi con una inconfondibile striatura verticale dovuta all'ispessimento reattivo di alcune trabecole, in contrasto con la generale rarefazione del corpo vertebrale. Molto spesso l'angioma è un reperto occasionale in radiogrammi eseguiti per altri scopi, ma altre volte si manifesta con dolori ribelli alla colonna o, più raramente, con sindromi neurologiche compressive quando il tumore, superati i confini dell'osso, giunge a contatto con le formazioni nervose oppure quando, per traumi anche modesti, si abbia un crollo del corpo vertebrale interessato.

La terapia dell'angioma è essenzialmente ortopedica (tutori) e radiante, associata o preceduta, quest'ultima, eventualmente, da una laminectomia decompressiva.

Il *tumore gigantocellulare* si localizza non infrequentemente nella c. v. (22 casi su un totale di 109 osservati da Goidanich).

Questa neoplasia, che si instaura preferibilmente negli archi, diffondendosi da qui in modo più o meno rapido, conduce a vaste osteolisi. I disturbi neurologici, sotto forma di brachialgie, dolori intercostali, cruralgie e sciatalgie, sono frequenti; possono pure verificarsi compressioni midollari con lenta comparsa di paraparesi o paraplegia.

In alcuni casi tutto il corpo vertebrale può schiacciarsi riducendosi ad una sottile massa compresa fra due spazi discali di normale ampiezza.

Anche la *cisti aneurismatica* può localizzarsi alla c. v. determinando quadri radiografici assai simili a quelli del tumore gigantocellulare; serve, ad una diagnosi differenziale, soprattutto il fattore età, preferendo, la cisti aneurismatica, soggetti più giovani.

La terapia di queste neoplasie è chirurgica e radiante; nei casi di limitate dimensioni si possono praticare anche trapianti ossei.

L'*osteoma osteoide* (fig. 32), compreso generalmente fra le neoplasie ossee benigne (anche se non è affatto certa la sua appartenenza a questo capitolo della patologia), colpisce raramente la colonna e si localizza di preferenza nelle lamine e nei peduncoli. Le terapia è chirurgica e la prognosi buona.

Fra i *tumori primitivi maligni* il *condrosarcoma* è uno dei più frequenti (8% delle localizzazioni secondo Goidanich),

Fig. 33. Tumore primitivo di Ewing, interessante corpi vertebrali e costole. (*Osservazione Delitala*).

Digitized by Google

Rachialgie e rigidità della colonna sono sintomi iniziali cui possono far seguito, quando la neoplasia abbia invaso il forame vertebrale o quelli coniugali, sintomi neurologici.

Radiograficamente si apprezzano grosse masse neoplastiche con all'interno caratteristiche calcificazioni che possono indirizzare verso una diagnosi di natura.

Quando il tumore sia tecnicamente aggredibile (in genere raggiunge volumi notevoli) la terapia chirurgica è da preferirsi dando spesso risultati buoni e duraturi; in caso contrario si ricorrerà alla terapia radiante tenendo conto, però, della sua scarsa efficacia su tale tipo di neoplasia.

Anche il *reticolosarcoma* ed il *tumore di Ewing* (fig. 33) possono interessare la c. v. Il primo predilige l'età giovanile e media della vita, il secondo è appannaggio dell'infanzia e dell'adolescenza.

Il reticolosarcoma determina osteolisi massive con crolli vertebrali precoci cui fanno seguito, naturalmente, manifestazioni neurologiche.

Nel tumore di Ewing, analogamente a quanto si verifica nelle altre localizzazioni, a causa della spiccata reattività infantile, si notano, accanto ad aree osteolitiche, zone di addensamento sclerotico e, per tale motivo, le fratture patologiche sono meno frequenti.

La terapia è radiante e, eventualmente, chirurgica.

Assai rara la localizzazione vertebrale del *fibrosarcoma*, mentre l'*osteosarcoma* si manifesta con una certa frequenza a carico della colonna (17 casi su 175 riportati da Goidanich).

La rapida crescita e l'invasività, peculiari di tale neoplasia, giustificano la precoce comparsa di segni neurologici con lesioni radicolari e midollari.

Il quadro radiografico è vario e rispecchia il polimorfismo proprio di questo tumore, prevalendo ora i fenomeni litici, ora quelli addensanti; per tale motivo la diagnosi, spesso impossibile clinicamente, è legata all'esame bioptico. La rapida evoluzione e la metastatizzazione precoce dell'osteosarcoma fanno generalmente escludere il trattamento chirurgico e la terapia radiante rimane l'unico tentativo possibile.

Il *cordoma* è un tumore maligno che si localizza esclusivamente alla c. v. e alla base cranica: il tratto sacrococcigeo e il *clivus* di Blumenbach sono le sedi nettamente preferite.

Lo sviluppo è assai lento e la massa tumorale raggiunge spesso dimensioni notevolissime; rare le metastasi.

Il quadro radiografico è dominato dall'osteolisi, e le complicanze nervose, dato il lento accrescersi di questa neoplasia, sono tardive.

Il trattamento è chirurgico e spesso va ripetuto essendo facili le recidive locali. L'atto operatorio va preceduto o seguito da terapia radiante.

Nelle localizzazioni vertebrali del *mieloma* il quadro radiografico caratteristico è rappresentato da uno o più crolli vertebrali con integrità degli spazi discali, aspetto quest'ultimo che permette una diagnosi differenziale fra le neoplasie della colonna e le forme infiammatorie (in particolare tubercolari) ove il disco intersomatico è costantemente e precocemente compromesso. Il mieloma può essere distinto dalle lesioni metastatiche o da quelle legate all'osteoporosi senile soprattutto grazie ai dati di laboratorio (VES, protidemia, elettroforesi, immunoelettroforesi, ricerca della proteina di Bence Jones) e alla presenza eventuale di caratteristiche lesioni osteolitiche in altre sedi (cranio, costole, bacino). V. PLASMOCITOMA.

La terapia, trattandosi di lesione generalizzata, è principalmente medica.

Tumori secondari

Un importante capitolo delle lesioni tumorali vertebrali, data l'alta frequenza, è quello delle *metastasi*: queste sono nella grande maggioranza dei casi di natura carcinomatosa.

Esse sono date, in prevalenza, da tumori della mammella, dello stomaco, della tiroide, dei bronchi, della prostata e dell'utero; rare quelle da sarcomi.

Clinicamente il quadro varia dalla sola rachialgia a forme con interessamento radicolare, radicolomidollare e midollare. Radiograficamente possiamo osservare forme osteolitiche, forme osteolitico-osteoblastiche e forme addensanti. Nelle varietà litiche il quadro radiografico è caratterizzato dalla deformazione più o meno grave (sino alla scomparsa) di uno o più corpi vertebrali mentre gli spazi intersomatici appaiono conservati.

La rapida distruzione delle vertebre giustifica la comparsa di dolori molto violenti e di segni neurologici precoci.

Accanto alle forme osteolitiche, che sono in numero maggiore, ve ne sono altre in cui osteolisi e addensamento si affiancano conferendo alla vertebra colpita un aspetto tigrato e maculato.

Fig. 34. Metastasi di tumore della prostata in L1. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

Nelle varietà addensanti pure (in genere secondarie a tumori della prostata [fig. 34]) il corpo vertebrale assume un aspetto sclerotico e, di conseguenza, i crolli patologici sono rari.

Il trattamento delle lesioni metastatiche è essenzialmente medico (antimitotico e ormonale); la terapia radiante è riservata prevalentemente alle forme monofocali, mentre quella chirurgica (ampie decompressioni) è da considerare un palliativo in caso di dolori particolarmente violenti e ribelli.

Tumori dello spazio epidurale

Un ultimo capitolo, come abbiamo accennato nella premessa, è quello delle neoplasie che si localizzano nello spazio epidurale. Anatomopatologicamente, anche in questa sede, si possono osservare tumori primitivi e secondari.

Fra i primi, benigni e maligni, nella documentata casistica di Cecchini sono riportati mixofibromi, angiomi, sarcomi indifferenziati, mixosarcomi, fibrosarcomi, reticolosarcomi, emangioendoteliomi.

Le lesioni metastatiche possono avvenire per contiguità da segmenti rachidei adiacenti, per via ematogena diretta o per diffusione ematogena retrograda.

Accanto a queste forme possono esistere lesioni per diffusione epidurale di tumori paravertebrali, in particolare carcinomi broncopolmonari a sede ilare e parailare (Cecchini).

La diagnosi delle neoplasie dello spazio epidurale può essere, talvolta, assai difficile specie quando sono assenti, almeno nelle fasi iniziali, evidenti lesioni ossee e quando l'esordio è banale (rachialgie, radicoloalgie). In tali casi solo la mielografia, con l'evidenziazione di blocchi parziali o totali del mezzo di contrasto, può indirizzare verso l'intervento, mentre la diagnosi di natura è affidata all'esame istologico.

La terapia è in genere chirurgica, associata o preceduta da terapia radiante.

Bibliografia

Calandriello B., *Malattie della colonna vertebrale e del bacino osseo*, 1963, UTET, Torino.
Cecchini M., *Patologia e clinica dello spazio epidurale spinale*, 1966, Ed. Scientifiche Clinica Ortopedica Univ., Firenze.
Fineschi G. F., *Arch. Putti*, 1952, 2, 267.
Goidanich I. F., *I tumori primitivi dell'osso*, 1957, Poligrafici Il Resto del Carlino, Bologna.
Lichtenstein L., *Bone Tumors*, 1959, Mosby, St. Louis.
Paltrinieri M., *Chir. Organi Mov.*, 1937, 23, 141.
Pietrogrande V., *Atti Soc. Ital. Ortop. Troum.*, 1966, 41, 1.
Venturi R., *Chir. Organi Mov.*, 1962, 51, 212.
Zanoli R., *Chir. Organi Mov.*, 1938, 12, 87.

FRANCO OHISELLINI

CHIRURGIA

SOMMARIO

Terapia chirurgica della scoliosi (col. 651). - **Terapia chirurgica della spondilite anchilosante** (col. 656). - **Terapia chirurgica della spondilolistesi** (col. 657). - **Trattamento chirurgico del morbo di Pott** (col. 661).

Terapia chirurgica della scoliosi

La terapia della scoliosi deve essere impostata e attuata molto precocemente in modo da evitare di giungere a deformità gravissime: essa si fonda principalmente su busti ortopedici, dei quali il più idoneo è quello di Milwaukee (Blount), che va portato sino a maturazione della c. v.

L'indicazione chirurgica va posta nelle gravi scoliosi sia come unica terapia sia come terapia finale dopo una cura incruenta.

All'Istituto Rizzoli, in 60 anni, sono state curate migliaia di scoliosi e gli interventi eseguiti sono stati più numerosi negli ultimi anni grazie anche ai moderni metodi di correzione, di stabilizzazione e di anestesia.

La terapia chirurgica delle scoliosi trova le sue indicazioni in particolari casi, per un problema non solo estetico ma anche funzionale.

Quando una scoliosi dorsale superi i 60° s'instaura una diminuzione rilevante della capacità vitale (Collins e Ponseti, 1969), con aumento della morbilità e mortalità (il doppio della media secondo Nachemson).

Anche quando non si verifichi il decesso per malattie cardiache e polmonari la capacità lavorativa di questi soggetti diminuisce notevolmente, per cui essi rientrano nella categoria degli invalidi.

J. Guérin, nel 1839, rendeva noti i primi risultati di terapia chirurgica delle scoliosi effettuando tenomiotomie sottocutanee dei muscoli dorsali.

F. Carbonaj, professore di clinica ortopedica e direttore del Pubblico spedale ortopedico di Firenze, pubblicava i suoi risultati sulla cura delle scoliosi, fra i quali un caso trattato con « sezione sottocutanea dei muscoli sacrolombare e lungo dorsale ».

Vari altri tentativi chirurgici si susseguirono sino al concetto di solidarizzare le vertebre (artrodesi), del quale furono propugnatori Hibbs (1911) e Albee (1913).

Le metodiche di artrodesi di questi due AA., anche se con qualche lieve modifica, rimangono tuttora valide; al tempo operatorio « artrodesi » si fa precedere la correzione incruenta della deformità e, in fase intraoperatoria, l'utilizzazione di protesi rigide (distrattori di Marino-Zuco, di Allan, di Resina e ultimo in ordine cronologico quello di Harrington).

All'intervento chirurgico deve precedere, come sopra detto, la correzione delle deformità, le cui metodiche variano da caso a caso.

A parte un gruppo limitato di casi (scoliosi neurofibromatosiche, da malattia di Friedreich, da siringomielia, da poliomielite, etc.) la causa della deviazione vertebrale è sconosciuta e la deformità s'instaura lentamente e subdolamente. Se non s'interviene in tempo con mezzi incruenti (apparecchi gessati, tutori ortopedici) le curve scoliotiche fatalmente si accentuano e allora in molti casi anche la terapia chirurgica non riesce a ridare al rachide la sua primitiva morfologia.

Oltre a ciò bisogna considerare che la terapia chirurgica, si fonda sull'artrodesi vertebrale, con o senza ausili di stabilizzazione meccanica (strumentari di Harrington), e che l'artrodesi blocca lunghi tratti di c. v., diminuendo quindi la funzione rachidea.

Esistono però molti casi nei quali l'unico mezzo a nostra disposizione, per migliorare la capacità vitale e per consentire quindi un futuro migliore a questi pazienti, è quello chirurgico.

I seguaci del metodo della resezione del gibbo costale come pure quelli delle « epifisiodesi » sono in sempre minor numero.

Il metodo di ravvicinare le costole allargate del lato convesso mediante un filo metallico e di divaricare quelle del lato concavo si presta a critiche. Villi, che con tale metodo ha operato 32 casi, ha avuto cattivi risultati. Gruca, di Varsavia, partendo dal concetto troppo semplicistico (era già quello di Andry) che la scoliosi è dovuta a squilibrio muscolare, ha cercato di ripristinare l'equilibrio, negli stadi precoci del male, inserendo molle piatte di acciaio, della forza traente di 2-10 kg, tra le apofisi trasverse terminali della curva principale, e mostra radiogrammi nei quali realmente la correzione è stata ottenuta.

Digitized by Google

Fig. 35. Scoliosi poliomielitica con gravi alterazioni scheletriche e funzionali. Si noti il disassamento del tronco, il notevole gibbo costale destro. Nelle figure poste in basso, la paziente è sottoposta al trattamento con trazione «Halo» al cranio e con barre di collegamento a un bustino di gesso pelvico. Durante la fase preparatoria all'intervento di artrodesi la distrazione del rachide viene ottenuta con allungamento graduale delle barre di collegamento. (*Osservazione Perricone*).

Delitala, sebbene consideri le endoprotesi uno dei grandi mezzi della chirurgia dell'avvenire, è piuttosto scettico sul metodo delle molle, dato che tutti i corpi estranei introdotti nell'organismo, se non rimangono assolutamente immobili, danno luogo a reazione locale e vengono espulsi, e obietta che una semplice molla non può agire su una colonna in preda a potenti azioni muscolari deformanti e sottoposta a sforzi.

Sintetizzando possiamo dire che sotto i 13 anni, cioè quando la maturità scheletrica non è ancora sufficiente, bisogna opporsi con tutti i mezzi al progredire della scoliosi (apparecchi gessati, tutore di Milwaukee o di tipo Lyonese, etc.; fig. 35). Sopra i 13 anni, quando la curva supera i 50° l'indicazione è di correzione-artrodesi (figg. 36 e 37).

Dopo la maturità ossea, se esistono alterazioni funzionali o gravi deformità, è opportuno porre l'indicazione chirurgica.

Inoltre sarà necessaria un'indicazione di correzione-artrodesi in tutti i casi con gravi deformità vertebrali, dovute a poliomielite, a sindromi neurofibromatosiche, ad alterazioni congenite di sviluppo.

L'artrodesi va effettuata soltanto dopo aver raggiunto il massimo grado di correzione e quando si abbia la certezza che il blocco di un tratto del rachide non aggravi le curve soprastanti e sottostanti.

La tecnica di Hibbs (fig. 38 e 39) consiste nel praticare tante piccole artrodesi quante sono le articolazioni intervertebrali, il che è più facile a dirsi che a farsi, date le irregolarità, le deformazioni, la torsione che subiscono le singole vertebre.

Il metodo di Albee e la modificazione di Halstead consistono nel disporre tra il corpo vertebrale e l'apofisi spinosa sezionata alla sua base una lunga stecca ossea prelevata dalla tibia.

Hue adopera una tecnica mista preparando il letto col fendere le apofisi spinose in due parti ineguali, col sezionarle alla base mediante la pinza di Horsley, e col porre il trapianto su questo letto cruentato, fissandolo con punti di catgut.

Se il trapianto, per essere rigido, non si adatta al suo letto, viene rotto in vari punti, pur conservando integra la lamina ossea.

Le tecniche chirurgiche ormai sono sistematizzate nelle artrodesi con la metodica di Hibbs, usando osso autoplastico ovvero omoplastico o eteroplastico e lo strumentario di Harrington (distrattori o compressori rigidi ad aste).

La tecnica chirurgica, ormai accettata da tutto il mondo, è quella che utilizza lo strumentario di Harrington (fig. 38). All'atto chirurgico deve sempre precedere la correzione per quanto più è possibile delle deformità; le metodiche più usate sono quelle che si avvalgono di apparecchi ges-

Digitized by Google

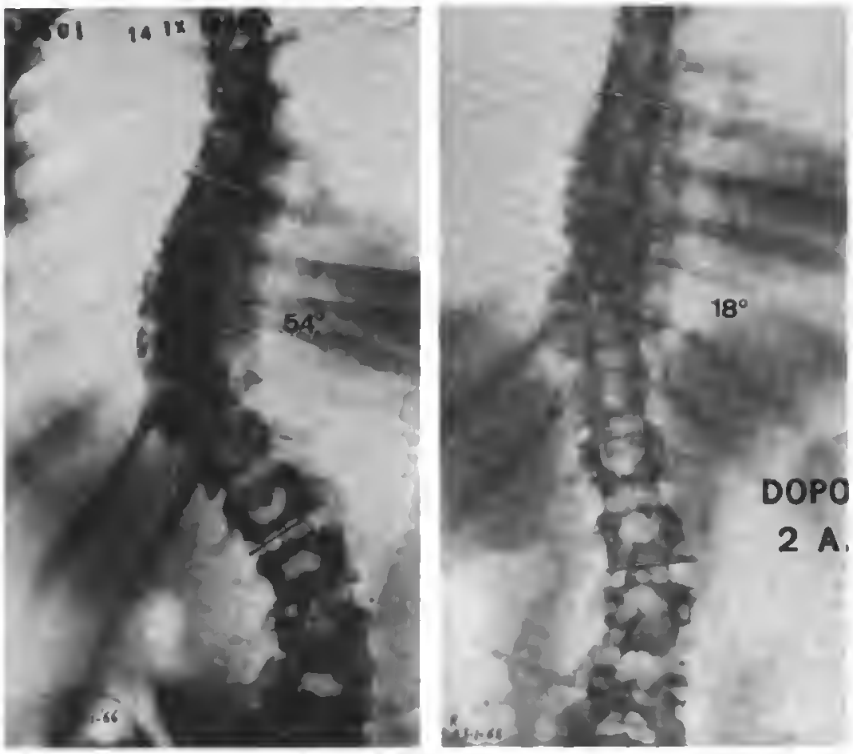


Fig. 36. Scoliosi idiopatica destra-convessa dorso-lombare in ragazzo di 15 anni. *A sinistra*: prima della correzione delle curve scoliotiche con metodo di Risser e stabilizzazione della correzione con artrodesi vertebrale secondo Hibbs.
A destra: risultato dopo due anni dall'intervento chirurgico. (*Osservazione Perricone*).

sati confezionati in correzione delle deformità (metodo di Risser, metodo di Stagnara o quello di trazione applicata al cranio [Halo] e collegato da aste rigide a un bustino di gesso o quello della trazione halofemorale).

La tecnica chirurgica consiste nella decorticazione delle lamine, delle articolazioni interapofisarie (del tratto da artrodesizzare), nell'utilizzazione dello strumentario di Harrington; questo permette di stabilizzare le curve scoliotiche (aste metalliche distraenti o traenti a seconda che siano poste dalla parte della concavità o da quella della convessità) e apposizione di trapianti ossei dopo la cruentazione.

Gli uncini del distrattore di Harrington si applicano: il superiore sotto un massiccio articolare e l'inferiore al limite fra lamina e massiccio articolare.

I risultati sono buoni ma siamo ancora lontani dalla terapia di elezione che deve essere precoce, incruenta.

Dopo l'intervento va riconfezionato un apparecchio gessato che verrà mantenuto sino alla completa artrodesi del tratto operato.

Esistono scoliosi paralizzanti e una volta che si sia stabilito che la vera origine della *paraplegia* risiede nella scoliosi che flette, torce, stira il midollo e le sue radici, causando disturbi di circolo e provocando alterazioni della sostanza midollare, l'intervento chirurgico porta rapidi vantaggi e qualche volta la guarigione.

È necessario far precedere, molte volte, la correzione incruenta della deformità (trazione con Halo, etc.).

La mielografia indica la sede della compressione e indica quale ampiezza si debba dare alla laminectomia. Questa si pratica incidendo la cute con un taglio curvilineo, paraspinoso e isolando l'apice delle apofisi spinose. Per via smussa si liberano le apofisi alla loro base, evitando perdite di sangue, col tamponare e comprimere la massa comune; le apofisi vengono staccate rasente alle lamine; demolite queste, con le pinze laminotome, si vede la dura madre. Tale laminectomia è resa difficile dalla torsione vertebrale, tanto che, a non operare con la massima cautela, si corre il rischio di ledere il midollo.

Si deve aprire e liberare largamente lo speco, per poter detendere le radici nervose.

In un secondo tempo si può ricorrere ad un trapianto vertebrale con o senza strumentario di Harrington sia per fissare la correzione ottenuta, sia per evitare il prodursi di nuove curve.

V. anche: SCOLIOSI.

Bibliografia

Marchetti P. G., Faldini A., Ponte A., *Il trattamento chirurgico delle scoliosi*, in *Relaz. LIII Congresso Soc. Ital. Ortop. Traum. 1968, Pisa*, Gaggi, Bologna, *bibl.*
Pais C., *Chir. Organi Mov.*, 1947, **31**, 29.

Terapia chirurgica della spondilite anchilosante

Si deve a Smith-Petersen (1941) il merito di aver compreso che le anchilosi in flessione del tronco, per gravi che siano, possono essere corrette mediante osteotomia vertebrale. Fu De Marchi il primo, in Italia, ad applicare tale metodo: seguirono Delitala e Pais (fig. 40) ed ora la tecnica è usata da tutti gli ortopedici, con indiscutibile vantaggio.

Non è un mezzo da adoperare senza uno studio accurato del soggetto, né è sempre innocuo. Delitala consiglia somma prudenza per le osteotomie dorsali e cervicali. Tra i possibili danni Crawford elenca la compressione del midollo, la rottura dell'aorta, la dilatazione acuta di stomaco, l'ileo paralitico, le piaghe da decubito.

L'intervento consiste in una laminectomia ampia, con asportazione, lateralmente, delle apofisi articolari, interessante (se la cifosi è a sede lombare) le lamine della II, III, IV lombare per un'altezza di ca. 4 cm. Una volta

Digitized by Google

spostati il sacco durale e le radici, si scopre il legamento vertebrale posteriore, si passa con la sgorbia o col cucchiaio nello spazio tra le due vertebre e se ne asporta un cuneo più o meno alto, a seconda del grado della cifosi.

Le apofisi spinose vanno sezionate alla base e scostate di lato. Saranno utilizzate per la sintesi.

Mediante l'amaca speciale applicata al letto da trazione si procede con prudenza alla correzione, controllando con la vista il sacco durale e le radici nervose. Avvenuta la correzione si suturano con nailon le apofisi spinose ravvicinate e quelle staccate alla base e si pongono, per prudenza, anche due stecche eventualmente prelevate dalla banca dell'osso. Pais ebbe 5 buoni risultati su 5 casi operati.

Bibliografia

Merle D'Aubigné R., Postel M., *Chirurgie du rhumatisme: rachis-membre supérieur*, 1971, Masson, Paris.
Pais C., *Chir. Organi Mov.*, 1953, 37, 148.

Terapia chirurgica delle spondilolistesi

Per *spondilolistesi* deve intendersi lo scivolamento di un corpo vertebrale sul sottostante; è chiaro che tutto il tratto di c. v. sovrastante il corpo vertebrale « scivolato » accompagna questa vertebra nel suo spostamento.

Le cause delle spondilolistesi sono varie e lo scivolamento può avvenire a varie altezze della c. v.; il più colpito è il rachide lombare (V lombare = 60-90% dei casi; IV lombare = 10-30%; III lombare = 2-7%); rarissima è la spondilolistesi cervicale.

Le spondilolistesi si classificano in *istmiche* (se interessano l'arco posteriore vertebrale) e *articolari* (se la causa risiede nelle articolazioni apofisarie).

Le spondilolistesi posteriori (retrospondilolistesi) non richiedono trattamento chirurgico.

Le spondilolistesi dei bambini hanno sempre una prognosi riservata e anche la terapia chirurgica precoce con artrodesi posteriore dà cattivi risultati (Taillard), mentre la metodica con aste di Harrington porta a risultati migliori (37%, Scaglietti e coll.).

La diagnosi clinica delle spondilolistesi si fonda sul dolore, che passa dalla lombalgia alla sciatalgia bilaterale, e sulla lordosi, caratterizzata da una depressione che si palpa al disopra del sacro.

L'esame radiografico, quando si tratta di vertebra lombare, nella proiezione anteroposteriore, dimostra l'esistenza di un'ombra a cappello di carabiniere rovesciato; nella laterale si nota la discontinuità del peduncolo.

È assai discutibile, sotto il profilo medicolegale, l'influenza del trauma nella genesi della spondilolistesi.

La terapia delle spondilolistesi dovrebbe essere essenzialmente chirurgica; però le varie statistiche ci dicono che solo il 20% richiede un intervento.

Questo perchè la spondilolistesi, oltre alla lombalgia, dà raramente segni di sofferenza radicolare.

Quando la terapia conservativa (busto ortopedico), le

Fig. 37. Scoliosi dorsale in ragazza di 14 anni, con curva di compenso dorsale alta e dorso-lombare di notevole entità. *A sinistra*: prima della correzione con apparecchio gessato secondo la metodica di Risser.
A destra: stabilizzazione della correzione ottenuta con chiodo distrattore di Harrington e artrodesi tipo Hibbs. (*Osservazione Perricone*).

Digitized by Google

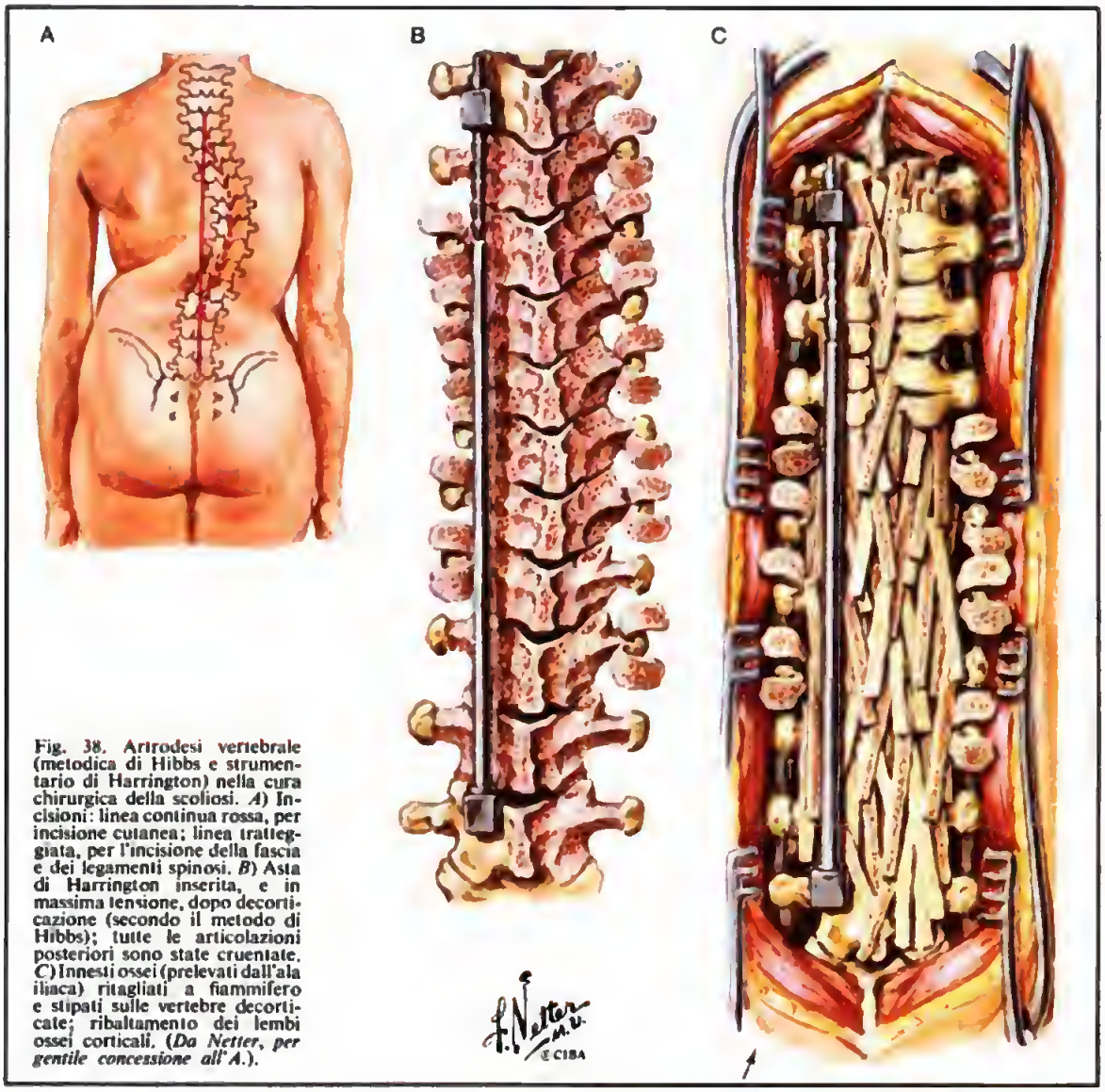


Fig. 38. Artrodesi vertebrale (metodica di Hibbs e strumentario di Harrington) nella cura chirurgica della scoliosi. *A*) Incisioni: linea continua rossa, per incisione cutanea; linea tratteggiata, per l'incisione della fascia e dei legamenti spinosi. *B*) Asta di Harrington inserita, e in massima tensione, dopo decorticazione (secondo il metodo di Hibbs); tutte le articolazioni posteriori sono state cruentate. *C*) Innesti ossei (prelevati dall'ala iliaca) ritagliati a fiammifero e stipati sulle vertebre decorticate; ribaltamento dei lembi ossei corticali. (*Da Netter, per gentile concessione all'A.*).

trazioni vertebrali, etc. siano fallite o vi siano segni di lesione radicolare, deve essere posta l'indicazione chirurgica cruenta.

Comunque i principi di indicazione operatoria chirurgica delle spondilolistesi dovrebbero essere: *a*) riduzione dello scivolamento; *b*) liberazione di eventuali compressioni radicolari; *c*) artrodesi.

Vari AA. hanno proposto diverse metodiche, alcuni volgendo la loro attenzione alla liberazione delle radici, altri all'artrodesi, altri ancora alla riduzione e artrodesi.

Noi pensiamo che l'indicazione debba essere posta caso per caso e che un metodo valido per un paziente non vada bene per un altro.

Alcuni AA. propongono la riduzione preoperatoria dello scivolamento (Buus, Steindler, Merle d'Aubigné, Ramser, etc.) su letto ortopedico con manovra di trazione, iperestensione delle anche e rotazione del bacino con pressione sul sacro, confezione di busto-minerva gessato (Scaglietti) e artrodesi dopo 2 mesi.

Altri AA. sono fautori della riduzione intraoperatoria con artrodesi per via anteriore (Merle d'Aubigné, Ramser), altri si limitano alla sola artrodesi posteriore (Hibbs, Henle).

In ogni caso, ottenuta o meno la riduzione della spondilolistesi, le varie artrodesi sono: interspinose o paraspinose, ileosomatiche o sacrosomatiche per via transiliaca, intersomatiche per via anteriore o anterolaterale, sacrotrasversarie o intertrasversarie.

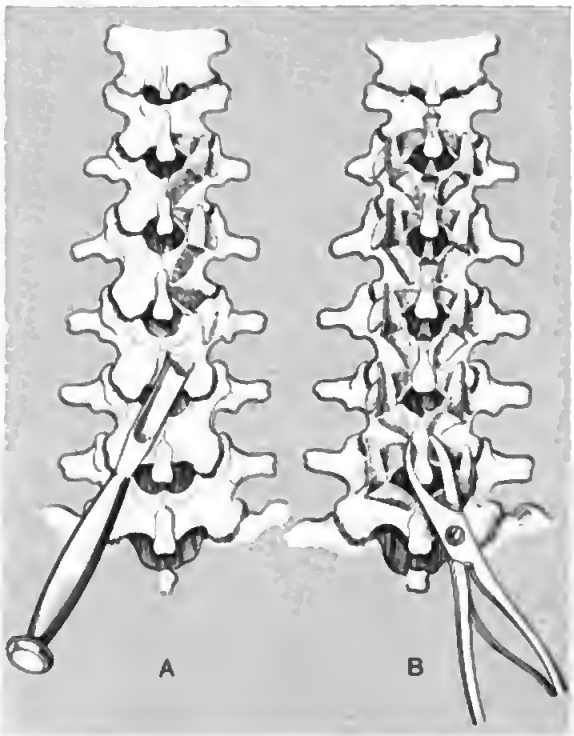
Dopo ogni artrodesi bisognerà eseguire un busto gessato che il paziente dovrà portare sino a completa fusione dell'artrodesi (più precoce nelle intersomatiche, più lenta nelle posterolaterali; in media 6-8 mesi).

Gli interventi di artrodesi dorsale o ventrale a volte sono insufficienti ad abolire il dolore; spesso è necessario procedere anche alla liberazione delle radici.

Le *artrodesi dorsali* con innesto osseo (paraspinale = Henle; intraspinosa = Albee; cortico-interspinosa = Hibbs; intersomatica posteriore = James) sono le più usate.

Digitized by Google

Fig. 39. Rappresentazione schematica dell'intervento di Hibbs, di artrodesi vertebrale in scoliosi. *A*) Scheletrizzata la c. v., cruentate le articolazioni dei processi laterali, con una sgorbia si scolpiscono e si sollevano brattee ossee dalle lamine. *B*) Si fratturano parzialmente alla base, con pinza ossivora, le apofisi spinose che vengono avvicinate fra loro. Le brattee ossee, precedentemente scolpite dalle lamine, vengono ribaltate e poste a contatto. (*Da Hibbs, modificata*).



Le *artrodesi ventrali* (per via retro- o transperitoneale, con innesto osseo o con chiodo o vite = Merle d'Aubigné, Ramser) con scarse indicazioni, con risultati non costanti né soddisfacenti, hanno un'alta percentuale di mortalità.

Nelle spondilolistesi degli adolescenti l'indicazione chirurgica è in genere di norma; accanto alla fissazione, vari sono stati i tentativi di riduzione della spondilolistesi (Buus, Steindler, Merle d'Aubigné, Ramser, Watson-Jones, Delchef, Scaglietti e altri); a parte il fatto che la riduzione è a volte insoddisfacente e che presenta molti pericoli, la riposizione dello slittamento, anche seguita da artrodesi, si perde nel corso degli anni.

Poichè però l'intervento cruento nelle spondilolistesi è quasi sempre posto nelle sindromi da compressione radicolare, pur essendo affascinante la via anteriore di aggressione (artrodesi dei corpi vertebrali) questa non ci potrà permettere una laminectomia decompressiva.

Inoltre i risultati di artrodesi per via anteriore sono simili a quelli della via posteriore, ma hanno un'alta percentuale di mortalità.

Nelle artrodesi si possono utilizzare, dopo cruentazione del «letto» (anteriore, posteriore o posterolaterale), trapianti ossei, auto-, omo- o eteroplastici; i risultati di attecchimento a distanza non presentano sostanziali differenze.

Bibliografia

Cloward R. B., *J. Neurosurg.*, 1958, **15**, 602.
Del Torto U., *Le spondilolistesi*, in *Atti LV Congresso Soc. Ital. Ortop. Traum.*, 1970, Gaggi, Bologna.
Francillon M. R., *Dislocazioni vertebrali nel tratto lombare*, in Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, II, 1963, Piccin, Padova.
Merle D'Aubigné R., *Mém. Acad. Chir.* (*Paris*), 78, **210**, 1952.
Rinonapoli E., Stringa G., *Le spondilalistesi*, in *Atti LV Congresso Soc. Ital. Ortop. Traum.*, 1970, Gaggi, Bologna.

Trattamento chirurgico del morbo di Pott

Dopo il 1949, con il trattamento chemioantibiotico, la percentuale di guarigione (o di netto miglioramento) della tbc osteoarticolare è salita al 92,4%.

Inoltre la profilassi e prevenzione della malattia tubercolare ha ridotto notevolmente il numero dei pazienti affetti da morbo di Pott.

L'artrodesi posteriore si avvale della tecnica di Albee, del trapianto osteoperiosteo o della scheletrizzazione e artrodesi (fig. 41).

Questi interventi vengono utilizzati sempre meno e sostituiti dalla chirurgia focale. L'artrodesi posteriore ha solo una funzione meccanica e non influisce sul focolaio; può avere un'indicazione tardiva (quando il processo tubercolare non tende a riparare o sia plurivertebrale o come sussidiaria di un intervento focale).

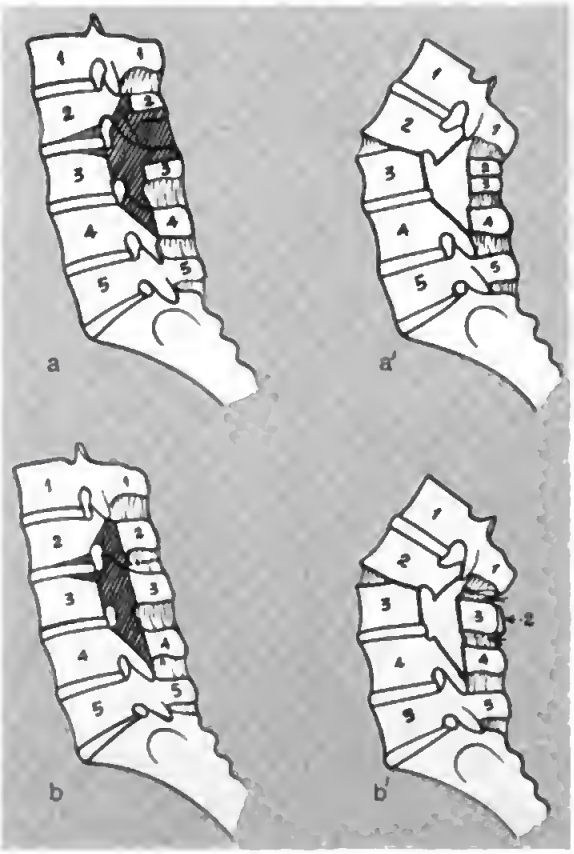


Fig. 40. Terapia chirurgica della spondilite anchilosante. *a*) Asportazione parziale delle apofisi spinose della LII e LIII, delle lamine corrispondenti e delle anfiartrosi. *a'*) Correzione e successiva sintesi delle apofisi spinose. *b-b'*) Conservazione delle apofisi spinose, che, dopo correzione, vengono sovrapposte e suturate a canna di fucile. (*Da Delitala e Pais*).

Digitized by Google

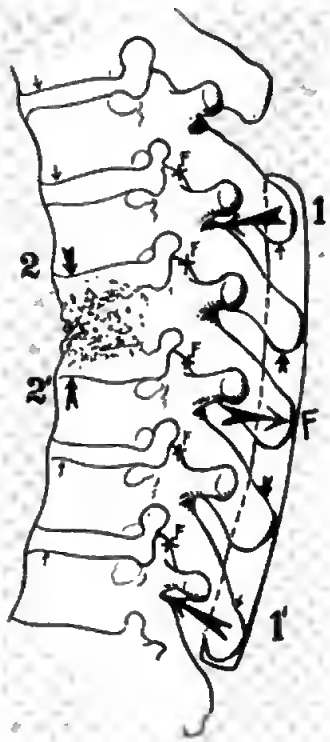


Fig. 41. Figura schematica che illustra l'intervento di Albee, di artrodesi posteriore, nella spondilite tubercolare. La stecca ossea (1-1') è incastrata nelle apofisi spinose e ad esse fissata. Così il fulcro (F) della vertebra è spostato posteriormente e si evita che il carico e le contrazioni muscolari (2-2') schiaccino maggiormente la vertebra lesa. (*Da Albee*).

L'operazione di *artrodesi posteriore*, che passa giustamente sotto il nome di Albee, è stata eseguita, precedentemente e contemporaneamente, anche da altri, quali Brackett, De Quervain, Henle e Whitmann. Ma Albee ne è stato il paladino.

Le modifiche al metodo originale sono infinite: prima di darne qualche cenno si descrive il metodo proposto da questo A.

L'intervento mira alla fissazione di 2 vertebre sane soprastanti e di 2 sottostanti al focolaio pottico. Incisa la cute con un taglio longitudinale, mediano, si divide in due banderelle il legamento longitudinale interspinoso e, approfondendo il taglio, si dividono sagittalmente le apofisi spinose, fino alla base, fratturando con un sottile scalpello una delle due metà, mentre l'altra resta aderente all'arco, alla sua base. Le inserzioni muscolari alle apofisi vanno rispettate. Si tampona, si prende un calco con una lamina di piombo per poter prelevare dalla tibia un'identica stecca ossea che verrà incastrata nel letto apofisario. Questa viene fissata con robusti punti di catgut.

Il paziente viene tenuto per ca. 3 mesi a letto e immobilizzato con tiranti e fasce a corpo.

Dalla Vedova praticava un'incisione arcuata, preparando il letto alla base delle apofisi spinose, a ridosso degli archi, e poneva un trapianto, costituito di corticale scheggiato in brattee, per mantenere il periostio.

Radulescu trapianta una costola, l'VIII o la IX, di cui preleva solo una metà in spessore, mentre l'altra resta *in situ*. Rompe le apofisi, previamente divise alla base.

Pieri divide le apofisi longitudinalmente, rompe alla base quelle di un lato e, lasciandole fisse al legamento interspinoso, ottiene un lembo che distacca alle sue estremità e se ne serve per poterlo riapplicare, in maniera che ogni superfice ossea corrisponda ad uno spazio interspinoso dell'altro lato. Nel tratto dorsale inverte il lembo.

Calandra pratica un solco alla base delle apofisi spinose e su questo letto fissa a punti staccati la stecca tibiale.

Da queste tecniche si allontana quella di Hibbs, consistente nell'emifrattura basale delle apofisi spinose, inclinandole in modo che l'apice di ciascuna apofisi venga a combaciare con la base della sottostante.

Le *indicaziani* alla *teropia focale* della spondilite tubercolare, ammesse da tutti gli AA., sono la comparsa di complicanze neurologiche e le spondiliti che non tendono alla guarigione o tendono ad aggravarsi.

Le *tecniche chirurgiche* utilizzano la via anteriore, la via laterale (anterolaterale o posterolaterale) e la via posteriore (emilaminectomia ampliata).

Le tecniche variano secondo i vari livelli della c. v.: il principio base è quello di pulizia del focolaio, immettere antibiotici nel focolaio stesso, dopo averlo ripulito, attraverso un tubo per instillazione, e un eventuale trapianto osseo.

L'indicazione all'artrodesi posteriore rimane come mezzo meccanico o come complemento alla chirurgia focale.

Come detto sopra, le vie di accesso nella chirurgia focale sono molteplici; l'importante è usare una via che dia le minori possibilità di complicazioni.

Altro problema è la pulizia completa del focolaio tubercolare e dei suoi annessi: impossibile asportare due corpi vertebrali e le strutture vicine.

Importante è ripulire il più possibile e mantenere *in loco* una notevole carica antibiotica.

Il trapianto osseo va eseguito solo se non c'è possibilità di infezioni.

La *costotrasversectomia*, la *laminectomia*, la *puntura*, con appositi trequarti, degli ascessi del mediastino sono state poste in opera in casi di *paraplegia da morbo di Pott*.

La *costotrasversectomia* di Ménard ha avuto poco seguito, perché allo svuotamento della raccolta mediastinica seguiva una fistola inguaribile. Col sussidio degli antibiotici tale pericolo è scongiurato e un'operazione utile come quella di Ménard può essere ripresa quando si presenti il caso adatto. Consiste in un'incisione longitudinale paraspinosa, all'altezza indicata dalla radiografia. Passando per via smussa attraverso la massa muscolare, si arriva sull'apofisi trasversa, che viene resecata, in modo da denudare la testa della costola. Questa viene resecata rasente alla sua articolazione con la vertebra, ponendo in chiaro la sacca ascessuale, che viene punta ed aspirata. Se il contenuto è molto denso si ricorre al cucchiaio. Quando si ha ragione di ritenere che la paraplegia non sia dovuta a raccolta, ma a pachimeningite, una laminectomia può essere tentata; si misurino il vantaggio problematico ed il rischio certo a cui vanno incontro i paraplegici, defedati e intossicati, dopo molti mesi di malattia.

Nel morbo di Pott l'asportazione delle vertebre malate (Cagni, Weber, *et al.*) parrebbe costituire un progresso, perché asportare il focolaio morboso vuol dire disintossicare l'organismo e facilitare la difesa locale. Ma l'ottimismo cede il posto alla preoccupazione se si considera che occorre passare spesso per via intraperitoneale; che non è interessato soltanto il corpo vertebrale, ma anche le parti molli che lo circondano; che si formano sacche ascessuali di grosse dimensioni; che siamo a contatto con le meningi e col midollo e infine che le localizzazioni del morbo di Pott raramente interessano un solo corpo vertebrale.

Anche dopo l'intervento, i fautori del metodo riconoscono che si rende necessario un lungo periodo d'immobilizzazione, e non si devono trascurare nè la climatoterapia, nè la cura con gli antibiotici. Non pare valga la pena di far correre tanti rischi al paziente quando sappiamo che la streptomicina ha già modificato il quadro del morbo

Digitized by Google

di Pott, ne ha abbreviato il decorso ed ha eliminato le complicazioni più temute: prima, fra tutte, la meningite.

V. anche: TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE.

Bibliografia

Colombani S., Allaria A., Calandriello B., *Indirizzi odierni nel trattamento della tbc osteo-articolare*, in *Relaz. XLV Congresso Soc. Ital. Ortop. Traum. Ottobre* 1960, *Firenze*, Tip. Il Resto del Carlino, Bologna, *bibl.*

Vacchelli S., *Le vie di deflusso degli ascessi ossifluenti*, 1923, 1 ed., Cappelli, Bologna.

FRANCESCO DELITALA E GASPARE PERRICONE

COLOPATIA MUCOMEMBRANOSA: V. COLOPATIE FUNZIONALI.

COLOPATIE FUNZIONALI

F. *coliques fonctionnelles.* - I. *functional colopathies.* - T. *funktionelle Kolopathien.* - S. *colopatias funcionales.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 665). - **Colopatie a prevalente disfunzione motoria** (col. 665): *Colopatia ipertonico-discinetica (o spasmodica).* - *Colopatia ipotonico-ipocinetica (colopatia atonica).* - *Dischezia rettosigmoidea.* - **Colopatie a prevalente disfunzione secretoria** (col. 669): *Colopatia ipersecretiva o mucomembranosa.* - *Colopatia iposecretiva o colon secco.* - **Colopatie da alterazione dell'ambiente fisicochimico o microbico (endocolopatie)** (col. 670): *Colopatia da fermentazione.* - *Colopatia da putrefazione.* - *Colopatie da fermentazione e da putrefazione associate.* - *Colopatie secondarie a terapia antibiotica.* - **Colopatie miste** (col. 672).

Definizione e generalità

Si definiscono *colopatie funzionali* quelle malattie del colon, primitive o secondarie, caratterizzate da assenza di una lesione anatomica ben definita e da presenza e prevalenza di alterazioni motorie, secretorie, neurovegetative, e dell'ambiente fisicochimico intestinale (endocolopatie).

È spesso molto difficile, nella pratica medica, poter distinguere una c. f. da una colite (v. COLITI) di natura infiammatoria, potendo esistere forme di transizione tra l'organico e il funzionale; è indispensabile, a tal fine, eseguire accurate indagini cliniche, coprologiche, endoscopiche e radiologiche (v. anche: COLOSCOPIA; FECI; RETTOSIGMOIDOSCOPIA).

La classificazione delle varie forme di c. f. è resa difficile dalla frequente associazione delle varie alterazioni motorie e secretorie del colon con alterazioni di altri segmenti del tubo digerente, associazione che rende quanto mai complesso il quadro clinico che ne risulta.

In linea generale le c. f. possono essere distinte (Varay) in:

a) *colopatie a prevalente disfunzione motoria*: 1) ipertonico-discinetica; 2) ipotonico-ipocinetica; 3) dischezia rettosigmoidea;

b) *colopatie a prevalente disfunzione secretoria*: 1) ipersecretiva o mucomembranosa; 2) iposecretiva (« colon secco »);

c) *colopatie da alterazione dell'ambiente fisicochimico o microbico (endocolopatie)*: 1) da eccessiva fermentazione; 2) da eccessiva putrefazione; 3) secondarie a terapia antibiotica;

d) *colopatie miste.*

Colopatie a prevalente disfunzione motoria

Colopatia ipertonico-discinetica (o spasmodica).

Questa malattia, che rappresenta da sola il 45% delle c. f., è stata variamente denominata (colon irritabile, nevrosi del colon, colon spastico, etc.). Essa è caratterizzata da un'iperreattività della muscolatura del colon (dimostrabile con la registrazione della motilità colica) prevalente nei segmenti distali, espressione di un'ipertonia vagale, della quale coesistono molto frequentemente anche altre manifestazioni extracoliche quali bradicardia, ipotensione, etc.

1. *Etiologia.* – L'iperreattività del colon può essere costituzionale e, a volte, ereditaria, oppure secondaria a varie affezioni. Si avranno, pertanto: *colopatie spasmodiche pure* e *colopatie spasmodiche riflesse.*

I fattori determinanti di maggiore rilievo sono: *a) fattori nervosi e psicosomatici*: la malattia colpisce per lo più soggetti con instabilità emotiva, ansiosi, con difficoltà di adattamento sociale. Gli stress psichici producono un aumento della motilità del colon riacutizzando il quadro clinico. Gli impulsi neurovegetativi anormali persistono anche quando la stimolazione psichica iniziale si è esaurita; *b) fattori endocrini*: anche se ne è stata forse esagerata l'importanza, è indubbio che alcune malattie endocrine esercitano un'influenza sulla funzione del colon (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, sindrome premestruale, menopausa, iperinsulinismo, etc.); *c) fattori allergici*, soprattutto alimentari, possono entrare in gioco nell'etiologia della malattia; *d) fattori scatenanti*, che agiscono in via riflessa, rappresentati da affezioni concomitanti di altri organi e apparati: 1) malattie dell'utero e degli annessi (fibromi, salpingiti, etc.), 2) malattie delle vie urinarie (pielonefriti, cistiti, nefrolitiasi, etc.), 3) malattie dello stomaco (ulcera peptica, gastrite), 4) malattie delle vie biliari (colelitiasi, discinesie, colangiti), 5) condizioni postoperatorie (postvagotomia, postcolecistectomia, postgastrectomia), 6) malattie del sistema nervoso (tumori cerebrali, neuropatia diabetica).

Sono per lo più colpiti individui di età compresa tra i 30 e i 50 anni, in prevalenza di sesso femminile.

2. *Quadro clinico.* – Il quadro clinico è dominato dai *dolori addominali.* Questi non hanno caratteristiche ben definite e costanti: sono a volte diffusi, più spesso localizzati ai quadranti inferiori dell'addome, non presentano alcuna periodicità, variano per durata (da ore a settimane) e per intensità; possono presentare, infine, varie e non caratteristiche irradiazioni (precordiale, lombare sinistra, inguinale sinistra, etc.); si accompagnano spesso a meteorismo doloroso e a vere e proprie « coliche » con sudorazione, pallore, a volte lipotimia, sfocianti in un'emissione di feci diarroiche e di gas che reca sollievo al malato. La sintomatologia dolorosa può modificarsi in seguito ad emissione di gas e feci.

Sono sempre presenti i *disturbi dell'alvo*: di solito vi è stipsi, con emissione di feci dure nastriformi o a pallottole, espressione dell'ipertonia muscolare, che si ripetono più volte nella giornata (stipsi più quantitativa che oraria); compaiono spesso crisi di falsa diarrea o di diarrea vera e propria (v. DIARREA); negli intervalli fra le crisi il transito intestinale può normalizzarsi, ma le feci sono scarse e a volte ricoperte di muco.

I *sintomi neurovegetativi* sono molto frequenti e si polarizzano sulla sfera digestiva, con aerofagia e meteorismo, associandosi a turbe vasomotorie con improvvisi arrossamenti cutanei, dermografismo, orticaria, acrocianosi, turbe circolatorie con tachicardia, emicrania, vertigini, estremità fredde, e genitali con dismenorrea e prurito vulvare.

I *sintomi generali* sono sempre presenti e consistono in astenia e malessere generale.

Alla *palpazione dell'addome* si può apprezzare un colon sinistro contratto e dolente, mentre il colon destro appare

Digitized by Google

Fig. 1. Colon irritabile (clisma opaco). Aspetto irritativo: l'armonia delle pliche mucose non è alterata, ma esse — specialmente nella metà sinistra del trasverso — sono più numerose, più sottili e ravvicinate per fenomeni reattivi neuromuscolari. (*Da Introzzi*).

più spesso disteso. L'*esame coprologico* non mostra elementi caratteristici. All'*esame rettosigmoidoscopica* si vede un'ampolla rettale distesa, con mucosa normale o, tutt'al più, congesta e ricoperta di muco. Vivo dolore si suscita nel tentativo di oltrepassare con il rettoscopio l'angolo rettosigmoideo, che si supera con estrema difficoltà. L'*esame colascopico*, per mezzo di fibroscopio, rivela spiccata sensibilità alla distensione, superiore a quella di ogni altra malattia del colon. Tale ipersensibilità ha varia localizzazione (sigma, trasverso, flessura splenica, etc.) così da giustificare i diversi quadri clinici. Spesso si incontra notevole difficoltà alla progressione del coloscopio, specialmente a livello dell'ansa sigmoidea. A volte si osserva una certa fragilità della mucosa al contatto e, più raramente, granulosità con erosioni spontanee tali da far pensare a forme iniziali di rettocolite idiopatica. L'*esame radialagico* con clisma opaco è mal tollerato e suscita dolore a causa dell'iperreattività del colon. Quando, grazie anche alla somministrazione di antispastici, è possibile eseguire l'esame senza inconvenienti, si osserva nei diversi radiogrammi una variabilissima morfologia delle austrature del colon che appaiono spesso irregolari; frequentemente è presente una dilatazione del colon destro e del cieco.

3. *Forme cliniche.* – La *calapatia spasmodica pura* ha una sintomatologia clinica più brusca e presenta un decorso a *poussées*. Spiccano nel quadro clinico i disturbi neurovegetativi. Le crisi d'ipermotilità del colon sono scatenate in genere da episodi d'instabilità psicoemotiva. La *calopatia spasmodica riflessa* offre un quadro clinico meno conclamato e rivela la coesistenza di una o più affezioni scatenanti (elencate sopra). L'importanza del « terreno » è, in queste forme, molto minore. Esistono infine forme di *c. f. del bambino*, le quali, peraltro, acquistano autonomia clinica solamente dopo il 18° mese di vita. Esse si manifestano con vomito, crisi addominali dolorose, crisi lipotimiche e sincopali, episodi febbrili, reazioni cutanee e con notevole ripercussione sullo stato di nutrizione. A volte si possono rintracciare lesioni di altri organi che fungono da spina irritativa specie a carico delle prime vie aeree, ad es. rinofaringiti.

Il *trattamenta* si fonda essenzialmente sulla psicoterapia il cui principale obiettivo è quello di persuadere il paziente a convivere con i suoi disturbi, rassicurandolo che non vi sono lesioni organiche. La dieta deve essere equilibrata e a basso contenuto di scorie (fibre di cellulosa) al fine di ridurre lo stimolo sulla parete colica; tuttavia la più recente esperienza clinica ha in parte modificato questo concetto, soprattutto nei casi con stipsi prevalente, concedendo una certa quantità di frutta e di vegetali, anche al fine di evitare che la scarsità di fibre nel contenuto intestinale favorisca la comparsa di diverticoli. È essenziale, comunque, che il paziente *non* faccia uso di lassativi, ricorrendo, in caso di assoluta necessità, a clisteri di acqua e sale, all'assunzione di mucillagini e a un adeguato esercizio fisico. La terapia farmacologica si basa essenzialmente sui sedativi (bromuri, barbiturici, tranquillanti) soprattutto nei casi in cui il quadro clinico è dominato dal dolore. Nei casi con prevalente diarrea si adoperano gli anticolinergici, peraltro non sempre ben tollerati; questi pazienti sembrano giovarsi spesso di antispastici miotropi (Mebeverina).

Colapatia ipotonico-ipocinetica (*colopatia atanica*)

Si tratta di una forma molto meno frequente; anche in questo caso vi possono essere *forme primitive* e *farme secondarie*.

La *farma primitiva* compare per lo più in soggetti anziani, obesi, defedati.

Il quadro clinico è scarso di sintomi. L'inizio è insidioso, senza causa scatenante apprezzabile. La defecazione avviene ogni 4-5 giorni con emissione di feci dure, ma abbondanti; il paziente avverte la sensazione di non svuotare mai completamente l'alvo (stipsi più oraria che quantitativa, a differenza della colopatia ipertonica). V'è meteorismo generalizzato senza vero e proprio dolore addominale. Difficilmente si riesce a palpare il colon atonico; piuttosto può palparsi il cieco, nella fossa iliaca destra, come massa allungata in senso craniocaudale, a limiti indistinti. L'esame radiologico con clisma opaco (che è in genere ben tollerato) rivela un facile progresso del bario fino al cieco e, spesso, opacizzazione del tenue. Le austrature sono poco marcate e intervallate sia nel tempo che nello spazio. Le pareti del colon sono facilmente distensibili e il calibro è aumentato, sì da rendere necessaria l'introduzione di una notevole quantità di liquido per ottenere l'opacizzazione dell'intero viscere. Nei radiogrammi eseguiti in fase di eliminazione si nota una notevole stasi del contenuto del colon. L'esame endoscopico e quello coprologico non forniscono dati di rilievo.

La *farma secondaria* compare in soggetti portatori di varie affezioni: insufficienza tiroidea, disfunzione ovarica, dischezia rettosigmoidea, abuso di psicofarmaci. Quest'ultimo fattore ha particolare importanza, dato il largo uso odierno di questi medicinali, che possono provocare una stipsi ostinata e a volte un ileo paralitico, che si risolvono, peraltro, subito dopo la sospensione del trattamento. A volte si tratta di un quadro di stipsi intervallato da episodi subocclusivi o diarroici con dolori addominali. L'esame radiologico con clisma opaco mette in evidenza, in questi casi, un dolicomegacolon transitorio.

Il trattamento di queste forme coincide con quello della stipsi atonica (v. STIPSI).

Dischezia rettosigmoidea

Può comparire in forma primitiva oppure secondaria.

La *forma primitiva* è più frequente nel sesso femminile e inizia fin dall'età giovanile. È caratterizzata da stipsi cronica che non reca notevole disturbo al paziente il quale, tutt'al più, può avvertire una sensazione di peso perineale. Le feci sono molto dure ed emesse ogni 2-4

Digitized by Google

giorni. Con l'andar del tempo il paziente perde il normale riflesso alla evacuazione e ciò accade spesso in rapporto alle abitudini di vita e di lavoro. All'esame rettale l'ampolla appare vuota tra una defecazione e l'altra e le pareti del retto mostrano una diminuita tonicità. Le complicanze di maggior rilievo sono la formazione di varicosità emorroidarie, il prolasso del retto e la comparsa di una colopatia di tipo atonico.

La *forma secondaria* può essere conseguenza di varie affezioni anorettali (ragadi, emorroidi, etc.) o pelvico-prostatiche o dell'apparato genitale femminile, oppure della muscolatura addominale e diaframmatica.

Il *trattamento* di queste forme è quello della stipsi (v.).

Colopatie a prevalente disfunzione secretoria

Colopatia ipersecretiva o mucomembranosa

Si tratta di una c. f. caratterizzata da eccessiva eliminazione di muco, senza segni di flogosi colica.

Nell'*etiologia* figurano gli stessi fattori di ordine neuropsichico e neurovegetativo della colopatia ipertonica. Una particolare importanza sembrano peraltro rivestire in questa forma i fattori allergici.

Il *quadro clinico* ripete quello della colopatia ipertonica con l'aggiunta di emissione di feci mucose e mucomembranose. La stipsi è più quantitativa che oraria e le feci sono scarse, dure ed emesse frequentemente. La falsa diarrea è più marcata che non nella colopatia ipertonica, a causa dell'ipersecrezione. I dolori addominali sono variabili per intensità, tipo e localizzazione.

La malattia è caratterizzata dall'evacuazione di feci mucomembranose. L'aspetto di queste « membrane » è a « bianco d'uovo sbattuto »; esse inglobano masse fecali, oppure si presentano come un liquame vischioso incolore nel quale fluttua materiale fecale duro, oppure anche come filamenti o nastri, a « gocce di cera » o simulanti l'aspetto delle tenie.

Chimicamente e microscopicamente la sostanza fondamentale delle pseudomembrane è costituita da mucina inglobante cellule epiteliali, residui cellulari, scarsi globuli bianchi, batteri e residui fecali di vario genere.

L'esame dell'addome rivela all'inizio un'iperestesia con difesa delle pareti addominali; si palpa il colon sinistro contratto. Con l'avanzare dell'età del paziente, questa ipertonia del colon va dileguandosi per far luogo a un'ipotonia, dapprima intermittente, poi continua.

L'esame radiologico (clisma opaco) consente rilievi morfofunzionali abbastanza simili a quelli descritti nella colopatia ipertonica.

L'esame endoscopico permette di rilevare, in luogo del muco normale di aspetto chiaro, un muco abbondante, denso, che ha perduto la sua lucentezza. La mucosa appare a volte iperemica, a volte pallida. Spesso si reperta muco libero nel lume del colon.

L'ipersecrezione non è dovuta a una lesione anatomica del colon. La patogenesi della colopatia mucomembranosa trova fondamento in un disturbo vasomotorio nell'ambito splancnico responsabile dell'iperemia e dell'ipersecrezione del muco da parte delle ghiandole del colon. Questo squilibrio neuroghiandolare può essere primitivo o provocato da « spine irritative » varie (litiasi biliare, malattie utero-annessiali, etc.). La condensazione del muco nelle mucomembrane sarebbe dovuta all'azione di una mucinasi prodotta dalla mucosa intestinale. Da qualche A. è stato posto il problema se la colopatia mucomembranosa debba essere considerata una forma « minore » di colite ulcerosa (v.) criptogenetica e ciò in base alle analogie del terreno neuropsichico e neurovegetativo delle due malattie.

Colopatia iposecretiva o colon secco

È una sindrome coprologica caratterizzata da emissione di feci formate, con abbondanti residui vegetali, granuli di amido, scarsissimo muco e, conseguentemente, con assenza di viscosità.

Colopatie da alterazione dell'ambiente fisicochimico o microbico (endocolopatie)

Nel colon ascendente e nel cieco esiste un equilibrio microbico tra la flora iodofila acida che agisce sulla cellulosa e sui residui di amido indigerito, dando origine a sostanze acide per fermentazione, e la flora non iodofila alcalina che attacca le proteine producendo ammoniaca per putrefazione; allorché questo equilibrio si rompe si possono avere colopatie da fermentazione o da putrefazione che possono anche associarsi ad altre forme di colopatie o a coliti.

Colopatia da fermentazione

Questa forma può comparire in soggetti obesi, forti mangiatori e forti bevitori (birra) oppure in soggetti che hanno un terreno simile a quello della colopatia ipertonica (v. sopra).

Il quadro clinico è caratterizzato da: 1) dolori localizzati per lo più ai quadranti di destra, 2) meteorismo postprandiale o tardivo, con borborigmi, 3) diarrea « da fermentazione » con feci liquide o poltacee, chiare, schiumose, accompagnata da tenesmo e prurito anale, a volte, però, sostituita da una stipsi di tipo ipertonico (più quantitativa che oraria) con « falsa » diarrea.

L'esame obiettivo rivela lingua patinosa, asciutta, *foetor ex ore*, palpabilità e dolorabilità del cieco e del colon ascendente, peraltro a volte atonici. I sintomi generali sono rappresentati da astenia, ansia e stato depressivo.

L'esame radiologico (clisma opaco) consente di escludere lesioni organiche e dimostra un cieco più o meno disteso.

L'esame coprologico dimostra feci acide, ricche di amido e di cellulosa, con abbondante flora iodofila (clostridi, *Leptothrix*, etc.) e con presenza di acidi organici. La pre-

Fig. 2. Colopatia muco-membranosa (clisma opaco). Aspetto marmorizzato e grossolanamente granuloso della metà sinistra del colon trasverso e del discendente per ipersecrezione mista alla sostanza opaca. (*Da Introzzi*).

Digitized by Google

senza di muco sta a indicare la concomitanza di un processo irritativo della mucosa colica.

La patogenesi della colopatia si articola sulla presenza nel colon di idrati di carbonio in eccesso situazione che condiziona l'orientamento fermentativo della flora con sviluppo in abbondanza di germi iodofili saccarolitici. Dall'azione fermentante di tali germi si originano gas e sostanze irritanti l'intestino responsabili della diarrea.

L'arrivo al colon di abbondanti residui glicidici può essere condizionato di volta in volta da eccessiva introduzione di idrati di carbonio, insufficiente digestione enzimatica, transito accelerato, etc.

Colopatia da putrefazione

È più rara della forma precedente. È legata ad insufficienza digestiva enzimatica di sostanze proteiche che nel colon vanno incontro a processi putrefattivi da parte della flora locale, che si orienta quindi in senso anaerobico con liberazione in abbondanza di ammoniaca, idrogeno solforato, mercaptano, etc.

L'etiopatogenesi di questa forma è comunque oscura; l'eccessivo apporto proteico con la dieta non sembra una spiegazione sufficiente. Anche in questo caso concorrono turbe della digestione enzimatica, accelerato transito, etc.

Il quadro clinico è caratterizzato da dolori addominali diffusi o localizzati all'ipocondrio destro, che si accompagnano a una notevole ripercussione sullo stato generale. Si osservano episodi diarroici su di un fondo di stipsi con emissione di gas in scarsa quantità, ma fetido. Le feci non sono abbondanti, hanno colore bruno scuro e consistenza variabile. L'esame obiettivo non fornisce dati di notevole rilievo, mentre l'esame radiologico serve soprattutto a escludere una lesione organica. L'esame coprologico dimostra feci alcaline, con abbondanza di fibre muscolari poco digerite, numerosi ammassi di muco con presenza di flora batterica non iodofila, grampositiva, abbondanza di ammoniaca, scarsezza di acidi organici.

Il *trattamento* di queste forme di colopatia consiste essenzialmente nella modificazione della flora microbica (regime vegetariano per ridurre i processi putrefattivi; riduzione dei carboidrati per ridurre i processi fermentativi); in via secondaria si attuerà una terapia antidiarroica (polveri inerti e consolidanti delle feci: caolino, carbone animale) e antibatterica (ossichinolina, sulfamidici, antibiotici), secondo i casi.

Colopatie da fermentazione e da putrefazione associate

Le due forme cliniche precedentemente descritte possono coesistere, probabilmente a causa di un'alterazione totale della flora microbica o di errori dietetici globali. A volte, dopo una colopatia fermentativa, può comparire una forma putrefattiva a causa dell'iperproduzione di muco e di nucleoalbumina che offrono un *pabulum* allo sviluppo della flora putrefattiva.

Colopatie secondarie a terapia antibiotica

Gli incidenti intestinali da terapia antibiotica possono assumere l'aspetto di vere e proprie coliti, o meglio, enterocoliti (v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI), e di c. f.; queste ultime si traducono in quadri clinici di minore gravità dovuti alla modificazione della flora microbica intestinale indotta dall'antibiotico. Come tali vengono qui trattate nel gruppo delle colopatie da alterazione dell'ambiente microbico intestinale.

I fattori predisponenti principali sono: *a*) la *natura dell'antibiotico* in causa; i più importanti, a questo riguardo, sono gli antibiotici a largo spettro d'azione (tetracicline) e le associazioni di antibiotici; *b*) la *via di somministrazione*; la via orale è senz'altro la più pericolosa per le più elevate concentrazioni intestinali; *c*) la *dose dell'antibiotico*, essendo più pericolose le somministrazioni più prolungate; *d*) il *terreno*, precedenti flogosi del colon, età avanzata, malattie allergiche, alterazione dello stato di nutrizione, etc.

Il quadro clinico si presenta sotto due forme: 1) *diarrea benigna precoce*, che è la forma più frequente e che compare da 12 a 72 h dopo l'inizio del trattamento. Il paziente ha 4-6 emissioni giornaliere di feci molli, raramente liquide, voluminose, verdastre, inodore, espulse senza dolori insieme a gas, anch'essi inodori. L'esame obiettivo e quello radiologico sono normali. L'esame endoscopico mostra una mucosa normale, raramente iperemica. L'esame coprologico mette in evidenza assenza di flora iodofila in contrasto con abbondanza di cellulosa (segno coprologico caratteristico della diarrea da antibiotici), presenza di pigmenti biliari, scomparsa di *Escherichia coli* e delle specie di *Clostridium* e loro sostituzione con *Proteus*, *Klebsiella* e miceti. La prognosi è buona, poichè la sintomatologia regredisce subito dopo sospensione dell'antibiotico; 2) *insufficienza digestiva colica tardiva da soppressione prolungata della flora microbica*: rappresenta una sequela tardiva della terapia antibiotica. La sintomatologia è molto scarsa. In genere le feci sono abbondanti, pastose, emesse in 1-2 scariche giornaliere; a volte il paziente emette feci dure, con dolore e prurito perianale. L'esame obiettivo e radiologico sono normali. L'esame coprologico rivela un'insufficienza digestiva da carenza di enzimi. Vi è il caratteristico contrasto, già accennato, tra assenza di flora iodofila e abbondanza di cellulosa. La flora batterica normale è sostituita da *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Streptococcus faecalis*, e da miceti. In genere una sola specie microbica prende il sopravvento sulle altre. Gli esami biochimici pongono in evidenza l'incompleta riduzione della bilirubina a stercobilina e la riduzione dell'attività ureasica e proteasica fecale.

Colopatie miste

È molto frequente l'associazione di colopatia ipertonica con colopatia ipersecretoria mucomembranosa. Le due forme possono manifestarsi contemporaneamente nello stesso paziente o alternativamente. Inoltre alla colopatia ipertonica, come del resto alle coliti, possono associarsi colopatie da fermentazione e da putrefazione, rendendo il quadro clinico quanto mai complesso.

Bibliografia

Bockus H. L., *Functional Disorders of the Colon*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1964, Saunders, Philadelphia.
Coltorti M., *Malattie dell'apparato digerente e del peritoneo*, in Teodori U., *Trattato di patologia medica*, III/1, 1971, Soc. Ed. Universo, Roma.
Girolami M., Servino V., *Malattie del cieco e del colon*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, vol. II, 1971, USES, Firenze.
Spiro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
Varay A., *Précis de gastro-entérologie*, 1966, Masson, Paris.

GIULIANO ROSSI

COLOQUINTIDE

Sin.: coconiero amaro. F. *coloquinte*. - I. *bitter cucumber*; *bitter apple*; *colocynth*. - T. *Koloquinte*; *Bittergurke*. - S. *coloquintida*.

La coloquintide è il frutto di *Citrullus colocynthis* (famiglia *Cucurbitacee*), pianta erbacea annuale spontanea dei paesi caldi e secchi dell'Europa e dell'Asia. Il frutto, peponide, è globoso, assai leggero, di 6-8 cm di diametro, di sapore molto amaro, con corteccia sottile gialla e con

Digitized by Google

polpa molto spugnosa, divisa in tre spicchi; i semi sono in numero di 20-30, piatti, oleosi. Si adopera il frutto secco privato dei semi e della buccia. Il suo effetto purgativo è conosciuto dai tempi degli antichi greci e romani ed è ricordato da Dioscoride e da Plinio. I componenti attivi della droga sembrano essere contenuti in una resina solubile in etere-cloroformio; essi sono stati identificati in elaterina (cucurbitacina E), elatericina B (cucurbitacina I) e diidroelatericina B (cucurbitacina L); altri costituenti sono pectina, albuminoidi e vari alcoli, tra cui il citrullolo.

La c., come tutte le resine catartiche, agisce sull'intestino tenue, è molto irritante e produce forti coliche e perdite di liquidi; il superdosaggio provoca gravi fenomeni irritativi delle mucose intestinali e prostrazione.

L'uso della c. è ora completamente abbandonato, anche in virtù della scarsa considerazione in cui viene tenuto oggi il significato terapeutico dei purganti; la sua menzione ha valore solo come quella di una potenziale sorgente di intossicazione.

Bibliografia

Claus E. P., Tyler V. E., *Pharmacognosy*, 1965, Lea & Febiger, Philadelphia.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, McMillan, New York.
Wallis T. E., *Textbook of Pharmacognosy*, 1967, Churchill, London.

ALBERTO LOIZZO

COLORANTI SOSTANZE

F. *matières colorantes*. - I. *colouring matters*; *dyestuffs*. - T. *Farbstoffe*. - S. *materias colorantes*.

Le sostanze coloranti sono sostanze organiche colorate che, quando siano trasferite nel supporto con un metodo adatto, presentano la caratteristica fondamentale di impartire una colorazione avente un sufficiente grado di stabilità. Salvo alcune eccezioni, sono ottenute per sintesi e comprendono i coloranti e i pigmenti.

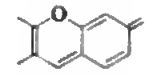
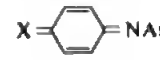
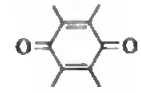
I *coloranti*, attraverso un idoneo procedimento di applicazione (tintura in bagno acquoso), si fissano sul supporto dando luogo a legami di tipo diverso: *elettrostatico*, *idrogeno*, *di Van der Waals*, *chimico*, parzialmente o globalmente operanti. Il sistema colorante-supporto risulta allora colorato e presenta una sufficiente resistenza alla decolorazione. Questa resistenza varia da colorante a colorante per ciascun tipo di supporto e nei confronti dei diversi agenti.

I *pigmenti* impartiscono la colorazione mediante un'azione appropriata che consente la loro dispersione nel materiale da colorare in modo da dare un prodotto omogeneamente colorato nella massa. Alcuni importanti pigmenti sono sostanze inorganiche.

La relazione che esiste tra la costituzione chimica delle s. c. e l'intervento del colore è stata a lungo studiata e diverse interpretazioni sono state man mano formulate.

È risaputo che un corpo appare colorato quando assorbe selettivamente radiazioni nel campo del visibile (400-750 mμ), riemettendo le radiazioni non assorbite della luce bianca incidente. Affinché ciò si verifichi è necessario che le radiazioni costituenti la luce bianca forniscano una quantità di energia idonea a far passare la sostanza considerata (la sostanza colorante) da uno stato iniziale ad uno stato eccitato.

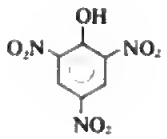
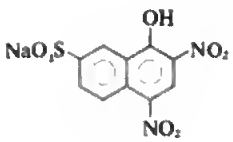
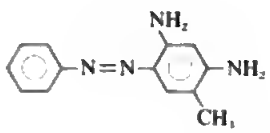
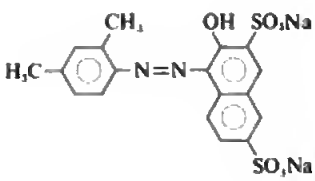
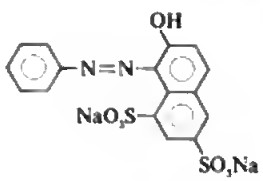
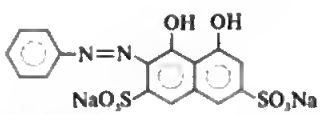
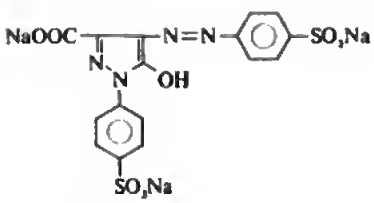
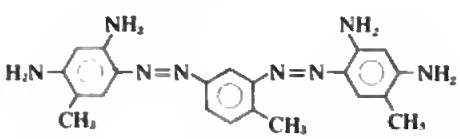
L'assunzione di stati eccitati da parte di una molecola organica è da mettere in relazione con la presenza di elettroni π, i quali, essendo molto mobili e non localizzati, interagiscono fra loro dando origine a stati energetici differenti, i meno probabili dei quali sono appunto gli stati eccitati. D'altra parte agli stessi elettroni π è da riferire lo stato di non saturazione della molecola organica, stato al quale da tempo era stata attribuita la proprietà di assorbimento nello spettro visibile, secondo alcune teorie, prima fra tutte quella di Witt che introdusse il concetto del *gruppo non satura* responsabile della colorazione della sostanza, definito portatore di colore (cromoforo). Ancora oggi si fa riferimento ai gruppi cromofori per la *classificazione chimica* delle s. c. Queste, infatti, vengono classificate secondo criteri differenti, ma indubbiamente la classificazione di maggiore interesse è quella chimica, riportata di seguito, che le ordina secondo la loro costituzione chimica, assumendo come elemento caratterizzante di ogni classe il gruppo cromoforo fondamentale.

CLASSE	CROMOFORO
1) *Nitroso*-coloranti	—NO
2) *Nitro*-coloranti	$—NO_2$
3) *Azo*-coloranti 4) Coloranti *azoici**	—N=N—
5) Coloranti del *difenilmetano*	C=NH
6) Coloranti del *triarilmetano* (trifenilmetano)	HN—Ar—C O—Ar=C
7) Coloranti dello *xantene*	
8) Coloranti *acridinici* 9) Coloranti *chinolinici*	—CH=N—
10) Coloranti *metinici* e *polimetinici*	$—\overset{+}{N}=CH—(CH=)_n—$
11) Coloranti *tiazolici*	—CH=N—
12) *Indanine* e *indofenoli*	 (X=O, NAr)
13) Coloranti *azinici* 14) Coloranti *ossazinici* 15) Coloranti *tiazinici*	—C=N—
16) Coloranti al *solfa*	—
17) *Aminochetoni* 18) *Idrossichetoni*	CO
19) Coloranti *antrachinonici*	
20) Coloranti *indigoidi*	—CO CO— —C=C—
21) *Ftalocianine*	—CH=N—
22) *Basi di ossidazione*	—
23) Coloranti *naturali*	—

* La differenza tra azocoloranti e coloranti azoici è, per convenzione, nel fatto che questi ultimi sono coloranti insolubili sviluppati su fibra.

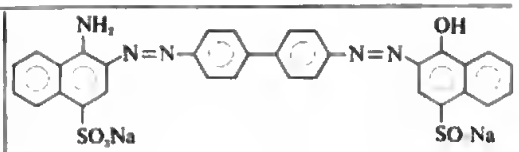
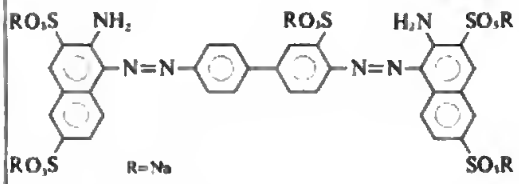
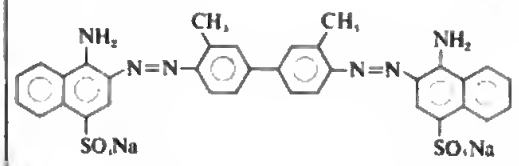
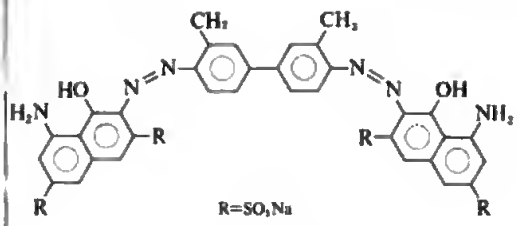
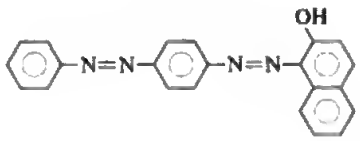
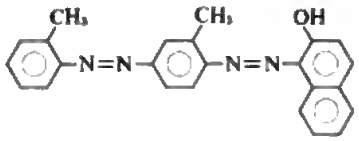
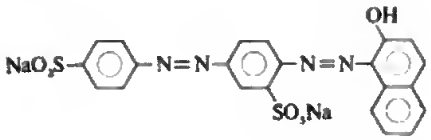
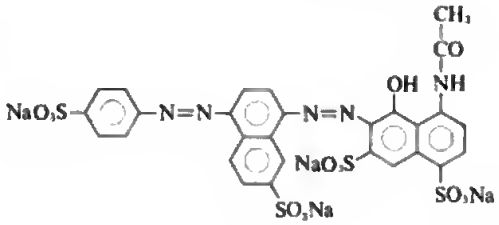
Digitized by Google

TAB. I. PRINCIPALI SOSTANZE COLORANTI RAGGRUPPATE SECONDO LA CLASSIFICAZIONE CHIMICA

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			NITRO-COLORANTI	
acido picrico	colorante acido /10305	per nitrazione del fenolo	trova impiego in medicina (scottature, analgesico, antisettico, cheratoplastico); entra in alcune formulazioni per colorazione istologica, assieme ad arancio G e fuxina (metodo Picro-Mallory e colorazione di Van Gieson per muscolo e collagene)	
giallo naftolo	giallo acido 1/10316	per nitrazione, attraverso precedente nitrosazione, dell'ac. 1-naftolo-2,7-disolfonico	assieme con fucsina e azocarmino, nell'esame istologico dell'apparato vascolare	
			AZO-COLORANTI	
crisoidina R	arancio basico 1/11320	per diazotazione dell'anilina e copulazione del sale di diazonio con *m*-toluilendiamina	in batteriologia, nella colorazione differenziata degli organismi difterici con il metodo di Neisser	
ponceau xilidina	rosso acido 26/16150	dalla *m*-xilidina, diazotata e copulata su acido R	assieme alla fucsina, nella colorazione tricromatica di Masson, tra i metodi di colorazione microanatomici	
arancio G	arancio acido 10/16230	dall'anilina, diazotata e copulata su acido G	preparazione di reattivi in analisi microscopiche (metodi istochimici) per polisaccaridi, muco- e glicoproteine, fosfolipidi, etc.	
cromotropo 2R	rosso acido 29/16570	da anilina, diazotata e copulata su acido cromotropico	nell'analisi istologica microscopica per il tessuto ematopoietico, i tessuti dello stomaco, le ghiandole endocrine e gli organi della vista, sempre in accoppiamento con ematossilina	
tartrazina	giallo acido 23/19140	da ac. solfanilico diazotato e copulato con 3-carbossi-1-*p*-solfofenil-5-pirazolone	in soluzione satura di cellosolve (2-etossietanolo) nell'esame batteriologico per i corpi acidofili	
bruno bismark	bruno basico 4/21010	per diazotazione, copulazione con sé stessa della *m*-toluilendiamina	come alternativa alla crisoidina nella colorazione di Neisser	

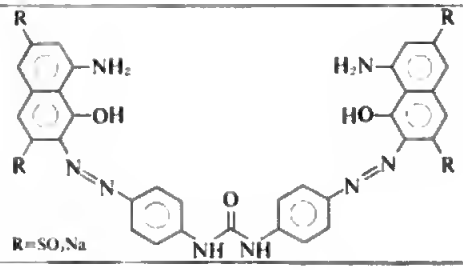
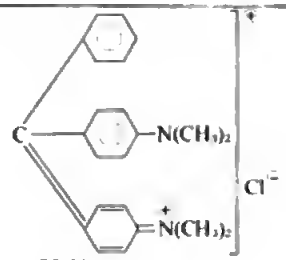
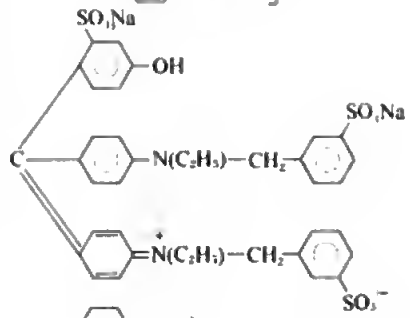
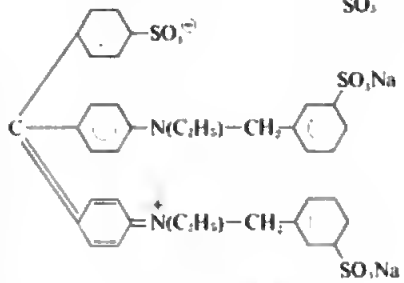
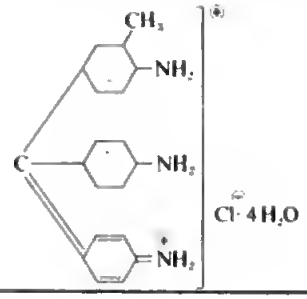
Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			AZO-COLORANTI	
congo corinto	rosso diretto 10/22145	dalla benzidina, tetrazotata e copulata con acido Neville-Winter e ac. naftionico	nella preparazione, assieme a ematossilina, di un reattivo usato per preparati istologici (apparato digerente e apparato urinario)	
rosso tripan	colorante diretto /22850	da benzidina-*o*-monosolfonica tetrazotata e copulata su acido amino R	è stato usato in chemioterapia come antiprotozoico	
benzoporporina (4 B)	rosso diretto 2/23500	dalla *o*-tolidina, per tetrazotazione e copulazione su ac. naftionico	per la preparazione di reattivi, assieme a ematossilina ferrica, per l'esame istologico del tegumento (pelle del polpastrello, ghiandole sudorifere, etc.)	
blu tripan	blu diretto 14/23850	dalla *o*-tolidina per tetrazotazione e copulazione su acido H	è stato impiegato come antiprotozoico	
Sudan III	rosso solvente 24/26105	da aminoazobenzene e 2-naftolo	assieme a ematossilina per la preparazione di un reattivo impiegato nell'esame microscopico di organi dell'apparato genitale maschile	
Sudan IV	rosso solvente 23/26100	da aminoazotoluene e 2-naftolo	per mettere in evidenza nell'esame microscopico i depositi grassi	
scarlatto di Biebrich	rosso acido 66/26905	per solfonazione dell'aminoazobenzene, diazotazione e copulazione su 2-naftolo	nella terapia delle ferite e delle bruciature, poiché stimola la proliferazione delle cellule epiteliali	
nero brillante	nero alimentare 1/28440	per diazotazione dell'ac. solfanilico, copulazione su acido di Cleve 1, 7, successiva diazotazione e copulazione su acido acetil-K	assieme al blu di toluidina e a safranina, per l'esame microscopico del miocardio	

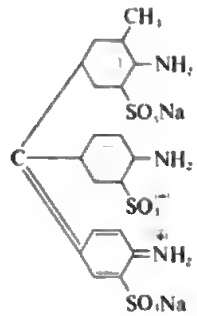
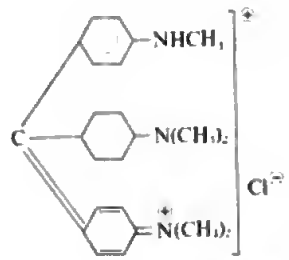
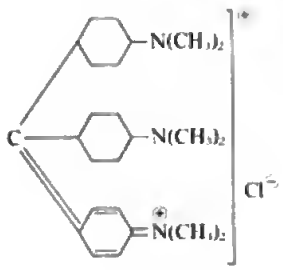
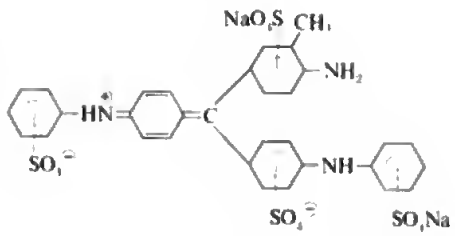
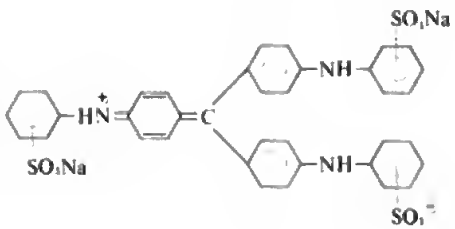
Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			AZO-COLORANTI	
violetto tripan o violetto afridolo	non descritto	non viene più fabbricato per impieghi normali; si può ottenere dalla tetrazotazione della 4,4'-diaminodifenilurea e copulando su 2 molecole di acido H in soluzione alcalina	è stato usato contro la malattia del sonno	
			COLORANTI DEL TRIARILMETANO (TRIFENILMETANO)	
verde malachite	verde basico 4/42000	dalla benzaldeide e dimetilanilina, che in presenza di ac. solforico o cloridrico danno origine a condensazione; successivamente si ossida con PbO_2 e si salifica il carbinolo	ha una certa azione battericida; nelle colorazioni differenziate batteriologiche (Albert's Stain e Ziehl-Neelsen Stain)	
verde solido FCF	verde alimentare 3/42053	si condensa *p*-idrossibenzaldeide con etilbenzilanilina, si trisolfona, si ossida e si trasforma in sale sodico	nella colorazione differenziata con il metodo di Feulgen; la cromatina viene evidenziata essendo colorata in rosso dalla fucsina	
verde luce	verde acido 5/42095	come il precedente, usando benzaldeide invece che *p*-idrossibenzaldeide	nella colorazione tricromatica di Masson per la sua proprietà di colorare in verde il tessuto connettivo	
fucsina basica	violetto basico 14/42510	da una miscela di anilina, *o*- e *p*-toluidina, facendo reagire con nitrobenzene in presenza di ferro e cloruro di zinco	nell'esame batteriologico e più precisamente nella colorazione differenziata di Ziehl-Neelsen, nelle colorazioni speciali con il metodo di Becker e nell'esame istologico dei tessuti elastici (colorazione di Weigert)	

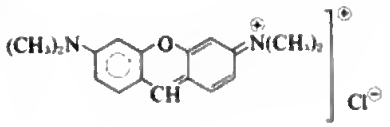
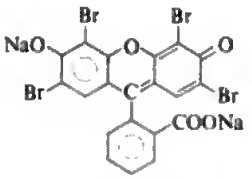
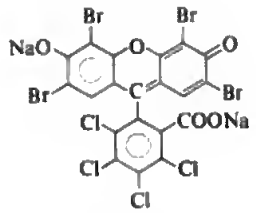
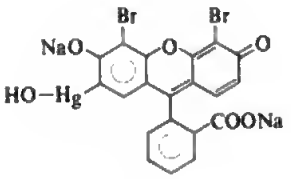
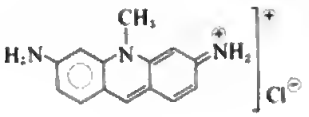
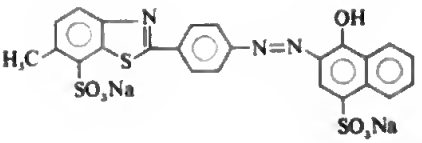
Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
		COLORANTI DEL TRIRILMETANO (TRIFENILMETANO)		
fucsina acida	violetto acido 19/42685	derivato trisolfonato della fucsina basica, dalla quale si ottiene per azione dell'*oleum*, in determinate condizioni	nella colorazione tricromatica di Masson e in quella con il metodo Picro-Mallory	
violetto metile	violetto basico 1/42535	per ossidazione con aria della dimetilanilina in presenza di solfato di rame come catalizzatore	in veterinaria come battericida e antisettico (con il nome di piocinanina blu) e in microscopia per la colorazione degli amiloidi	
cristal violetto	violetto basico 3/42555	per condensazione del 4, 4'-*bis*-dimetilaminobenzofenone con dimetilanilina	stessi impieghi del violetto metile come battericida e antisettico; in microscopia per colorazioni differenziate (metodo di Gram, di Neisser)	
blu di China	blu acido 22/42755	scaldando la fucsina con un eccesso di anilina in presenza di ac. acetico; trisolfonazione e conversione in sale sodico	in microscopia per colorare in blu le strutture miceliari con il metodo al lattofenolo	
blu metile	blu acido 93/42780	dalla *p*-rosanilina con eccesso di anilina in presenza di ac. benzoico; trisolfonazione e conversione a sale sodico	nella preparazione del reattivo per la colorazione di Mann, che prevede anche l'impiego di eosina, nella identificazione dei corpi di Negri nella rabbia	

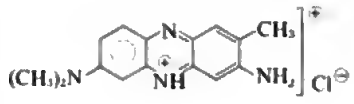
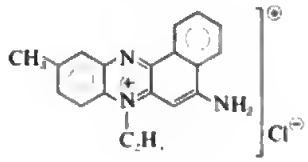
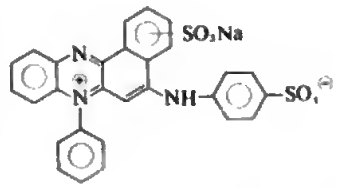
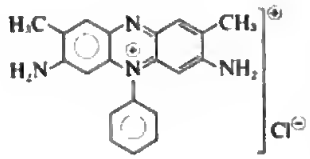
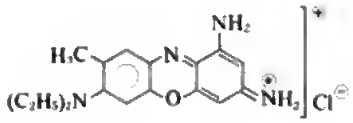
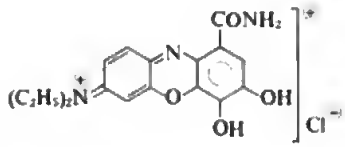
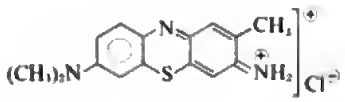
Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
COLORANTI DELLO XANTENE				
pironina	colorante basico /45005	condensazione di dimetil-*m*-aminofenolo (2 moli) con formaldeide in presenza di ac. solforico e ossidazione con cloruro ferrico	non si impiega come coloranta; si può usare per la colorazione differenziata di Sandford con la quale si mettono in evidenza gonococchi e meningococchi	
eosina	rosso acido 87/45380	per bromurazione della fluoresceina in soluzione acquosa o atilica; si trasforma in sale sodico	in microscopia, principalmente insieme con ematossilina nei metodi di colorazione microanatomici; molte preparazioni prevedono questo colorante nella colorazione differenziata, rispetto appunto a quella ottenuta con ematossilina; il *background* assume intensità di tono varianti dal rosa al rosso	
floxina B	rosso acido 92/45410	è il tatraclorderivato dell'eosina	in microscopia, nel metodo floxina-tartrazina di Lendrun	
mercurio-cromo	non descritto	per dibromurazione dalla fluoresceina in soluzione di ac. acetico e scaldando il prodotto ottenuto nello stesso ambiente con acetato di mercurio e ossido giallo di mercurio; si trasforma in sale sodico	come antisettico, nella disinfezione della pelle, delle mucose superficiali a delle ferite	
COLORANTI ACRIDINICI				
triptoflavina (o acriflavina)	colorante basico /46000	per riscaldamento a 190 °C di una miscela di *m*-fenilendiamina, ac. ossalico, glicerina e cloruro di zinco, e successiva metilazione; nella reazione si forma contemporaneamente anche proflavina, che svolge azione analoga al colorante principale	antisettico e tripanocida	
COLORANTI TIAZOLICI				
rosso tiazina	rosso diretto 45/14780	dall'ac. deidrotio-*p*-toluidina solfonica, diazotando e copulando su acido di Neville Winter	nell'esame istologico degli organi linfatici ed amatopoietici; il reattivo prevede anche l'impiego di ematossilina; reattivo analogo viene usato anche per l'apparato locomotore e quello digerente	

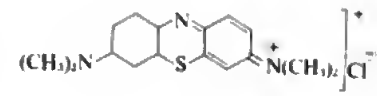
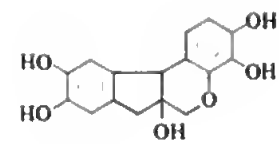
Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			COLORANTI AZINICI	
rosso neutro	rosso basico 5/50040	per ossidazione di una miscela di dimetil-*p*-fenilendiamina e *p*-amino-*o*-toluidina	per la colorazione differenziata rispetto al nitrato di argento, nel metodo di Van Kossa per il calcio	
rosindulina	colorante basico /50080	facendo reagire, per riscaldamento, N-etil-2-fenilazo-*p*-toluidina con cloridrato di 1-naftilamina in fenolo come diluente	nell'esame microscopico, per la preparazione di reattivi, insieme con ematossilina, per l'osservazione dell'apparato locomotore	
carminio azo GX	rosso acido 101/50085	scaldando 4-fenilazo-1-naftilamina con anilina e anilina cloridrato; disolfonando con *oleum* e trasformando in sale sodico	si possono preparare reattivi per l'esame microscopico istologico; uno di questi prevede, oltre all'azocarminio, fucsina e giallo naftolo, e serve per l'apparato cardiovascolare; un altro, che si prepara con ematossilina, si usa per l'apparato digerente	
safranina	rosso basico 2/50240	per ossidazione di *p*-amino-*o*-toluidina e *o*-toluidina; si condensa quindi con anilina e si trasforma in cloridrato	nel metodo di Castaneda, un metodo speciale tra quelli per la colorazione batteriologica; può anche essere usato nei metodi di colorazione per esami istologici, specialmente dell'apparato cardiovascolare e di quello digerente	
blu brillante cresile	colorante basico /51010	facendo reagire il cloruro di 5-etilamino-2-nitroso-*p*-cresolo con fenilendiamina	nell'analisi microscopica dell'apparato nervoso	
blu celestino	blu mordente 14/51050	facendo reagire il cloridrato di N,N-dietil-*p*-nitroso-anilina con l'amide dell'ac. gallico	per la preparazione del reattivo al blu celestino, composto dal colorante, solfato ferrico ammonico e glicerina, impiegato nel metodo Picro-Mallory	
blu toluidina	blu basico 17/52040	da N, N-dimetil-*p*-fenilendiamina e *o*-toluidina per azione del bicromato e solfato di rame in presenza di tiosolfato sodico	in batteriologia, per la preparazione del reattivo di Albert, soluzione acida per ac. acetico di blu di toluidina e verde malachite	

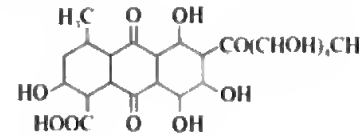
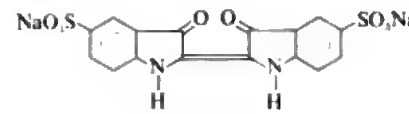
Digitized by Google

TAB. 1. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			COLORANTI AZINICI	
blu metilene	blu basico 9/52015	mediante la sintesi di Bernthsen, da *p*-aminodimetilanilina, bicromato di sodio, tiosolfato sodico, solfato di rame e cloruro di zinco	in campo medico diede l'avvio alla sperimentazione delle s. c. in terapia, per le sue proprietà analgesiche e antisettiche delle vie urinarie; fu sperimentato anche nella cura della malaria. Colora le cellule del sistema nervoso periferico; una soluzione satura in alcol etilico di questo colorante serve per la preparazione del reattivo di Löffler, impiegato per svelare la presenza di microrganismi e cellule nel pus, nell'urina e in materiali simili; anche il reattivo di McFadyeon per l'esame del carbonchio è a base di blu di metilene. È impiegato anche per l'esame del sangue (colorazione di Fiel)	
			COLORANTI NATURALI	
ematossilina	nero naturale /75290	dal legno di campeggio per ebollizione con acqua o per trattamento con vapore e successiva concentrazione sottovuoto o per evaporazione fino all'ottenimento di cristalli o di un estratto solido	larghissimo impiego nell'esame microscopico; moltissimi reattivi lo contengono; l'ematossilina non dà origine a colorazione, essa deve essere ossidata; in molti casi è necessario usare un mordente che può essere un sale di ferro o di alluminio; l'ematossilina ferrica viene usata per dettagli citologici o nei casi in cui un trattamento acido susseguente provocherebbe alterazione dell'ematossilina di alluminio. Il colorante derivante dall'ossidazione dell'ematossilina è l'*emateina*; i principali reattivi a base di ematossilina sono quelli di Delafield, di Harris, di Weigert, di Heidenhain e di Mallory; usando reattivi a base di ematossilina, molto spesso viene impiegata l'eosina per la colorazione contrastata, tanto che la combinazinne di questi due coloranti è quella più diffusa negli esami istologici e diagnostici; diverse colorazioni contrastate possono essere ottenute anche con arancio G, fucsina, etc.	

Digitized by Google

TAB. I. (*seguito*)

Nome comune	Nome «Colour Index» (C.I.)	Preparazione	Impiego	Formula
			COLORANTI NATURALI	
carminio	rosso naturale 4/75470	lacca di alluminio e calcio dell'ac. carminico contenuto in *Coccus cacti*, un insetto che vive nella *Nepalea coccillifera*, coltivata nel Messico, in America centrale e meridionale	usato nella preparazione del reattivo del metodo al carminio di Best per il glicogeno; il reattivo è formato da carminio (ac. carminico), solfato di alluminio e potassio e acqua nel rapporto molecolare 1:10:100, stabilizzato con formaldeide; prende anche il nome di carmalum	
			COLORANTI INDIGOIDI	
carminio d'indaco	blu acido 74/73015	per solfonazione dell'indaco, classico colorante naturale, oggi però preparato esclusivamente per sintesi	limitatamente, nell'esame istologico dell'appaparato digerente	

Un'altra classificazione di uso corrente è quella *tecnica*, secondo la quale le s. c. vengono ordinate sulla base dei procedimenti d'applicazione. La classificazione tecnica riveste notevole importanza per le s. c. destinate principalmente alla tintura delle fibre tessili, ma poiché essa definisce anche determinate condizioni di natura chimica (presenza di adatti gruppi funzionali, di particolari tipi di struttura) la conoscenza della classe tecnica di una s. c. può tornare vantaggiosa anche per impieghi diversi dalla tintura dei materiali tessili.

Le principali classi tecniche sono date da: *coloranti acidi*, *coloranti al mordente*, *coloranti basici*, *coloranti dispersi*, *coloranti diretti*, *coloranti al solfo*, *coloranti al tino*, *coloranti a sviluppo*, *coloranti reattivi*, *coloranti per solventi*, e da *pigmenti*.

Va ricordato che dopo la pubblicazione, avvenuta nel 1956, della 2ª ed. del «Colour Index», è invalso sempre più l'uso di definire le s. c. con la nomenclatura adottata da questa pubblicazione. Si tratta di un testo veramente interessante e indispensabile per tutti coloro che si occupano di questa materia. Le s. c. vi sono ordinate secondo la colorazione impartita, la classe tecnica d'appartenenza e la costituzione chimica; per ogni colorante vengono fornite anche utili informazioni tecniche. È disponibile ora anche la 3ª ed. del «Colour Index» pubblicata nel 1971.

In ragione di ciò risulta opportuno che le s. c. vengano definite, possibilmente, anche con la denominazione «Colour Index», che è sempre unica per lo stesso individuo chimico, quando invece la stessa s. c., prodotta da fabbricanti diversi, può assumere nomi commerciali differenti.

Le s. c. sono molto impiegate nella tintura e nella stampa dei materiali tessili (lana, cotone, fibre artificiali e fibre sintetiche), ma un considerevole consumo di coloranti e di pigmenti si ha anche nella colorazione di altri materiali, quali la carta, il cuoio, il legno, le materie plastiche, gli inchiostri da stampa, le vernici, le idropitture, sostanze chimiche varie, etc.

Questo è il loro ruolo principale: la nobilitazione dei più differenti supporti mediante l'intervento del colore nei manufatti che ne derivano.

L'utilizzazione delle s. c. in campo medico rappresenta invece un aspetto particolare e può essere suddivisa in impiego terapeutico e impiego microscopico. Dopo l'originaria scoperta di Ehrlich circa la capacità di alcuni coloranti di paralizzare e colorare specifici microrganismi, l'indagine mise in evidenza la funzione antibatterica e antiprotozoica di un certo numero di s. c. Di qui l'utilizzazione in chemioterapia di alcuni di questi prodotti, il cui impiego però non è da attribuire alla loro caratteristica preminente d'impartire colorazione, ma piuttosto alla loro particolare natura chimica. Alcuni poi non sono veri coloranti, ma prodotti chimici che soltanto per la loro struttura sono riferibili alle s. c., senza che trovino impiego come tali. L'accostamento perciò tra colorante e medicinale non sembra giustificato, se non quando trattasi di s. c. tradizionali e per un semplice riferimento di natura descrittiva.

Diverso è il caso dell'impiego delle s. c. per «colorazione» in biologia. La loro utilizzazione è qui strettamente connessa con lo svolgimento del ruolo principale, cioè quello di fissarsi su un supporto impartendo ad esso una colorazione. Esse tingono le parti gelificate e più dense dei protoplasmi e dei tessuti e, in relazione alla loro struttura chimica e a quella del substrato, mostrano di possedere una data elettività. Ciò è di grande aiuto per il riconoscimento e lo studio di molti particolari citologici e istologici.

In tab. I diamo un elenco ed una descrizione sommaria delle principali s. c. e prodotti chimici assimilabili che hanno avuto o hanno qualche impiego. La descrizione è fatta seguendo la classificazione chimica sopra indicata.

Bibliografia

Biological Stains and Staining Methods, 1969, 4 ed. Chemicals Ltd, Poole, England.

Colour Index, 1971, 3 ed., Soc. Dyers & Colourists, Piccadilly Bradford, England; Amer. Ass. Textile Chemists & Colourists, Lowell, Mass. USA.

Digitized by Google

Italia A., *Coloranti e pigmenti organici di sintesi*, in Girelli A., Matteoli L., Parisi F., *Trattato di chimica industriale e applicata*, II, 1969, Zanichelli, Bologna, p. 1382.
Lubs H. A., *The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments*, 1955, Reibrhold, New York.
Mangini A., *Coloranti e tinture delle fibre tessili*, in Giua M., *Trattato di chimica industriale*, IV/II, 1961, UTET, Torino.
Oliverio O. M., Toni G., *Atlante di anatomia microscopica*, 1965, Vallardi, Milano.
Penso A., *Trattato di istologia generale*, 1961, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Venkataraman K., *The Chemistry of Synthetic Dyes*, 1952, Academic Press, New York.

ANTONIO ITALIA

COLORAZIONE

F. *coloration*. - I. *staining*. - T. *Farbung*. - S. *coloración*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 691). - **Caratteristiche dei coloranti** (col. 692). - **Aspetti del contrasto in microscopia** (col. 677): *Colorazioni di fluorescenza*. - *Contrasti da assorbimento nell'infrorosso e nell'ultravioletto*. - *Tecniche all'argento e all'oro*. - *Coloronti elettronici*. - *Contrasto per fenomeni fisici*. - **Generalità sulle colorazioni** (col. 694). - **Modalità di colorazione** (col. 697): *Colorazioni vitali*. - *Colorazioni postvitoli*. - *Colorazioni di materiale fissato*. - **Meccanismo delle colorazioni** (col. 701). - **Tecniche più comuni di colorazione istologica** (col. 701).

Introduzione

La maggior parte delle strutture nei preparati istologici e particolarmente di quelle che si riferiscono agli animali sono prive di colore proprio, vale a dire non hanno la proprietà di assorbire selettivamente nel visibile la luce di determinate lunghezze d'onda. Per questa mancanza di colore i preparati istologici presentano un contrasto insufficiente alla normale osservazione microscopica; è pertanto necessario sottoporli a colorazione.

In un primo tempo l'impiego della c. in istologia si è attuato in modo piuttosto empirico e prevalentemente nel campo morfologico; successivamente, grazie alle conoscenze sulla struttura delle sostanze coloranti e sulle loro affinità per dati costituenti morfologici e chimici, esso si è indirizzato su basi scientifiche, con la tendenza non solo a identificare i costituenti morfologici ma anche a indagare la costituzione chimica rispettiva e alcuni processi funzionali.

Le prime applicazioni di sostanze coloranti furono realizzate da A. Milzados (1567), il quale rilevò il colorito rosso delle ossa di animali alimentati con robbia. Molto tempo dopo I. Belchier (1736) si servì dello stesso colorante per lo studio dell'osteogenesi, mentre poco dopo I. Duhamel (1741), in base a ricerche analoghe, dimostrò che il colorito rosso determinato dalla robbia è dovuto alla fissazione del colorante sul calcio.

Come pionieri dell'applicazione di sostanze coloranti su preparati microscopici vanno ricordati: Leeuwenhoek il quale si servì dello zafferano per la c. di sezioni di muscolo; A. Corti (1851) che, per primo, adoperando il carminio su sezioni microscopiche, scoprì la colorabilità del nucleo con tale sostanza; poco dopo ciò fu confermato da Th. Hartig (1854) in ricerche su tessuti vegetali. Nonostante i risultati di questi due ultimi ricercatori, viene generalmente considerato fondatore della tecnica microscopica della c. I. Gerlach (1858).

Una nuova epoca, in cui la tecnica della c. tende ad uscire dall'empirismo, è inaugurata da P. Ehrlich (1879-94) con l'introduzione dei colori di anilina. Questo A., basandosi sulla struttura delle sostanze coloranti e, rispettivamente, sull'affinità di esse per alcuni costituenti cellulari, inizia un nuovo capitolo: l'*analisi cromatica*. Seguendo questo indirizzo, l'analisi cromatica ha realizzato notevoli progressi ed è in continua evoluzione, non solo dal punto di vista morfologico ma anche da quello istochimico ed istofisiologico.

Caratteristiche dei coloranti

Una prima distinzione va fatta tra sostanze colorate, che pure hanno una loro applicazione pratica, e sostanze coloranti; queste ultime non solo hanno un colore proprio, ma possono anche impartire il colore a preparazioni istologiche.

In base alla loro origine e natura chimica le sostanze coloranti possono essere: *a*) inorganiche, come il rosso di rutenio, più usato nella istologia vegetale che in quella animale; *b*) naturali, di origine vegetale o animale; si può ricordare l'ematossilina che si ricava dal legno dell'albero *Hoematoxylon campechianum*; in realtà l'ematossilina non è un vero colorante ma lo è il suo prodotto di ossidazione, l'emateina; di origine animale è invece il carminio, o meglio ancora il suo principio attivo, l'ac. carminico, che si ottiene dai corpi essiccati della cocciniglia *Coccus cacti*; *c*) coloranti organici sintetici, che una volta venivano denominati anche coloranti all'anilina o coloranti di catrame in relazione al materiale da cui venivano preparati; sono di gran lunga i più usati.

I coloranti organici di cui ci si serve in istologia possono essere classificati in classi a seconda dei gruppi chimici caratteristici in essi presenti (v. COLORANTI SOSTANZE). Il colore di un colorante dipende dalla presenza nella molecola di determinati gruppi, cui si dà il nome di gruppi *cromofori*. Il colore può essere rinforzato nella molecola dalla presenza di altri gruppi detti *auxocromi*. Si parla di *cromogeni* quando la presenza di gruppi cromofori è sufficiente a dare un colore ma non la capacità colorante, che sorge quando si aggiunga un auxocromo. Determinate condizioni della molecola del colorante, o dell'ambiente in cui il colorante viene sciolto, possono provocare variazioni del colore: si ha un effetto *batocromo*, quando lo spettro di assorbimento viene spostato verso lunghezze d'onda minori; un effetto *ipsocromo* quando lo spostamento è verso lunghezze d'onda maggiori. In complesso le caratteristiche di un colorante sono in rapporto con tutto l'assetto molecolare e più che altro con determinati equilibri tra cromofori e auxocromi.

Riguardo alla loro natura chimica, i coloranti si suddividono in acidi o anionici, basici o cationici, e anfoteri. Si dicono coloranti acidi quelli in cui l'equilibrio delle cariche sullo ione colorato è negativo. In luogo dell'acido libero, però, si utilizzano di norma in istologia i rispettivi sali metallici, che non hanno più carattere acido. I coloranti acidi si usano per colorare materiali a reazione basica: sostanze acidofile.

Si dicono coloranti basici o cationici quelli in cui l'equilibrio delle cariche sullo ione colorato è positivo. Anche in questi, in luogo della base libera, si utilizzano in istologia i sali di acidi minerali o organici; questi non hanno più carattere basico. I coloranti basici colorano materiali a reazione acida: sostanze basofile.

Esistono poi, almeno in alcune condizioni, coloranti che si possono dire anfoteri. Infine, secondo una nomenclatura introdotta da Ehrlich, si dà il nome di coloranti neutri a miscele di adatti coloranti acidi con opportuni coloranti basici. Le miscele sono assai poco solubili e di norma si preparano con un eccesso del componente acido che permette la solubilità complessiva. I coloranti neutri danno una colorazione policromatica. Sono importantissimi, ad es. in ematologia (v. SANGUE), i coloranti neutri rappresentati dall'eosina, dal blu di metilene e dall'azzurro A (Giemsa).

Si dicono coloranti metacromatici quelli che hanno la proprietà di colorare con colore diverso alcune sostanze chiamate *cromotrope*. Vi sono coloranti metacromatici

Digitized by Google

basici e acidi, però in istologia sono stati sfruttati solo quelli basici. La cromotropia è una caratteristica di sostanze acide. La metacromasia sarebbe quindi una reazione istochimica specifica; alcune tecniche riguardanti il solvente usato (pH, aggiunta di sali, etc.) permettono di distinguere se il potere cromotropo è dovuto a gruppi solforici, fosforici o carbossilici. Alcuni coloranti, in realtà poco usati in istologia, hanno il significato di indicatori (v.) del pH o del rH poiché presentano a ben definiti valori un viraggio di colore. In rapporto all'rH si può ricordare il caso dei leucoderivati di coloranti che riassumono il colore primitivo (ad es. il leucoderivato della fucsina acida, che si ricolora per azione dell'emoglobina in presenza di acqua ossigenata).

Aspetti del contrasto in microscopia

Colorazioni di fluorescenza

In appendice ai coloranti si possono considerare i *fluorocromi*; si tratta di sostanze che, eccitate con luce di opportuna lunghezza d'onda (di norma la luce ultraparavioletta o di Wood [366 nm] o la luce blu) emettono una radiazione luminosa di lunghezza d'onda maggiore (v. FLUORESCENZA). Mentre alcuni fluorocromi sono incolori, altri possono essere colorati; però il colore di fluorescenza è di norma diverso dal colore proprio. Si dicono gruppi *fluorofori* quelli che determinano in una molecola la fluorescenza. Come le sostanze coloranti anche alcuni fluorocromi possono presentare il fenomeno di metacromasia, anche se talvolta con significato diverso da quello normale per i coloranti.

Fenomeni di fluorescenza, indipendentemente dal trattamento con un fluorocromo, si possono presentare per varie sostanze biologicamente importanti, che così si rendono visibili al microscopio. Le loro fluorescenze si dicono *primarie* (un esempio è la Vit. A), in contrapposto a quelle da fluorocromi che si dicono *secondarie*. Secondarie però si dicono anche fluorescenze che sorgono in una sostanza per azione di un reattivo. Molto studiata è oggi la fluorescenza secondaria delle monoamine biogene per trattamento con aldeide formica (adrenalina, noradrenalina, 5-idrossitriptamina). Questa fluorescenza può essere paragonata alle colorazioni che si manifestano in occasione di determinate reazioni (v. ISTOCHIMICA).

Contrasti da assorbimento nell'infrorosso e nell'ultroviolette

Alcune sostanze non colorate che si trovano nelle cellule possono presentare, a determinate lunghezze d'onda, assorbimenti nell'infrarosso e particolarmente nell'ultravioletto. Il loro riconoscimento resta al di fuori della sensibilità dell'occhio umano; è tuttavia possibile raccogliere fotograficamente le immagini microscopiche relative; queste, in bianco e nero, danno col loro contrasto un'idea dell'intensità dell'assorbimento a una determinata lunghezza d'onda. Molto studiati, anche quantitativamente, sono gli assorbimenti degli acidi nucleici a 2600 Å e delle proteine a 2800 Å. È possibile però anche una visione diretta dell'immagine al microscopio applicando a questo gli opportuni convertitori di immagini, cioè particolari tubi elettronici che consentono di evidenziare su uno schermo l'immagine microscopica colorata. Una visione colorata diretta si ha anche da un microscopio all'ultravioletto proiettando fuse le immagini fotografiche ottenute a tre diverse lunghezze d'onda e schermate con opportuni filtri.

Reazioni colorate. – Nell'ambito delle c. istologiche (v. ISTOLOGIA) si possono annoverare anche quei colori che sorgono per determinate reazioni e che hanno tanta importanza in istochimica (v.). La reazione può avvenire già nella fissazione e attuarsi quindi in blocco come la reazione cromaffine, o può attuarsi, come è il caso più frequente, su sezioni opportunamente preparate. Talvolta si utilizzano reattivi non colorati che, per azione diretta o indiretta della reazione che si svolge, assumono una c. Questo è il caso del reattivo di Schiff, che si usa per mettere in evidenza funzioni aldeidiche, che compaiono nei mucopolisaccaridi neutri e nel DNA per opportuni trattamenti (v. ISTOCHIMICA).

Tecniche all'argento e all'oro

Si possono considerare quasi in appendice alle tecniche di c. anche quelle tecniche all'argento e all'oro che permettono una differenziazione a colori di determinate formazioni (cellule nervose, fibre nervose e connettivali); esse talvolta costituiscono anche una reazione istochimica sebbene non molto specifica. Le tecniche all'argento possono razionalmente essere suddivise in *argentaffini* e *argentofile* (v. ISTOCHIMICA); per quanto etimologicamente i due termini non siano sostanzialmente differenti, essi corrispondono a due diversi significati; il termine *argentoffinità* riguarda formazioni cui compete un definito valore istochimico e che per la loro attività riducono il nitrato d'argento ammoniacale ad argento; mentre le sostanze argentofile trattengono semplicemente il nitrato d'argento e questo viene ridotto ad argento solo per l'intervento successivo di un riducente. Comunque dal punto di vista del colore il risultato è sempre un annerimento o un imbrunimento dovuti alla deposizione di granuli d'argento.

Coloranti elettronici

L'avvento della microscopia elettronica (v.) ha introdotto il concetto dei coloranti elettronici; cioè di sostanze (in genere ioni di metalli pesanti) che risultano più o meno opache agli elettroni e che quindi stabiliscono nell'immagine ultrastrutturale un netto contrasto in bianco e nero; pertanto il loro nome e la loro assimilazione ai coloranti della microscopia ottica sono abbastanza giustificati.

Contrasto per fenomeni fisici

Più ancora, però, ci si allontana dal concetto generale di c. quando il contrasto di bianco e nero o di colore sorge per fenomeni fisici inerenti al tipo di microscopia ottica utilizzata in una localizzazione di per sé non assorbente né resa tale per aggiunta di un colorante. Rientrano in questo caso i contrasti che sorgono nella microscopia a contrasto di fase ed in quella interferenziale per l'azione defasante degli oggetti e in quella di polarizzazione per la loro birifrangenza (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO). Soprattutto l'avvento della microscopia in contrasto di fase ha costituito un enorme progresso nella ricerca istologica rendendo possibile la ricerca *in vivo* senza c., prima soggetta a notevoli limitazioni (fig. 1).

A proposito della microscopia di polarizzazione va ricordato il fenomeno di dicroismo che si può manifestare in alcune strutture colorate con coloranti organici come il rosso Congo o la tionina, a causa dell'orientamento delle loro molecole.

Generalità sulle colorazioni

Il colore manifestato da un colorante è in rapporto col suo spettro di assorbimento. La curva relativa può avere una notevole importanza nella scelta di una c., specialmente quando si vogliano ottenere dei contrasti. La curva d'assorbimento del colorante *in vitro* e quella della c.

Digitized by Google

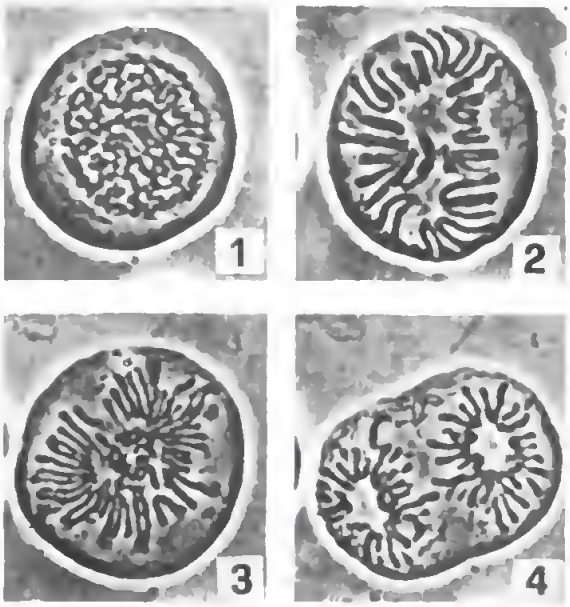


Fig. 1. Aspetti morfologici di una cariocinesi di eritroblasto di tritone allo stato vitale, microcinematografato in contrasto di fase. Si vede bene il contrasto in rapporto al potere defasante dei cromosomi: 1) profase; 2) metafase; 3) anafase; 4) inizio citodieresi. (*Da una sequenza cinematografica di Rondanelli*).

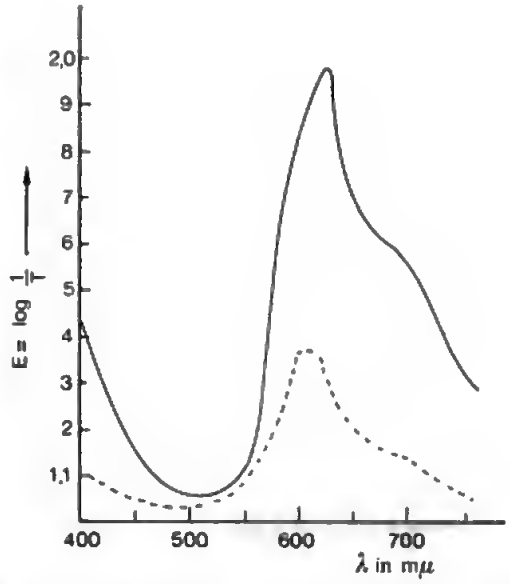


Fig. 3. Curve di assorbimento dell'Alcian blu 8 GM. Linea continua: preparato di cellule caliciformi di cavia, rilevamento istofotometrico; linea tratteggiata: rilevamento in soluzione acquosa con registratore Beckman Ratio Recording Mod. D.K.2. (*Da Viallli, Zanotti e Bolognani Fantin, ridisegnata*).

istologica sono di norma abbastanza simili pur potendo talvolta presentare alcune divergenze (figg. 2 e 3).

Normalmente i coloranti usati in microscopia sono prodotti industriali preparati per la tintoria. Essi quindi non sono sempre prodotti puri a composizione unitaria e pertanto un primo indice della loro bontà è costituito dalla percentuale della sostanza pura che contengono. Altri esami che possono essere facilmente attuati per saggiarne la finezza sono l'analisi cromatografica su carta e la determinazione della curva d'assorbimento. Molte volte un certo grado di impurezza del colorante non

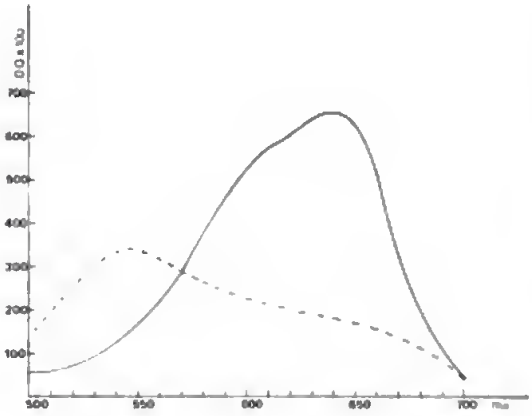


Fig. 2. Curve di assorbimento del blu di toluidina in soluzione acquosa 1 : 10.000. Linea continua, fase ortocromatica; linea tratteggiata, fase metacromatica ottenuta per aggiunta di Bacto Agar Difco®.

nuoce alla c. prescelta. In alcuni casi è invece necessario, per la corretta applicazione tecnica, procedere ad una purificazione. Altre volte invece è proprio la presenza di una impurezza nel colorante stesso che ne permette le caratteristiche di c. Merita qui di essere ricordato ad es. il caso del blu Nilo che, nella tecnica di Lorrain-Smith, permette di distinguere gli acidi grassi dai grassi neutri. In realtà i campioni commerciali di solfato di blu Nilo contengono come impurezza un suo prodotto di ossidazione: il rosso Nilo. Il materiale colorato col blu Nilo del commercio dà una dicromia, quasi una metacromasia (ma è da definire più correttamente come un'allocromasia), in quanto al blu Nilo spetta la c. blu e al rosso Nilo quella rossa. È facile separare per dibattimento da una soluzione acquosa di blu Nilo il rosso Nilo, usando un solvente neutro non miscibile con acqua come il benzolo. Si può così saggiare isolatamente la reale attività di ciascuno dei due colori.

La necessità di un impiego meno empirico dei coloranti è vivamente sentita. In U.S.A. esiste un apposito organismo, la Biological Stain Commission, che sottopone anche a un vaglio funzionale specifico determinati coloranti che vengono designati come *certified*.

I coloranti vengono messi in commercio con nomi molte volte depositati dalle singole ditte produttrici e non con la nomenclatura chimica che ad essi compete proprio perché non si tratta di sostanze pure; ciò ha creato una intricata e complessa sinonimia che spesso solo testi appositi permettono di chiarire (Conn 1969, Harms 1965, Gurr 1956, per i coloranti usati in microscopia e, più in generale, Schultzfarbstofftabellen e Colour Index of the Society of Dyers and Colourists). I coloranti sono normalmente disciolti in acqua; talvolta si usano invece tamponati a un determinato pH o sciolti in solventi diversi dall'acqua.

L'attività colorante di determinati colori appare in-

Digitized by Google

fluenzata non solo dalla modalità d'uso (concentrazione, tempo d'esposizione, temperatura, pH) ma anche dai pretrattamenti che l'area da colorare ha subito (tipo della fissazione, modalità d'inclusione, mordenzatura, etc.). In genere i testi di tecnica istologica indicano i migliori procedimenti sia per la c. singole sia per quelle multiple.

Come dimostrazione dell'importanza del pH della soluzione sull'andamento della c. si può ricordare la tecnica di Pischinger per la determinazione del punto isoelettrico.

A parità di condizioni di c. il Crystalponceau, colorante acido, colora sempre meno passando dai pH più bassi a quelli più alti; mentre il blu di metilene, colorante basico, si comporta nel modo opposto. Ponendo in diagramma i dati ottenuti (fig. 4) il punto dove le due curve si incrociano rappresenta il punto isoelettrico.

Generalmente, per ottenere un contrasto migliore si applica ai preparati più di un colore; comunque non sono escluse c. singole e ciò specialmente quando si lavora con coloranti metacromatici che danno origine a policromasia. Le c. multiple possono essere eseguite contemporaneamente (come è in genere il caso dei coloranti neutri) o in tempi successivi; i coloranti usati possono essere anche più di due, come accade ad es. per le cosiddette c. tricromiche. L'uso di più coloranti ha lo scopo di ottenere c. diverse per i differenti elementi morfologici dei preparati. La differenziazione più generica è quella tra nucleo e citoplasma: si ottiene per azione di un colorante basico nucleare e di uno acido citoplasmatico. Sono di questo tipo le c. più usate come l'ematossilina e l'eosina. Una ulteriore differenziazione può essere attuata per mettere in evidenza particolari organuli cellulari come i cromosomi, il nucleo, i mitocondri, o localizzazioni extracellulari come la sostanza fondamentale e le fibre del connettivo. In alcuni casi il contrasto di colore può essere dato dal prodotto di una reazione e da un colorante (controcolorazione).

Modalità di colorazione

Colorazioni vitali

Si parla di c. vitale quando il colorante viene applicato a organismi vivi o ad elementi coltivati *in vitro*.

Nel caso di organismi unicellulari o di dimensioni molto ridotte il colorante in soluzione opportunamente preparata e diluita può essere assunto direttamente. Per gli organismi in cui ciò non è possibile si ricorre, nella maggior parte dei casi, a iniezioni o all'assunzione per via gastroenterica. Per quanto si scelgano coloranti il meno tossici possibile, essi hanno sempre un'azione più o meno lesiva sulle cellule; per questo, attualmente, quando sia possibile, si scelgono fluorocromi, che di norma risultano evidenziabili a concentrazioni minime. A seconda degli scopi che ci si prefigge con la c., si usano coloranti diversi e modalità diverse di c. Citeremo solo qualche esempio. Per la dimostrazione degli elementi del sistema reticoloistiocitario o reticoloendoteliale (v. RETICOLOISTIOCITARIO SISTEMA) si usano coloranti colloidali elettronegativi come il blu pirrolo e il litiocarminio, che vengono trattenuti elettivamente sotto forma granulare (granulopessia) nei citoplasmi delle cellule del sistema e in condizioni di sovraccarico anche in altri elementi connettivali come i fibrociti, che non fanno normalmente parte del sistema. La c. vitale col blu di metilene, colorante basico, serve ad ottenere la dimostrazione elettiva delle cellule e delle fibre nervose. La difficoltà insita nell'uso del blu di metilene come vero e proprio colorante vitale risiede nella sua tossicità.

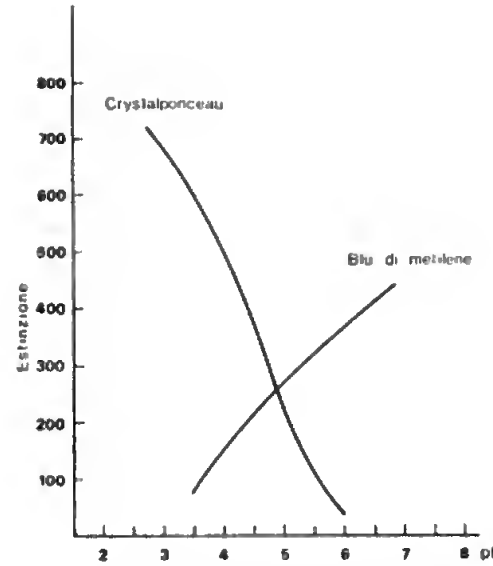


Fig. 4. Punto isoelettrico apparente in cellule di Paneth dell'intestino di ratto fissato in formalina 10%. Determinazione istofotometrica. Il punto isoelettrico corrisponde all'incrocio delle curve per i due coloranti. (*Da Castoldi, ridisegnata*).

Infine si possono ricordare i Sudan, che colorano in rapporto al loro coefficiente di solubilità nei diversi solventi e che servono a mettere in evidenza i lipidi *in vivo*. Essi si usano o alimentando gli organismi con grassi colorati o iniettando soluzioni del colorante, che si accumula nei depositi preesistenti di grasso.

Colorazioni postvitali

Le c. postvitali (o sopravitali) vengono eseguite su liquidi organici contenenti elementi cellulari (sangue, linfa, sperma) o su frustoli di organi o di tessuti ottenuti bioptìcamente. Il colorante viene disciolto o direttamente nel liquido organico stesso o in un liquido che bagna il frustolo. In tal caso si usa un liquido organico dell'animale stesso opportunamente scelto (siero di sangue, liquor cefalorachidiano) oppure una soluzione fisiologica, pure preparata in rapporto all'animale studiato, in modo che risulti isotonica e isoionica coi suoi liquidi vitali. I limiti di tempo in cui si può parlare di c. postvitale sono sempre brevi e variano in rapporto alla natura del materiale studiato, alle variabili del liquido d'immersione e soprattutto alla natura e concentrazione del colorante; anche in questi casi, come nelle c. vitali, è auspicabile l'uso di fluorocromi.

Le c. postvitali avevano maggiore importanza soprattutto prima dell'avvento della microscopia in contrasto di fase. Quest'ultimo tipo di osservazione infatti permette, senza l'intervento certamente dannoso del colorante, di mettere in chiara evidenza *in vivo* formazioni che prima era necessario colorare. D'altra parte, mediante l'esame in contrasto di fase, è certamente possibile ricorrere alla c. per alcuni organuli e prendere visione dei loro rapporti con gli altri non colorati.

L'aspetto delle c. postvitali non è statico ma mutevole: esso può essere espressione di fatti fisiologici o di alterazioni postmortali e non sempre è facile stabilire il limite entro il quale l'osservazione può dirsi valida ed

Digitized by Google

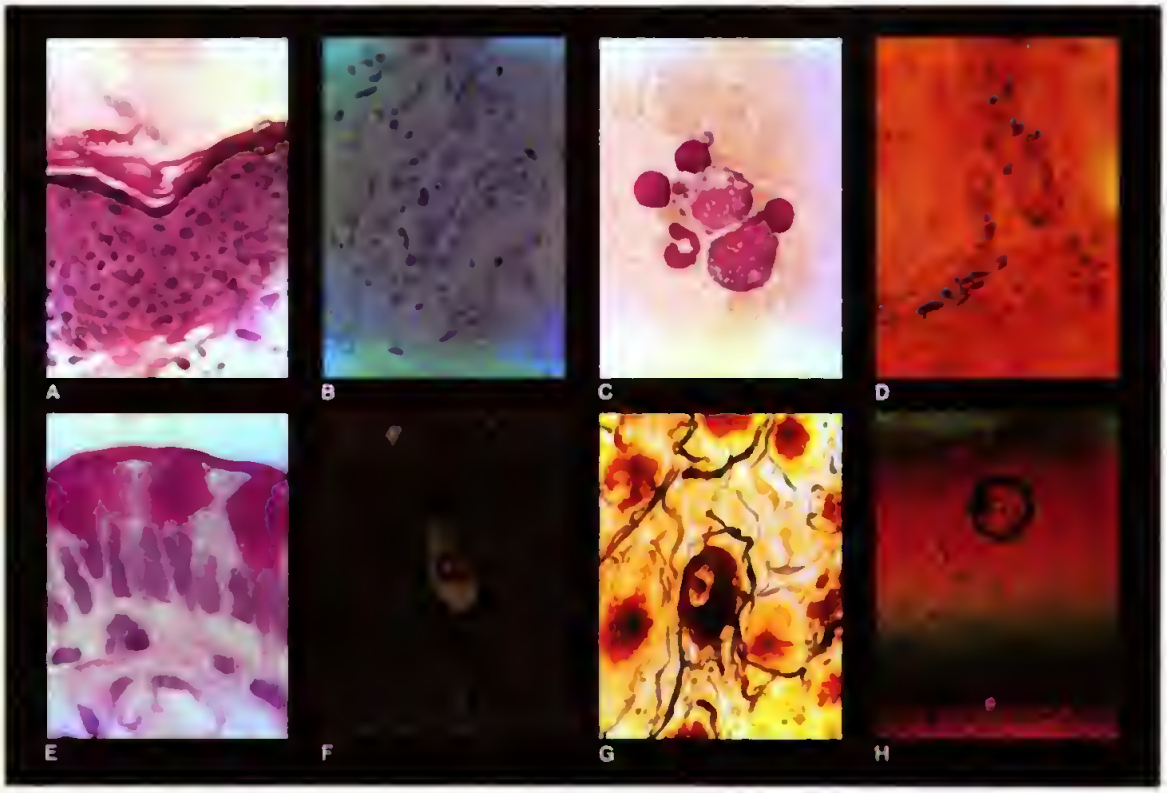


Fig. 5. *A)* Cute umana normale, colorata con ematossilina-eosina. *B)* Mastociti nel derma umano normale. C. con blu di toluidina; è evidente la metacromasia. *C)* Midollo osseo umano per striscio. C. May-Grünwald-Giemsa. Eritrociti, un mieloblasto, un premielocito, tre linfociti, un neutrofilo. *D)* Polmone di cavia infettata con carbonchio. Metodo di Gram. Si osserva bene la grampositività dei bacilli. *E)* Intestino retto umano normale. Metodo di Hotchkiss per i mucopolisaccaridi neutri, controcolorazione nucleare con l'ematossilina. Hanno reagito con varia intensità il muco delle cellule caliciformi, l'orletto cuticolare e la lamina basale. *F)* Motoneurone spinale umano in soggetto con poliomielite anteriore cronica. Esame in luce di Wood. Fluorescenza primaria da lipofuscine. *G)* Ganglio mesenterico superiore di gatto. Fenomeno di cromatolisi a 15 giorni dal taglio del nervo mesenterico. Impregnazione argentica secondo Bielschowski-Gross. Tecnica argentofila. *H)* *Entamoeba histolytica* allevata in coltura. Microscopio interferenziale Leitz. Illuminazione in luce bianca. Osservazione in campo di frange interferenziali. Spiccano bene le diversità dei colori assunti dall'ameba in rapporto alla differenza di cammino ottico rispetto al fondo. (*A-B*] *Osservazione Sacchi*; *C*] *osservazione Perugini*; *D*] *osservazione L. Bianchi*; *E*] *osservazione V. Bianchi*; *F*] *osservazione Scarlato*; *G*] *osservazione De Paoli*; *H*] *osservazione Gerzeli*).

esente da artefatti. I coloranti che si usano sono in parte quelli già citati delle c. vitali e in parte diversi; ovviamente la scelta del colorante deve essere in rapporto al risultato che si desidera ottenere; in alcuni casi si possono associare più coloraoti per avere maggiori possibilità discriminative. Tra le più note e utilizzate c. postvitali citologiche meritano di essere ricordate quella al verde Janus, che colora elettivamente i mitocondri, e quelle per la dimostrazione dei reticolociti in ematologia diagnostica (v. SANGUE), che mettono in evidenza negli eritrociti la sostanza granulofilamentosa e la sostanza metacromatica (blu di cresil brillaote e blu di toluidina).

Colorazioni di materiale fissato

Si tratta della modalità di gran lunga più utilizzata di c. istologica alla quale si riferisce anche il massimo numero di metodiche. Tolti alcuni casi in cui la c. si attua *in toto* su frammenti o su piccoli organismi (ad es. in embriologia), di norma le c. si eseguono su sezioni o su strisci o apposizioni.

Le sezioni generalmente si ottengono da materiale incluso e la scelta del materiale di inclusione è in rapporto ai fini della tecnica da attuare (inclusione in paraffina, le più comuni, in celloidioa, in carbowax, in gelatina). Si prescinde dalla fissazione e dalla inclusione solo in alcuni casi come nelle sezioni al microtomo congelatore o al criostato; in tali condizioni si potrebbe talvolta, a rigor di termini, parlare ancora di c. sopravitali. Anche gli strisci e le apposizioni si possono colorare senza previa fissazione.

I coloranti, come già accennato, possono essere usati in soluzione acquosa come tali o tamponati a determinati pH o in soluzioni alcoliche.

Si possono anzitutto distinguere c. semplici e c. multiple o combinate, a seconda che si usi uno solo o più coloranti; queste ultime possono essere contemporanee o in più tempi. Le c. singole sono in genere meno usate, essendo il fine della c. quello di creare contrasti di colore per visualizzare singole porzioni di cellule e di tessuti. Spesso la c. singola si usa per controcolorare, dopo una reazione istochimica, il materiale che non ha risposto alla reazione colorante saggiata; ciò però porta ugualmente a una policromasia. Lo stesso effetto si ha, ad es., nella metacromasia. Eventualmente le c. ottenute possono con opportuni trattamenti venire abolite senza danneggiare il preparato, che poi può essere trattato con altro colo-

Digitized by Google

rante o con lo stesso colorante usato in condizioni diverse; se tra la prima e la seconda c. si esegue qualche trattamento, si può, secondo Velican e Velican, parlare di metodo delle osservazioni successive.

L'applicazione di un colorante si può attuare fino al momento in cui si ottenga l'intensità voluta (c. progressiva) oppure si può protrarre al di là del limite desiderato, per poi asportare l'eccesso di colore mediante un differenziante (c. regressiva) fino a mettere in evidenza i dettagli desiderati. È di questo tipo la c. con la ematossilina ferrica di Heidenhain, che si può considerare una delle più usate e migliori c. citologiche.

Si suole designare come mordenzatura, in analogia con le tinture tessili, un pretrattamento alla c.; in realtà, in istologia, nella maggior parte dei casi l'operazione è volta a ottenere delle lacche e si attua in genere con sali metallici (ferro, alluminio, etc.); in molte tecniche il sale metallico che deve dare la lacca si scioglie col colorante. Oltre alla già accennata azione di differenziamento, che si compie nelle c. regressive, si possono considerare anche altri trattamenti che avvengono dopo la c. (ad es. viraggio, fissaggio del colore).

Dopo le c., di norma i preparati vanno disidratati, passati in xilolo e montati in balsamo del Canada. Esistono però alcune tecniche in cui l'osservazione del preparato si può fare solo in acqua o in glicerina. Un tipo particolare di c. è quella per inclusione (*Einschlussfarberei*) di Feyrter, in cui l'osservazione del preparato si fa nel mezzo colorante stesso.

Non sempre la c. ha solo il significato di mettere in evidenza caratteristiche morfologiche; talvolta può venire attuata per stabilire diagnosi istochimiche anche indipendentemente dall'uso di reazioni colorate. Si tratta della cosiddetta analisi cromoistochimica secondo Unna. Generalmente una c. pura e semplice non permette mai una precisa diagnosi istochimica pur rappresentando un abbastanza sicuro orientamento diagnostico; Panijel (1951) parla in questi casi di c. segnaletiche. Si può ottenere una più precisa selettività da queste c. attuando in parallelo puramente la c. dopo un'alterazione o un'asportazione selettiva della sostanza: si possono ricordare come procedimenti di alterazione i blocchi di asportazione, i trattamenti con solventi o con enzimi ad azione ben nota.

Meccanismo delle colorazioni

Le questioni relative sono da lungo tempo discusse senza che si sia raggiunta una conclusione univoca. Sono state prospettate via via teorie fisiche e teorie chimiche della c. e teorie in cui i due ordini di fattori si integrano.

Si può dire fondatamente che non tutte le c. dipendono dall'uno o dall'altro dei fattori e che in ciascuno dei gruppi di essi esistono certamente alcune c. che non rispondono completamente a uno schema generale.

Tecniche più comuni di colorazione istologica

La scelta di una tecnica di c. per raccogliere determinati dati istologici è problema essenzialmente pratico, che esula generalmente dalle condizioni teoriche ricordate nelle pagine precedenti.

Nella scelta di una tecnica di c. istologica prevalgono le condizioni della semplicità di attuazione, della nettezza di contrasto tra le porzioni del preparato che si vogliono mettere in evidenza e dell'applicabilità ai materiali scelti. Si prescinde qui dalle c. su strisci di sangue (v. SANGUE) e da quelle batteriologiche, che sono esposte alla voce BATTERIOLOGIA.

Il criterio di stabilire dei quadri ripetibili e interpretabili univocamente da tutti ha rappresentato un fattore di progressiva limitazione del numero di tecniche seguite.

1. *Colorazione con ematossilina ed eosina.* – Prevalendo il criterio di ottenere un quadro generico, si può dire che tra le tante c. proposte per distinguere le caratteristiche nucleari e citoplasmatiche, quella quasi universalmente utilizzata è la c. con ematossilina come colorante nucleare ed eosina come colorante citoplasmatico.

Vi sono soprattutto diverse formule di preparazione della ematossilina per c. nucleari; una formula molto usata in Italia è l'ematossilina Carazzi.

a) Ematossilina Carazzi. Si prepara a freddo secondo la formula seguente ed è pronta subito:

Ematossilina	g	0,5
Acqua	ml	400
Iodato potassico	g	0,1
Allume potassico	g	25
Glicerina	ml	100

Colora in qualche minuto ma non tende a sovracolorare.

b) Eosina. Tra le molte eosine quella da usare è l'eosina gialla solubile in acqua:

Acqua	ml	100
Eosina	g	0,2-1

Procedimento. – Ove non sia detto diversamente, per tutte le tecniche di c. qui riportate s'intende che esse si attuano su preparati accuratamente sparaffinati e idratati.

a) C. con ematossilina per due o più minuti (a seconda del materiale e del fissativo);

b) eventuale differenziazione, se i preparati sono sovracolorati, con alcol cloridrico (alcol etilico a 70° 100 ml; HCl 5 gtt);

c) viraggio in acqua di fonte da pochi min a qualche h;

d) c. con eosina: 1 min (eventualmente diluire la soluzione);

e) lavaggio in acqua di fonte;

f) differenziazione in alcol a 70° (sorvegliare);

g) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

2. *Metodo di Van Gieson.* – È una vecchia tecnica per lo studio del connettivo, molto usata per l'evidenza che dà ai risultati.

a) Ematossilina al percloruro di ferro secondo Weigert.

1) Soluzione 1% in alcol 96°

2) Percloruro di ferro officinale	4	ml
HCl (*d.* 1,124)	1	ml
Acqua	95	ml

Al momento dell'impiego miscelare 1) e 2) in parti uguali.

b) Soluzione picrofucsinica.

Ac. picrico (soluzione satura acquosa)	100 ml
Fucsina acida 1% in acqua	10 ml

Procedimento.

a) C. con ematossilina di Weigert (sovracolorare) per 20-30 min;

b) lavaggio in acqua;

c) c. con soluzione picrofucsinica per alcuni min;

d) lavaggio in acqua;

e) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

3. *Metodo di Mallory.* – È una tecnica più complessa di quella del Van Gieson, però dà risultati più fini e rappresenta tuttora un metodo classico per c. d'assieme, poichè mette bene in evidenza il connettivo. Riesce meglio in preparati fissati in sublimato o in bicromato.

1) Fucsina acida, soluzione acquosa 1%

2) Ac. fosfomolibdico 1%

3) Blu anilina	0,5	g
Arancio G	2	g
Ac. ossalico	2	g
Acqua	100	ml

Procedimento.

a) C. con fucsina acida per 1 min;

b) lavaggio in acqua;

c) trattamento con ac. fosfomolibdico per 1 min;

d) lavaggio in acqua;

e) c. nella miscela di Mallory per 4-5 min;

f) lavaggio in acqua;

g) serie ascendente: alcol a partire da 90°, xilolo, balsamo.

4. *Metodo Azan di Heidenhain.* – È una modifica del Mal-

Digitized by Google

lory e attualmente è la tecnica policromatica che dà i migliori risultati e la più usata, nnnostante che non sia di semplice attuazione. Nella tecnica classica o in alcune varianti serve anche per la diagnosi, in base al colore assunto, di tipi cellulari diversi in organi endocrini, come le isole pancreatiche e l'ipofisi.

1) Soluzione satura a caldo di azocarminio G (0,1 g in 100 ml d'acqua)

2) Alcol anilinato:
Alcol etilico 70° 100 ml
Anilina 1 ml

3) Alcol acetico:
Alcol etilico 96° 100 ml
Ac. acetico 1 ml

4) Blu di anilina 0,5 g
Arancio G 2 g
Acqua 100 ml

Si sciolgono a caldo e dopo raffreddamento si aggiunge
Ac. acetico 8 ml

La soluzione per l'uso viene diluita per aggiunta di 2-3 parti di acqua.

Procedimento.

a) C. con azocarminio per un'ora a 60 °C;
b) lavaggio con acqua;
c) differenziazione sotto controllo microscopico con acqua anilinata;
d) trattamento per 30-50 sec in alcol acetico;
e) lavaggio con acqua;
f) trattamento con ac. fosfotungstico per 30-60 min;
g) lavaggio con acqua;
h) c. con la soluzione diluita di blu di Heidenhain da 30 a 60 sec;
i) lavaggio in acqua;
l) disidratazione e differenziazione in alcol a 95°, alcol assoluto, xilolo, balsamo.

5. *Metodo di Unna-Tanzer all'orceina per le fibre elastiche.*
Soluzione di orceina:

Orceina 1 g
Alcol a 70° 100 ml
HCl concentrato 0,7 ml

Procedimento.

a) C. con orceina per 30 sec;
b) lavaggio in acqua;
c) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

6. *Metodo di Weigert alla fucsina resorcina per le fibre elastiche.* – La soluzione colorante si prepara secondo la seguente formula:

A) Fucsina basica 0,5 g
Resorcina 1 g
B) Cloruro ferrico 2 g
Acqua 10 ml

Si prepara la soluzione A all'ebollizione e vi si aggiunge la B mantenendo l'ebollizione per alcuni min. Si forma un precipitato che si raccoglie in un filtro e che viene ridisciolto a caldo in 100 ml di alcol a 96°; dopo raffreddamento si aggiungono 0,7 ml di HCl concentrato.

Procedimento.

a) C. con la fucsina resorcina per 15-30 sec;
b) lavaggio in acqua;
c) differenziazione eventuale in alcol a 96°;
d) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

7. *Fibre reticolari.* – I metodi di c. vera e propria le mettono solo assai parzialmente in evidenza; ci si può valere di metodi di impregnazione argentica o del fatto che le fibre sono positive alla reazione istochimica di Hotchkiss. Si riporta qui il metodo argentico di Tibor-Pap, più sicuro degli altri.

Soluzioni:
1) Permanganato di potassio 0,25%
2) Ac. ossalico 5%
3) Nitrato d'argento 2%
4) Nitrato d'argento ammoniacale:
Nitrato d'argento 1 g
Acqua 10 ml
Soda caustica 40% 11 gtt

Si forma un precipitato che si discioglie cautamente con ammoniaca. Si porta a 100 ml con acqua.

5) Formalina neutra 4%
6) Cloruro d'oro 0,20%
7) Iposolfito di sodio 5%

Procedimento. – Il metodo si applica tanto su sezioni adese al vetrino quanto su sezioni non sparaffinate libere.

a) 8 min in soluzione di permanganato di potassio 0,25%;
b) lavaggio in acqua per 15-20 sec;
c) 10 min in soluzione di ac. ossalico 5%;
d) lavaggio in acqua cambiata varie volte per 1 min;
e) 24 h in soluzione di nitrato d'argento al 2%;
f) lavaggio in acqua cambiata più di una volta per 1 min;
g) 30 min nella soluzione di nitrato d'argento ammoniacale;
h) lavaggio in acqua cambiata più di una volta per 10 sec;
i) da 5 a 30 sec in formalina;
l) lavaggio in acqua per 1 min;
m) 10 min in soluzione di cloruro d'oro 0,2%;
n) lavaggio in acqua per 1 min;
o) 5 min in soluzione di iposolfito di sodio 5%;
p) lavaggio in acqua;
q) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

8. *Colorazioni citologiche.* – Non è possibile ricordare qui tutte le c. citologiche, ciascuna delle quali molte volte ha un significato troppo specializzato; ci limiteremo a ricordare la più comune, che d'altra parte è quella atta a molteplici utilizzazioni.

Ematossilina ferrica di Heidenhain.
Soluzioni:

1) Allume ferrico violetto (solfato di ferro ammoniacale) 2,5 g
Acqua 100 ml

2) Ematossilina 1 g
Alcol 10 ml
Acqua 90 ml

Si scioglie l'ematossilina in alcol e poi si diluisce. La soluzione non è pronta subito e deve maturare per ca. 1 mese. Si può però ottenere la maturazione artificiale immediata aggiungendo qualche goccia di soluzione di allume ferrico o di iodato di potassio.

Procedimento. – Occorrono preparati molto sottili (5μ o meno) e dello stesso spessore; sono consigliabili fissazioni diverse a seconda delle particolarità che si vogliano mettere in evidenza.

a) Mordenzatura con allume ferrico per 24-36 h, eventualmente in termostato a 37 °C;
b) lavaggio in acqua;
c) c. con ematossilina per 24 h o più. I preparati devono essere estremamente sovraccolorati, praticamente quasi del tutto neri;
d) lavaggio in acqua;
e) differenziazione in allume ferrico; deve essere controllata accuratamente al microscopio; il tempo dipende dal tipo di fissazione e dalle particolarità citologiche che si vogliono prendere in esame;
f) lavaggio prolungato in acqua;
g) serie ascendente: alcol, xilolo, balsamo.

Praticamente, graduando la differenziazione, si possono mettere in evidenza moltissime particolarità citologiche: cromosomi, centriolo, condrioma, granuli di secreto, apparato ciliare.

9. *Tessuto nervoso.* – Il tessuto nervoso tra tutti i tessuti è quello che presenta un maggior numero di tecniche peculiari di c. o di impregnazione, un po' troppo specializzate per essere qui ricordate; le modalità si possono trovare in tutti i testi di tecnica microscopica. Tra le molte altre tecniche di impregnazione si possono ricordare i metodi di Golgi, di Cajal e di Bodian. Come tecniche di c. si ricordano quelle derivate dalla tecnica di Nissl per le zolle tigroidi, la c. con gallocianina, i vari metodi di Donaggio e il metodo di Marchi per le fibre mieliniche degenerate. Per lo studio della nevroglia si usano metodi particolari. Per mettere in evidenza terminazioni nervose è molto usata la tecnica di Ruffini al cloruro d'oro giallo.

Digitized by Google

Bibliografia

Beccari N., Mazzi V., *Manuale di tecnica microscopica*, 1965, 3 ed., Soc. Ed. Libraria, Milano.
Burck H. C., *Tecnico istologica*, 1970, Ed. Int. Arti e Scienze, Roma.
Colour Index, 1971, 3 ed., Ed. Soc. Dyers and Colourists, Bradford, & Amer. Ass. of Textile Chemistry and Colourists.
Conn H. J., in Lillie R. D. ed., *Biological Stains*, 1969, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Gabe M., *Techniques histologiques*, 1968, Masson, Paris.
Gurr E., *A Practical Manual of Medical and Biological Staining*, 1956, 2 ed., Hill, London.
Gurr E., *Encyclopaedia of Microscopic Stains*, 1960, Hill, London.
Harms H., *Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie*, 1965, Stauffen, Kamp Lintfort.
Levi G., *Trattato di istologia*, 1954, UTET, Torino.
Lillie B. D., *Histopathologic Technic and Histopathological Methods*, 1965, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Martoia R., Martoia M., *Initiation aux techniques de l'histologie animale*, 1967, Masson, Paris.
Panjel J., *Les problèmes de l'histochimie et la biologie cellulaire*, 1951, Hermann, Paris.
Pensa A., *Trattato di istologia generale*, 1959, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Romeis B., *Mikroskopische Technik*, 1948, 15 ed., Leibniz, München.
Sani G., Citti U., Caramazza G., *La microscopia di fluorescenza*, 1963, Cappelli, Bologna.
Schultz G., Lehmann L., *Farbstofftabellen*, 1931/1932, 8 ed.; I, 1934; II, 1939, Leipzig.
Singer M., *Int. Rev. Cytol.*, 1962, 1, 211.
Thompson S. W., *Selected Histochemical and Histopathological Methods*, 1966, Thomas, Springfield.

RIVISTE SPECIALIZZATE

Mikroskopie, Wien.
Stain Technology. A Journal for Microtechnic and Histochemistry, Geneva.
Zeitschrift für wissenschoftliche Mikroskopie und mikroskopische Technik, Braunschweig.

MAFFO VIALLI

COLORIMETRIA: v. FOTOMETRIA.

COLOSCOPIA

F. *coloscopie*. - I. *coloscopy*. - T. *Koloskopie*. - S. *coloscopio*.

Sino al 1970 la diagnosi delle malattie del colon situate al di là del limite della rettoscopia rigida (30 cm) era di esclusiva pertinenza dell'indagine radiologica. Nel 1957 Matsunaga approntò una sigmoidocamera nell'intento di estendere l'indagine endoscopica a tutta l'ansa sigmoidea; nonostante tentativi ripetuti di miglioramento, i risultati rimasero però modesti. Nel 1963 Turell prospettò la possibilità di impiegare le fibre ottiche nell'endoscopia del colon; solo però nel 1968-1969 è stata possibile la costruzione di un apparecchio capace di esplorare tutto il colon. Da allora la coloscopia (o colonscopia) si è largamente diffusa e perfezionata, sì da raggiungere il livello di rendimento delle altre metodiche di endoscopia digestiva.

1. *Apparecchi*. – Tutti i coloscopi in uso hanno alcune caratteristiche in comune: la visione assiale o frontale, garantita da un sistema di detersione dell'ottica terminale; la manovrabilità ampia, pluridirezionale dell'estremità distale; la dotazione di strumenti per i prelievi bioptici e citologici. Gli apparecchi differiscono tra loro nella forma della parte terminale, nel calibro (11-14 mm) e nella lunghezza effettiva (120-185 cm).

2. *Preparazione*. – Per una buona visione del colon è necessario che il lume nel corso dell'indagine sia pressochè vuoto; a tal fine è indispensabile un'adeguata preparazione del soggetto da esaminare. Digiuno assoluto per 24 h o dieta senza scorie per 48-72 h; lassativi salini od oleosi per 1-2 giorni; clisma acquoso ripetuto nelle ore precedenti l'indagine. Non sono necessarie premedicazioni, salvo in casi particolari di iperreattività psichica, e neppure anestesia locale o generale.

3. *Tecnico d'introduzione*. – La posizione preferita è quella laterale sinistra secondo Sims; quando il coloscopio ha raggiunto il colon discendente, la posizione più idonea è quella supina. L'introduzione attraverso lo sfintere anale può essere favorita con la previa applicazione di un anuscopio o di un rettoscopio smontabile (Niwa).

La progressione antidromica lungo il colon incontra abitualmente qualche difficoltà, per un allungamento delle anse (a livello del sigma e del trasverso) e per un'accentuazione degli angoli (a livello delle flessure sigmoidee inferiore e superiore e di quelle splenica ed epatica). Revignas e Provenzale, che per primi riuscirono a studiare endoscopicamente tutto il colon con un gastroscopio a visione laterale, per superare le difficoltà di progressione idearono un procedimento di trasporto sulla guida di un sondino *end-to-end* preventivamente introdotto dalla bocca; una tale metodica è oggi praticamente abbandonata. La moderna c. a visione assiale si giova di una tecnica di progressione alterna, consistente in uno scivolamento in avanti, guidato in visione diretta, in un ancoraggio quando la spinta si esaurisce ed in un'ampia estrazione di apparecchio sino al recupero della spinta in avanti; in tal modo è la parete colica che scivola sull'apparecchio e non viceversa e questo può mantenersi pressoché rettilineo, sì da raggiungere la flessura splenica con 30-50 cm di penetrazione ed il cieco con solo 90-120 cm di penetrazione. La progressione del coloscopio è controllabile con la transilluminazione addominale o meglio con un'osservazione contemporanea radioscopica televisiva, estremamente utile ma che espone purtroppo il paziente e l'apparecchio al danno della prolungata esposizione ai raggi X.

L'esplorazione coloscopica, con una certa esperienza, riesce a visionare tutto il sigma praticamente nel 100% dei casi, il colon discendente in più del 90%, il colon trasverso in più dell'85% ed il colon ascendente nell'80% dei casi. L'esplorazione dell'ileo terminale, oltre la papilla ileocecale, riesce solo nel 15-20% dei casi. Una completa indagine richiede un tempo oscillante tra i 30 ed i 60 min.

4. *Aspetto endoscopico del colon normale*. – Il lume colico è caratterizzato dalla presenza delle pliche semilunari, ben evidenti nei tratti rettilinei (discendente, trasverso, ascendente); nel tratto rettosigmoideo il disegno plicare è più largo, con concamerazioni più ampie; nel cieco il fondo sacciforme è distinguibile per il plicaggio crociato e la valvola del Bauhino appare con aspetto papillare o labiale.

Il calibro del lume colico, a prescindere dall'atteggiamento funzionale, tende a ridursi da destra verso sinistra. La mucosa del colon mantiene invece caratteri simili nei vari segmenti, apparendo di colore chiaro, con un sottile reticolo vascolare e con un fine disegno mucoso punteggiato, per la visibilità delle foveole.

5. *Indicazioni diagnostiche*. – Esse possono essere così schematizzate: *a*) conferma ed accertamento di natura di tutti i rilievi radiologici; *b*) studio di tutte le condizioni di sofferenza colica, senza un significativo rilievo radiologico e rettosigmoidoscopico; *c*) ricerca delle cause di enterorragia o melena con quadro radiologico negativo o incerto e reperto rettosigmoidoscopico negativo; *d*) asportazione in via endoscopica dei polipi del colon.

6. *Controindicazioni*. – Esse sono riconducibili a cause locali (coliti diffuse fulminanti, diverticuliti acute) e generali (gravi insufficienze cardiache e/o respiratorie). I

Digitized by Google

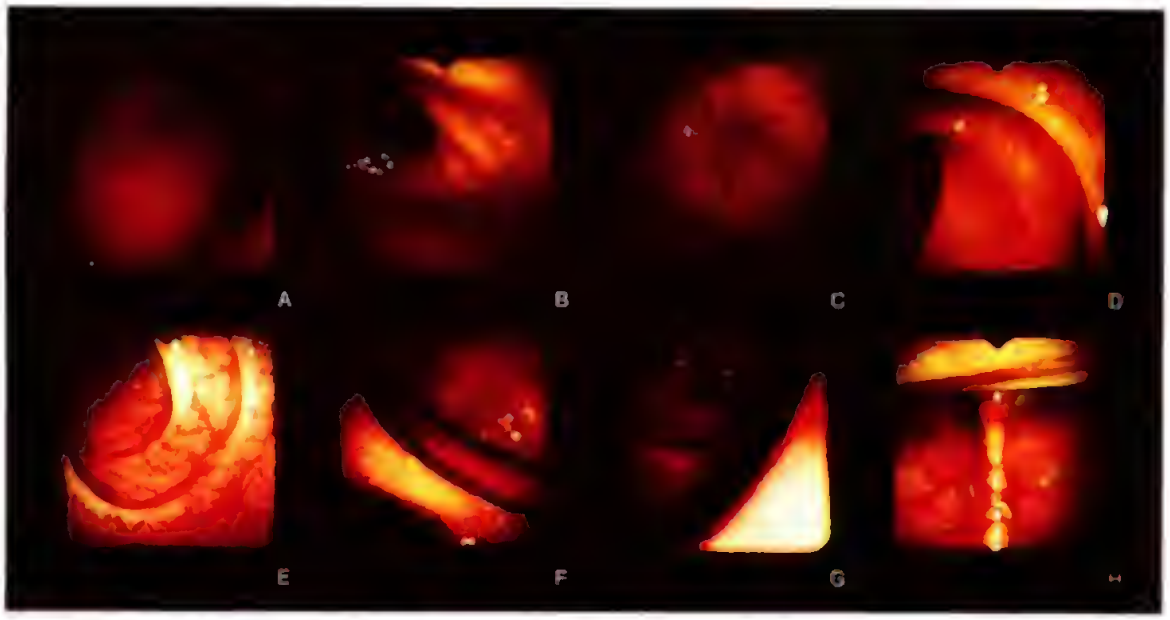


Fig. 1. Quadri endoscopici normali. *A*) Ampolla rettale. *B*) Flessura rettosigmoidea. *C*) Ansa sigmoidea. *D*) Flessura sigmoidocolica. *E*) Colon discendente. *F*) Colon trasverso. *G*) Flessura epatica. *H*) Cieco.

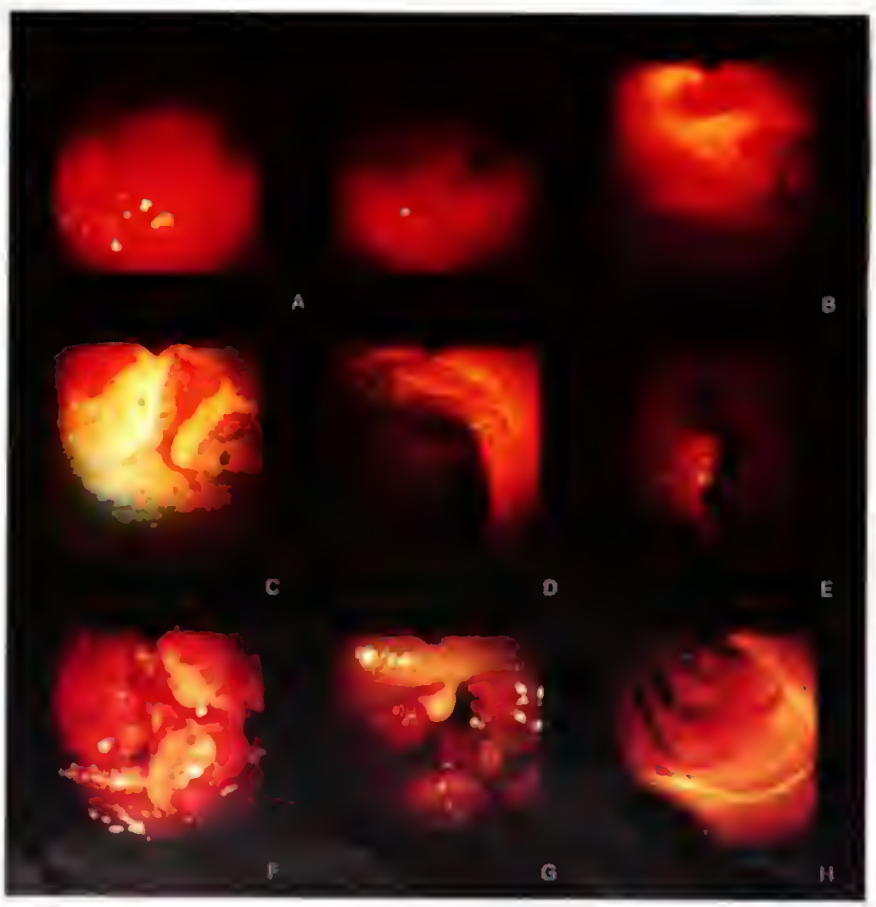


Fig. 2. Quadri endoscopici in alcune delle più importanti malattie del colon. *A*) Colite ulcerosa: il primo quadro endoscopico (*a sinistra*) è caratterizzato dall'iperemia, dalla fragilità con sanguinamento spontaneo e dalla granulosità della superficie mucosa. Il secondo quadro endoscopico (*a destra*) è più accentuato, rispetto al precedente, con erosioni largamente confluenti e con più evidenti aspetti iperplasici. *B*) Colite ulcerosa in fase scleroatrofica: l'aspetto chiaro della mucosa atrofica è interrotto da manifestazioni focali angettasiche e iperplasiche, pseudopolipose. *C*) Ulcera di Crohn: la tipica ulcera di Crohn a sviluppo longitudinale, spesso serpiginosa, si associa ad aspetti iperplasici della mucosa circostante. *D*) Malattia di Crohn: in questo caso sono evidenti sia l'ispessimento a selciato della mucosa sia l'andamento serpiginoso delle ulcere. *E*) Polipo del colon: il polipo, sessile, ha una tipica struttura adenomatosa, senza segni di cancerizzazione. *F*) e *G*) Neoplasie del colon: in questi casi la neoplasia ha un prevalente sviluppo proliferativo stenosante, con più modesti fatti involutivi. *H*) Diverticulosi: nel colon discendente sono visibili alcuni diverticoli disposti in serie, tutti largamente beanti e senza aspetti irritativi della parete.

Digitized by Google

rischi della c. sono risultati sinora pressochè nulli, ove vengano osservate le ovvie cautele di procedimento.

7. *Quadri endoscopici significativi.* – Gli aspetti alterativi osservati con la c. non differiscono naturalmente da quelli così ben studiati da tanti anni con il rettoscopio rigido. Il vantaggio sostanziale della c. è quello di aver posto tutto il colon alla portata dell'endoscopista. Ciò ha reso possibile valutare più esattamente l'estensione in alto dei processi infiammatori e la partecipazione funzionale di tutti i segmenti nel colon irritabile. La c. ha permesso inoltre di scoprire e ben documentare le localizzazioni segmentarie alte delle coliti ulcerativo-emorragiche e di quelle granulomatose; basti al riguardo tener presente il rilievo assunto di recente da queste forme morbose, sino a qualche anno fa considerate come eccezionali.

Un altro campo peculiare della c. è quello della diverticulosi e della molteplice patologia ad essa connessa (emorragie diverticolari e paradiverticolari, stenosi ipertrofiche, diverticuliti e flogosi paradiverticolari), sia a livello del sigma che del colon destro.

Le poliposi estese del colon, nelle molteplici forme familiari, giovanili, disontogenetiche o infiammatorie, nella loro varia potenzialità maligna, sono divenute facilmente controllabili e studiabili istologicamente.

La c. ha assunto infine un determinante ruolo diagnostico nel riconoscimento di un 40% ca. di forme neoplastiche al di fuori della portata del rettoscopio rigido e soprattutto nella scoperta delle fasi iniziali precliniche della patologia tumorale, così fertile di prospettive terapeutiche e prognostiche.

Bibliografia

Deyhle P., Demling L., *Endoscopy*, 1971, 3, 143.
Deyhle P., *Endoscopy*, 1972, 4, 102.
Matsunaga F., Tajima T., *Proc. 2nd World Congr. Digest. Endoscopy* 1970, Piccin, Padova, p. 161.
Nagasako K., Takemoto T., *Endoscopy*, 1972, 3, 208.
Niwa H., Utsumi Y. *et al.*, *Gastroen. Endosc.*, 1969, 11, 163.
Revignas A., Provenzale L., Pisano M., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1966, 1.
Teague R. H., Salmon P. R., Read A. E., *Gut*, 1973, 13, 139.

GIORGIO NAVA

COLOSTRO

F. *colostrum.* - I. *colostrum.* - T. *Colostrum*; *Vormilch.* - S. *colostrum*; *colostro.*

Il colostro è un liquido bianco-giallastro, vischioso, secreto dalla ghiandola mammaria nel periodo della gravidanza e nei primissimi giorni (3-4) dopo il parto. Durante l'allattamento, per stasi lattea, oltre alla riduzione notevole della secrezione, si può verificare la trasformazione del latte in c. Si differenzia dal latte per le sue proprietà fisiche e per la sua composizione. Il p. s. è 1040 ca., la reazione leggermente alcalina o neutra, la viscosità (2,52) superiore a quella del latte (1,65), la tensione superficiale (4,447-4,300) inferiore a quella del latte (4,817), il punto di congelamento tra —0,55°C e —0,58°C (Allaria).

La composizione del c. varia di giorno in giorno accostandosi per gradi a quella del latte materno sia pure attraverso uno stadio che è stato chiamato latte di transizione.

La quantità secreta dalla donna oscilla da 80 a 150 ml *pro die* nei primi 3-4 giorni dopo il parto, mentre la mucca arriva fino a 30 l nei primi 3 giorni (Vahlquist).

Il valore calorico del c. umano dei primi 4-5 giorni è inferiore (58 kcal/100 ml) a quello del latte materno (75 kcal/100 ml), mentre l'opposto avviene per il c. vaccino.

Il contenuto di sostanza secca oscilla tra l'11 e il 15%. Il lattoso è il 5-6% ca., i grassi intorno a 2,9%, cifre inferiori a quelle del latte materno. I componenti del grasso colostrale sono gli stessi del latte, però con percentuale più alta di ac. oleico e minore di acidi grassi volatili, risultando così il punto di fusione più alto. Altri lipidi presenti sono: lecitina, colesterina, lipocromi.

Tra le sostanze azotate il primo posto spetta alle proteine con valori di 6 g % ca. (Nordbring) che 4-5 giorni dopo il parto possono scendere sino a 1,76%, a cifre cioè ancora superiori a quelle del latte. Tali sostanze sono costituite soprattutto da lattoglobulina e poi, nell'ordine, da caseina e da lattoalbumina. Anche nel c. vaccino la percentuale più alta è data dalla lattoglobulina e poi dalla caseina e dalla lattoalbumina. Altre sostanze azotate del c. sono: l'urea, la creatinina, l'ac. urico, alcuni aminoacidi, etc. Sembra accertato che l'azoto non proteico (NPN) è in concentrazione più elevata nel latte di transizione che nel latte maturo (48 mg rispetto a 32 mg/100 ml, secondo Macy e coll.).

Il totale dei sali minerali (3,04-2,41 g %) del c. umano è leggermente superiore a quello del latte, con valori più alti per sodio, cloro, potassio.

Il c. umano è ricco di enzimi; l'attività delle due fosfatasi, quella amilasica, proteasica, inibitrice della tripsina e quella catalasica e perossidasica sono superiori a quelle del latte materno, mentre l'opposto avviene per l'adenosintrifosfatasi e la pseudocolinesterasi, l'aldolasi, la lipasi e le due transaminasi (Heyndrickx).

Il contenuto di Vit. A e di carotenoidi è più alto che nel latte; a questi ultimi è dovuto il colore giallastro. Le altre vitamine sono presenti in quantità leggermente superiori (vitamine C e B_6) o eguali a quelle del latte. Degli ormoni è stata riconosciuta la presenza di follicolina e di prolan A e B.

Già da tempo numerosi anticorpi sono stati dimostrati nel c. umano: isoagglutinine (anti-A e anti-B), agglutinine di tipo immunitario (Rh, anti-A e anti-B), antitossine difterica, tetanica, antistrepto- e antistafilolisine, anticorpi antitifici (O e H), anticoli, antipolio, etc.

La loro concentrazione diminuisce rapidamente nei primi giorni dopo il parto e il loro assorbimento è assai scarso nel neonato umano (Vahlquist) a differenza di quanto avviene in altri mammiferi (maiale, pecora, vitello). Così i vitelli neonati non alimentati con c. vanno incontro in altissima percentuale a morte nei primi giorni, per malattie gastrointestinali o setticemiche (sepsi da coli). Il vitello, alla nascita, abbisogna del c. come mezzo effi-

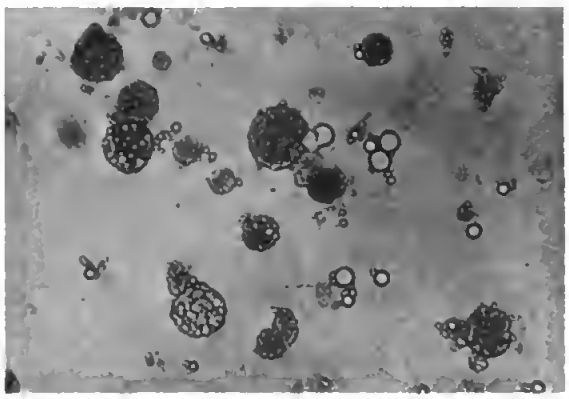


Fig. 1. Esame microscopico a piccolo ingrandimento del c. (*Osservazione Gentili*).

Digitized by Google

ciente per la trasmissione di anticorpi. Tali concetti non sono applicabili al bambino, anche in base a ricerche sperimentali.

Con l'immunoelettroforesi è stato possibile dimostrare nel c. umano varie immunoglobuline, specie IgA e IgM, assai meno la IgG, con rapido decremento nei giorni successivi. La loro importanza nel meccanismo immunitario del neonato sembra assai ridotta (de Muralt) a parte una possibile difesa locale della mucosa intestinale del lattante (Ansaldi).

All'*esame microscopico* del c. si mettono in evidenza globuli di grasso, rari leucociti e forme cellularisimili, poche cellule dell'epitelio ghiandolare o del capezzolo e i corpuscoli colostrali (Donné). Questi sono stati considerati elementi caratteristici del c. A fresco presentano aspetto sferico o moriforme, grandezza varia (13-40 μ), con membrana avvolgente un ammasso di granulazioni di grasso, di grandezza variabile, che mascherano il protoplasma e il nucleo, i quali appaiono meglio, invece, nei preparati fissati. La natura dei corpuscoli colostrali è tuttora in discussione, considerandoli alcuni AA. cellule della ghiandola mammaria in via di degenerazione grassa, altri (Czerny) leucociti trasformati con capacità di fagocitare ed emulsionare le goccioline di grasso, altri ancora (Gobbi e coll.) elementi istiocitari infarciti di goccioline di grasso.

Le prime ipotesi ritenevano la formazione del c. come dovuta solo alla stasi lattea per il mancato svuotamento della mammella (teoria del ristagno); attualmente altre ipotesi ammettono, per la formazione e la composizione chimica del c. e per la sua trasformazione in latte, una notevole influenza degli ormoni (ipofisari, ovarici).

È importante notare, però, che il liquido secreto dalla mammella può riprendere i caratteri colostrali in caso di svuotamento incompleto.

Al c. è stata attribuita anche un'attività purgativa utile per l'eliminazione del meconio.

L'alimento che la natura offre per primo al neonato costituisce per la sua composizione chimica, per la ricchezza di Vit. A, per l'alto contenuto proteico, l'*optimum* per l'alimentazione nei primi giorni di vita.

Bibliografia

Allaria G. B., *Riv. Clin. Pediat.*, 1906, 4, 161.
Ansaldi N., *Minerva Pediat.*, 1968, 20, 1906; 1969.
De Toni G., *Puericoltura*, 1939, Minerva Medica, Torino.
Gobbi U. *et al.*, *Docum. Sci. Guigoz*, 1965, 70, 10.
Heyndrickx G. V., *Pediatrics*, 1963, 31, 1019.
Macy J. G., *Amer. J. Dis. Child.*, 1949, 78, 589.
Rep. Committee on Nutrition, *Composition of Milk*, in *Pediatrics*, 1960, 26, 1039.
Vahlquist B., *Advances in Pediatrics*, X, 1958, Years Book, New York, p. 305.

GIORGIO MAGGIONI

COLPA, SENTIMENTO DI

F. *sentiment de culpabilité*. - I. *sense of guilt*; *guilt feeling*. - T. *Schuldgefühl*. - S. *sentimento de culpa*.

La *colpa* [c.] è un'esperienza fondamentale umana, ricchissima di valore psicologico, etico e ontologico. Essa si verifica nel suo aspetto più genuino, esistenziale, ogniqualvolta viene offeso o trasgredito un ordinamento del mondo umano i cui fondamenti si sanno e si riconoscono come quelli della propria esistenza e di ogni esistenza umana (Buber). Non si può però centrare il sentimento di c. nella semplice trasgressione di un codice prestabilito; esso appare inglobato nella nostra stessa libertà (Marcel), quasi come condizione e incarnazione di essa.

La recente antropologia psichiatrica, di derivazione fenomenologica, sostenendo che la c. non può esser ridotta al solo sentimento di c., sottolinea l'importanza della c. genuina, per la quale invece molte discipline psicoterapeutiche mostrano disinteresse e indifferenza (Boss).

Dal punto di vista comportamentistico il sentimento di c., di cui Lorenz reperisce riferimenti comportamentali anche nel cane, può essere definito come un sentimento spiacevole che appare quando viene violato il profilo comportamentale sanzionato dal Super-ego, cioè dal precipitato intrapsichico delle immagini parentali.

Il senso di c. è un sentimento composto, che comprende, in tempi differenti, ansia, paura della punizione e di perdita dell'amore, depressione, vergogna e pentimento.

Si ammette generalmente (Higgins) la necessità di mantenere una distinzione tra c. reale e senso nevrotico di c. (Zilboorg); non si può operare qui una differenziazione in base a criteri precisi, ma ben pochi sono gli psichiatri disposti a sostenere la tesi di Hesnard, che la c. è sempre un sentimento patologico. Non si può però prescindere dal fatto che i nostri pazienti spesso presentano un ipertrofico senso di c., che deve essere trattato nel corso della terapia. In quale estensione ciò debba verificarsi è problema tecnico, dipendente dall'orientamento teorico e dallo scopo della terapia.

Dal punto di vista antropologico, possiamo ritenere che l'*esperienza vissuta della c.* può assumere due diversi aspetti, cui corrispondono due modi di porsi della coscienza individuale: quello etico e quello esistenziale. La coscienza etica presuppone, per il suo concretizzarsi, quella esistenziale, la quale si riferisce, secondo Heidegger, alla « responsabilità generale dell'esserci rispetto alle sue intime possibilità ». L'*esserci* è una scelta, un'opzione, ma questa scelta solo successivamente si concretizza in elementi particolari, più o meno puntuali, che ne costituiscono appunto la rilevanza etica. Le scelte particolari concrete sono possibili soltanto perché fondate su di una scelta primitiva di fronte a un'alternativa originaria da cui deriva la possibilità che le scelte etiche particolari siano libere, non costrette e ripetute.

Sul piano esistenziale possiamo dunque ritenere che la libertà dell'individuo si realizzi tutta in questo passaggio dall'ontologico all'etico, da una scelta originaria e totale a realizzazioni ed impegni concreti, che sono resi possibili dalla scelta originaria su cui si fondano: è su questo punto che si rende possibile la scelta morale in quanto libera, e di conseguenza la coscienza etica personale e le sue possibili deformazioni.

Se invece si realizza una situazione di tipo nevrotico, l'esperienza della c., e il sentimento che ad essa si collega, può, come in qualsiasi altra forma di angoscia nevrotica, costituire una fuga dell'Io, mediante la quale si crea quella situazione che I. Caruso denomina « falsa localizzazione » e che costituisce un modo di rimozione della c., di quella autentica: mediante questo meccanismo l'Io può infatti conservare le sue strutture precedenti. Tutto quello che, anche nell'ambito della stessa psicoterapia, sposta questo sentimento dal campo della responsabilità esistenziale (e quindi personale) a situazioni, ad es., psicologiche, condizionate ad esperienze della prima infanzia, rende impossibile l'esperienza individuale della c.: « non si può negare che il male sia costantemente presente nell'uomo; ma se lo si priva del suo carattere personale, innalzandolo nella sfera delle sue necessità impersonali, si rende impossibile anche l'esperienza individuale della c., e la tensione di un'azione e di un'esperienza etica e individuale va smarrita » (Haefner).

L'esperienza della c. etica, come fa notare anche Janzarik, va quindi inquadrata in un'accettazione di *valori* che trascendono l'Io, che la persona accetta liberamente

Digitized by Google

e della cui trasgressione può sentirsi responsabile, in quanto questa non viene imposta da condizioni esteriori.

La possibilità che il sentimento dell'esser-colpevoli non si accompagni a trasgressioni obiettive può dar luogo a forme di coscienza analoghe a quelle che in teologia morale vengono intese sotto il termine «coscienza scrupolosa»: a differenza di un'equilibrata impostazione morale, che consente una valida comunicazione intersoggettiva, anzi ne aumenta la ricchezza, la coscienza scrupolosa si muove inevitabilmente in un ambito di pura soggettività e può costituire un'evasione inconscia da un preciso impegno morale. La prima consente l'Amore, la seconda si chiude ad esso; la prima consente il dialogo, l'incontro, il «noi» (Buber, Binswanger), la seconda è vincolata ad un soggettivismo sterile, è isolata in un modo di esistenza coartato, che impedisce e ostacola qualsiasi tipo di coesistenza, la prima è aperta al pentimento autentico, la seconda è chiusa in sè in un vano, continuo rodimento interiore (Condrau).

In psicopatologia clinica il sentimento di c. è di assai frequente riscontro. Esso anzitutto è tipico nel melancolico: qui esso occupa sovente il primo piano della coscienza depressiva, di cui costituisce il dato più immediato, concreto, vissuto: è un sentimento profondo, ineffabile, sconvolgente, carico di una tonalità tale che nessun dolore umano può essergli paragonato. La coscienza melancolica si orienta attivamente verso la c., non ne resta sommersa passivamente e si intenziona verso la negazione, il pessimismo, la disperazione.

Il senso di c., nella psicosi depressiva, è dato come qualcosa di primario, che abbraccia tutte le condizioni attuali ed esterne dell'esistenza, sfuggendo ad ogni motivazione comprensibile; satura di sé tutte le esperienze di vita, con un insopportabile bisogno di umiliarsi, di punirsi, di annullarsi, di sopprimersi. L'idea della morte si profila come soccorso ultimo, come unica possibilità. V. MANIACODEPRESSIVA PSICOSI.

Quest'esistenza depressiva nella c. si accompagna molto spesso a profonda *angascia*, assumendo inflessioni particolari centrate sul fenomeno dell'*attesa*, che non è più un tendere spontaneo verso l'avvenire, ma è l'assistere muto e impotente all'avvicinarsi della catastrofe, che preme dal *passato* irrigidito e incombente e dall'*avvenire* chiuso e impersonale (Minkowski).

Nel solco di questo atteggiamento, più o meno emergente, si profilano le forme dell'insicurezza, dell'indegnità, del castigo, con un'intenzionalità sovvertita e regressiva, che dà luogo ad una situazione inibita e fissa, impotente e senza scampo, fino al vero e proprio *delirio* di c. (Callieri, Cerletti, Scotti) e al delirio nichilistico di Cotard (v. COTARD, SINDROME DI).

Importante può essere il sentimento di c. nelle depressioni involutive e in numerosi altri disturbi della senilità, specie nelle forme ansiose, espressione iniziale di un'incipiente arteriosclerosi cerebrale, nei disadattamenti da pensionamento e da cambiamento di casa, dalla perdita di persone amate, dal ritiro sociale, dalla mancanza di interessi e di scopi e dalla relativa inattività. La disorganizzazione comportamentale legata alla perdita della capacità produttiva sembra occupare oggi un posto patogenetico d'importanza sempre crescente (v. ETÀ, *età involutiva*).

Negli stati ansiosi e soprattutto nelle psiconevrosi ossessive e nel carattere ossessivo sono molto frequenti i sensi di c., con marcata inibizione, ambivalenza, dubbi e sofferenze intime. Le condotte *alcoliche* comportano spesso una dinamica cui sottostà il sentimento di c., a tutti i livelli di conflitto e in associazione con tutte le varietà di difesa (cfr. Higgins, Knight, Lolli, Rado).

Degno di menzione è il senso di c. nei pazienti *borderline*, cioè nelle situazioni limite tra psicopatia, nevrosi e psicosi (De Martis e Frighi), nelle psicosi *paranoidi* (Glover), nelle psicosi puerperali (Callieri), nell'*omosessualità* (Bergler). La nascita di bambini deformi può causare sentimenti di c., accanto ad umiliazione e depressione, e così pure può avvenire per la presenza delle più diverse deformità fisiche. L'importanza delle deformità è determinata dal gioco reciproco di tre aspetti dell'esperienza: 1) livello di realtà; 2) livello di fantasia cosciente; 3) livello di fantasia inconscia. Quando dominano i livelli inconsci, tutti i fenomeni di deviazione nevrotica potranno essere incontrati (Kubie).

Molti comportamenti sessuali, soprattutto quelli autoerotici, sono legati ad un senso di c., sia precedente l'atto che susseguente ad esso. L'approccio a questi problemi si mantiene oggi essenzialmente psicodinamico e antropologico (v. ONANISMO E MASTURBAZIONE), anche se lo studio sociopsicologico e quello religioso-psicologico vi hanno apportato contributi originali e di grande rilievo teoretico (cfr. Callieri e Frighi).

Per il punto di vista psicoanalitico sul problema della c., v. PSICOANALISI.

Bibliografia

Bergler E., *Homosexuality*, 1957, Hill, New York.
Boss M., *Psychoanalyse und Daseinsanalytik*, 1957, Huber, Bern.
Braceland F. J., *Faith, Reason and Modern Psychiatry*, 1955, Kennedy, New York.
Buber M., *Psychiatry*, 1957, **2**, 117.
Callieri B., Cerletti A., Scotti F., *Ann. Neurol. Psichiat.*, 1965, **59**, 317.
Callieri B., Frighi L., *Sessuologia*, 1964, **3**, 92.
Callieri B., Moavero A., *Riv. Sper. Freniat.*, 1965, **89**, 189.
Condrau G., *Praxis*, 1960, **49**, 534.
Giuganino P., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1967, **28**, 26.
Haefner H., *Psyche*, 1958, **11**, 667.
Hesnard A., *Psychoanalise du lien interhumain*, 1957, PUF, Paris.
Higgins I. W., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1953, **69**, 713.
Janzarik W., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957, **80**, 174.
Kubie L. S., *Psychiatry*, 1945, **8**, 69.
Lolli G., *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1956, **17**, 96.
Minkowski E., *Traité de psychopathologie*, 1966, PUF, Paris.
Rado S., *Amer. J. Psychiat.*, 1957, **114**, 165.
Wick E., *Zur Psychologie der Reue*, 1971, Haupt, Bern.
Zilboorg G., *The Sense of Guilt*, in *Proc. Inst. for Clergy*, 1955, Fordham, New York.

BRUNO CALLIERI

COLPEURISI

[composto modernamente del gr. *kòlpos* 'grembo materno', qui 'vagina', e *eurynô* 'allargare']. - F. *calpeuryse*. - I. *colpeurysis*. - T. *Kolpeuryse*. - S. *colpeurisis*.

È la dilatazione della vagina mediante il *colpeurinter*, palloncino di tela o di seta gommata avente fondamentalmente le caratteristiche del sacchetto del Champetier de Ribes, che si usa per la metreurisi (v.). Il *colpeurinter* si introduce afflosciato in vagina, e poi viene disteso mediante il riempimento con acqua sterilizzata.

Oggi il suo impiego è limitatissimo: si usa solo in casi di stenosi vaginali (in gravidanza o in travaglio di parto) facilmente vincibili; in particolari casi in cui, dopo l'applicazione di una candeletta per provocare il parto, si vuole evitare la rottura della borsa delle acque fino a travaglio molto progredito.

V. anche: PARTO; METREURISI.

LUIGI CATTANEO

COLPITI: v. VAGINITI.

COLPOCELE: v. GENITALE FEMMINILE APPARATO.

Digitized by Google

COLPOCELIOTOMIA

F. *colpocoeliotomie*. - I. *colpoceliotomy*. - T. *Kolpozoeliotomie*. - S. *colpoceliotomia*.

È l'apertura della cavità peritoneale (celoma) fatta attraverso la vagina (mediante incisione della parete vaginale e del cul di sacco peritoneale). Si distingue in colpoceliotomia *anteriore* e in c. *posteriore*, a seconda che l'apertura della cavità peritoneale venga eseguita attraverso il fornice vaginale anteriore o posteriore, incidendo, nel primo caso, il cul di sacco peritoneale anteriore (o vescicouterino), e nel secondo il cul di sacco peritoneale posteriore (o rettouterino).

La c. anteriore, così come la posteriore, può essere atto operativo a sé, come quando la si pratica per lo svuotamento di una raccolta pelvica ben localizzata ai fornici; oppure può costituire il tempo preliminare di un secondo intervento più complesso sull'utero o sugli annessi.

Nel primo caso costituiscono indicazioni all'intervento le suppurazioni pelviche acute o subacute, localizzate nel cul di sacco anteriore (c. anteriore) o nel cul di sacco posteriore (c. posteriore), e l'ematocele suppurato situato anteriormente o posteriormente all'utero, nel secondo caso sono indicazioni alla c. anteriore e posteriore, fatte contemporaneamente, l'isterectomia vaginale, che va associata a plastica delle pareti vaginali per prolasso uterovaginale, in determinati casi (processo del Mayo).

Alla sola c. anteriore può essere indicazione l'interposizione vescicovaginale dell'utero secondo Wertheim-Schauta (specialmente in casi particolari di prolasso in donne anziane con incontinenza urinaria ribelle), mentre alla sola c. posteriore può essere indicazione il trattamento operatorio dell'inversione uterina secondo il processo di Küstner-Piccoli.

Per la tecnica è da ricordare che nella c. anteriore si distinguono 3 tempi: l'incisione della vagina, lo scollamento della vescica dall'utero, l'apertura del peritoneo del cul di sacco vescicouterino; mentre nella c. posteriore si tratta di aprire soltanto il cul di sacco vaginoperitoneale.

Però qui è da rilevare che, quando la c. posteriore viene praticata per l'evacuazione di raccolte purulente, non bisogna *mai* lasciarsi tentare dalla prominenza della raccolta sulla parete posteriore della vagina per incidere su tale parete; è precetto fondamentale, per evitare incidenti, di incidere sempre la vagina (trasversalmente) *sopra il collo uterino*, quindi di insinuare il dito lungo la parete posteriore dell'utero per arrivare alla raccolta purulenta mantenendosi sempre in contatto con la parete posteriore uterina. Abbandonando il contatto con l'utero, si può cadere nei più gravi incidenti, non escluse le lesioni intestinali.

LUIGI CATTANEO*

COLPO DI CALORE

Sin.: apoplessia termica; collasso calorico; esaurimento da calore; iperpiressia calorica; ipertermia esogena; malore da surriscaldamento; piressia termica; sincope calorica; *stress* termico; traumatismo da radiazione infrarossa. - F. *coup de chaleur*. - I. *heat-stroke*. - T. *Hitzschlag*. - S. *golpe de calór*.

SOMMARIO

Generalità (col. 716). - **Etiologia** (col. 716). - **Patogenesi** (col. 716). - **Colpo di calore tropicale** (col. 719): *Caratteristiche cliniche*. - *Diagnosi*. - *Terapia*. - *Prognosi*. - *Profilassi*. - **Colpo di calore comune** (col. 721): *Caratteristiche cliniche*. - *Diagnosi*. - *Terapia*. - *Prognosi*. - *Profilassi*.

Generalità

L'esposizione al caldo mette l'organismo in condizioni di dover da una parte ridurre la produzione interna del calore, ciò che si ottiene diminuendo l'attività fisica, e dall'altra aumentarne la dispersione, ciò che si ottiene incrementando la conduzione, la convezione, l'irradiazione e la sottrazione di calore per evaporazione del sudore (v. anche: TERMOREGOLAZIONE).

Quando la temperatura ambiente è superiore a quella corporea (oltre i 37 °C) non resta, come meccanismo di termodispersione, che l'evaporazione dell'acqua sulla superficie cutanea, processo fisico che ha bisogno di un certo lavoro (elaborazione e secrezione del sudore) e comporta perdita di acqua e di sali.

Le prime reazioni all'esposizione al caldo sono: vasodilatazione periferica, tachicardia, tachipnea e sudorazione abbondante. La perdita di acqua e di sali determina più o meno rapidamente un'alterazione della cenestesi (malessere generale, astenia, abulia) che può sfociare in una delle sindromi prodotte dagli effetti lesivi generali del caldo: il colpo di calore. Si tratta di una condizione morbosa che si instaura per effetto dell'intensa radiazione termica (infrarossa) dell'ambiente, la quale provoca un impegno eccessivo dei meccanismi di termodispersione sino all'insufficienza degli stessi: la temperatura interna dell'organismo tende così ad aumentare (ipertermia). Tale condizione morbosa è favorita dall'umidità e dall'assenza di ventilazione. Essa è, in fondo, un'alterazione dell'omeostasi, per insufficienza delle capacità funzionali dei centri nervosi termoregolatori, in particolare, come si è detto, per esaurimento dei meccanismi di termodispersione.

Dopo che il c. di c. è stato superato, residua per lo più, per un periodo più o meno lungo, una certa instabilità termica. In alcuni casi l'efficienza dei meccanismi di controllo della temperatura, in ambiente caldo umido, risulta ridotta considerevolmente e in modo permanente.

Si distinguono due forme di c. di c.: *tropicale* e *comune*. Altri effetti patologici del calore sono: la sindrome crampiforme, l'astenia anidrotica e la *miliario rubro* (O'Brien), delle quali si farà cenno in seguito.

Etiologia

L'alta temperatura ambiente (sopra i 30 °C), l'intensa umidità relativa, la mancanza di ventilazione, la vicinanza di sorgenti di calore (pareti scaldate dal sole, caldaie, forni, etc.) sono i fattori che rendono difficile l'eliminazione del calore, per cui il normale equilibrio fra la quota di calore metabolicamente prodotta dall'organismo e quella dispersa si altera. La tendenza alla ritenzione del calore risulta incrementata in caso di pinguedine, per basso valore di superficie corporea rispetto alla massa, e in caso di *stress* da fatica, di disidratazione dei tessuti, di convalescenza da malattie infettive, di mucoviscidosi, per facile esaurimento della funzione sudoripara.

Nell'insorgenza del c. di c. sono importanti diversi fattori predisponenti, quali vestimenti stretti e pesanti, scarsa ventilazione, intenso affaticamento fisico, eventuali condizioni patologiche stressanti e shockanti precedentemente subite, uso di farmaci deprimenti il parasimpatico ed eccitanti il simpatico (cioè condizionanti la riduzione della secrezione di sudore), abuso di sostanze voluttuarie (specialmente di alcolici), eventuali stati di intossicazione da veleni e tossine, di ristagno di cataboliti (insufficienza renale) e di difettosa detossificazione (insufficienza epatica).

Patogenesi

Il c. di c. si manifesta in una certa proporzione dei soggetti esposti al calore dei climi equatoriali e subtropicali,

Digitized by Google

e dei soggetti esposti al calore estivo delle zone temperate, come anche al calore di luoghi di lavoro (cave, miniere, gallerie, bacini per la lavorazione del vetro, forni ed altri ambienti di lavoro ad alta temperatura). Il c. di c. colpisce gli individui meno resistenti, cioè quelli i cui meccanismi di termodispersione sono meno efficienti.

Nel caso degli operai, esistono criteri di selezione per discriminare i soggetti che sono adatti al lavoro in ambiente ad alte temperature da quelli che non lo sono (Brouwers, Patigny e Lavenne): i meno adatti subiscono un notevole incremento della frequenza cardiaca. Non v'è dubbio che la possibilità di sopportazione delle alte temperature ambientali dipende dalla capacità dell'organismo di reagire a mezzo di adeguata stimolazione parasimpatica (con inibizione simpatica), che provoca iperemia periferica con ipersecrezione sudorale. Ci sono operai che, a 40 °C, riescono a fornire prestazioni lavorative senza alterazioni patologiche delle funzioni respiratoria e cardiaca, mentre altri vanno rapidamente incontro a pericolose alterazioni cardiorespiratorie (Brouwers e Lavenne). A temperatura ancora più alta, la proporzione dei soggetti capaci di sopportare lo sconforto termico si riduce, e a temperature ambientali comprese fra 45 e 50 °C nessun soggetto sfugge all'influsso patogeno del caldo.

Quando l'uomo lavora in ambiente a temperatura superiore a quella del corpo deve subire un certo «carico di calore» (*heat stress* degli AA. anglosassoni), che corrisponde alla quantità di calore che deve essere dissipata per mantenere l'equilibrio termico. Ciò comporta un impegno di termodispersione (sforzo termico: *heat strain* degli AA. anglosassoni), che consiste in modificazioni fisiologiche e patologiche (in particolare, sudorazione, disidratazione e perdita di sali, astenia, alterazioni cardiopolmonari, etc.).

Lo sforzo termico, nel quale l'organismo umano può essere impegnato, viene valutato per mezzo dei valori della temperatura profonda e della temperatura superficiale del corpo, della perfusione ematica per minuto (gittata circolatoria per frequenza cardiaca) e della velocità di produzione del sudore.

Il rendimento lavorativo in ambiente caldo può migliorare con un adeguato allenamento, così come passando da un clima temperato a un clima tropicale ci si può adattare al cambiamento ambientale per acclimatazione al caldo. Inizialmente l'uomo accusa un malessere più o meno pronunciato, che può assumere i caratteri di malore da surriscaldamento. E in realtà la temperatura rettale è aumentata e il polso è frequente, mentre la secrezione sudorale è scarsa (Lind e Bass). Nei 4-6 giorni successivi, la sensazione di disagio si riduce e si assiste al ritorno ai valori normali della temperatura rettale e della frequenza cardiaca, e ad un cospicuo incremento della secrezione sudorale. Il processo di adattamento si perfeziona ulteriormente nel giro di 2 settimane se non intervengono incidenze negative, quali abuso di bevande alcoliche o intossicazioni alimentari, fenomeni purtroppo frequenti nei soggetti che lasciano il proprio ambiente, in zone temperate, per trasferirsi in ambiente a clima tropicale. Ma acclimatarsi all'ambiente caldo in condizioni di scarso impegno lavorativo (occupazione direttiva, sedentaria) non equivale ad adattarsi ad un intenso lavoro muscolare nello stesso ambiente; per cui anche nell'individuo acclimatato può intervenire malore da surriscaldamento qualora egli si impegni in una fatica muscolare intensa e duratura. In realtà, in ambienti caldi l'intenso impegno lavorativo è da evitare e i compiti degli addetti alle industrie debbono essere opportunamente considerati dal medico del lavoro, il quale consiglierà eventualmente di frazionarli, intercalandovi brevi ma frequenti periodi di riposo.

Generalmente, a parità di condizioni di salute, l'uomo si acclimata all'ambiente caldo più rapidamente e meglio della donna. La tendenza di questa all'ipertiroidismo può essere un fattore patogenetico di base alquanto importante; pure importante sembra essere la minore efficienza cardiovascolare della donna. Infine vanno ricordati, per la resistenza al caldo, l'apparato endocrino del settore diencefalo-retroipofisario, che regola la liberazione dell'ormone antidiuretico, e quello del settore surrenalico, che immette in circolo aldosterone. Le donne (come i bambini e i vecchi) hanno, in generale, minore efficienza reattiva surrenalica (aldosteronica) e conseguentemente anche ipofisaria (antidiuretica) (Patrono).

Il tipo di abito può essere un elemento importante nel determinismo dello *stress* termico per coloro che sono costretti a portare divise (militari) o tute (operai) che ostacolano la dispersione del calore, in particolare l'evaporazione del sudore. Infatti con l'evaporazione del sudore, prodotto alla velocità di 1 l/h, si disperdono 600 kcal/h (se tutto il sudore può evaporare). Tuttavia la produzione di sudore è limitata dalle riserve di acqua e di sali esistenti nell'organismo, oltreché dall'efficienza del sistema delle ghiandole sudoripare. Acqua e sali debbono essere reintegrati continuamente, ma la loro velocità di assorbimento dal tubo intestinale può essere minore della velocità della secrezione sudorale, anche in soggetti con integrità funzionale gastroenterica; a maggior ragione, in caso di turbe dell'apparato digerente (malassorbimenti intestinali, diarrea, vomito) si arriva rapidamente alla disidratazione e alla deficienza di elettroliti in seguito a *stress* termico.

Coloro che lavorano in ambiente caldo devono avere sempre a disposizione acqua fresca (non ghiacciata !), che dovrà essere bevuta in quantità superiore a quella desiderata, poiché la sensazione della sete non sempre è sufficiente a garantire l'assunzione di una quantità di liquidi corrispondente a quella perduta. Nei soggetti acclimatati, con la normale dieta vengono ingeriti sali in quantità sufficiente per supplire alla produzione di circa 5 l di sudore (in 8 h), senza alterazione del bilancio idrico e salino. Ma se la sudorazione supera questo ritmo, bisogna introdurre un supplemento di cloruro sodico. L'eccessiva perdita di sale può essere causa di crampi muscolari: ciò accade specialmente in soggetti che, dopo sudorazione abbondante, bevono soltanto acqua e non ingeriscono alimenti, e quindi neppure sale. La somministrazione di cloruro sodico (1 g/h disciolto nell'acqua potabile; in pastiglie provoca vomito !), ripeluta diverse volte, porta alla scomparsa dei crampi.

La perdita di cloruro sodico è causa dell'astenia e del senso di prostrazione dei soggetti che si sono affaticati in ambiente caldo. Tale condizione si accompagna a disidratazione e si aggrava, talora, sfociando nel collasso circolatorio o sincope da calore (*heat exhaustion* degli AA. anglosassoni). Si tratta di un quadro clinico che consiste in una forma di shock, caratterizzato da bassa pressione arteriosa, oliguria con notevole riduzione dei cloruri urinari, moderata ipertermia (nelle misurazioni termometriche rettali e non in quelle ascellari), e cute fredda appiccicosa (O'Brien). In clima tropicale l'esaurimento calorico può complicare l'esito di un intervento chirurgico.

Gli anglosassoni considerano anche un'altra sindrome, dovuta a disordine del controllo del bilancio termico per blocco funzionale delle ghiandole sudoripare, alterate da un'eruzione vescicolosa (*miliaria rubra*). È questo l'effetto prodotto dal calore che più comunemente si riscontra nei militari che fanno servizio nei climi tropicali. Tale sindrome viene denominata astenia anidrotica (*anhidrotic asthenia*) e consiste in cefalea frontale, vertigini, dispnea, palpitazione e, nei casi gravi, tremore e sincope (O'Brien).

Concludendo, il c. di c. è, come si è già accennato,

Digitized by Google

conseguenza della deficienza del meccanismo termoregolatore centrale (diencefalico) con esaurimento della funzione delle ghiandole sudoripare, sino al grado estremo della paralisi dei sistemi che provvedono a mantenere costante la temperatura corporea (v. CALORE), specialmente nella sezione deputata alla termodispersione. A tal riguardo è caratteristico il comportamento del sistema sudoriparo, che dallo stato di eccitazione (iperidrosi) passa rapidamente a quello di depressione (anidrosi).

Colpo di calore tropicale

Questa forma è molto meno diffusa del c. di c. comune. È endemica nelle zone tropicali dell'Asia, Africa e Sud America. Ha chiaro carattere ipertermico e nel suo determinismo concorrono fattori meteorologici (ambiente caldo umido) e tossici. Importanti fattori favorenti sono l'etilismo, le malattie epatiche, i disordini gastrointestinali e le infezioni generali; non si è potuta documentare la responsabilità di agenti infettivi determinati.

In una certa proporzione di casi mortali si sono rilevate lesioni patologiche non specifiche, consistenti in edema, congestione, petecchie emorragiche, a carico delle meningi e della corteccia cerebrale, del cuore e di altri visceri, particolarmente intestino tenue.

In rari casi si è riscontrato edema polmonare emorragico. I surreni sono apparsi generalmente ingrossati e congesti, il fegato per lo più steatosico e a volte con focolai necrotici.

Il cadavere conserva temperatura elevata per parecchie ore; la sua curva di raffreddamento mostra spesso un'anomalia che consiste in un incremento termico qualche ora dopo la morte, con un massimo persino di 45 °C.

Caratteristiche cliniche

L'esposizione ad ambiente caldo provoca uno stato di sofferenza generale, con debolezza fisica, cefalea, nausea, anoressia, vertigini, insonnia e oliguria, che nelle forme subacute può durare anche più di una settimana.

Nelle forme acute, invece, si verificano rapidamente ipertermia, cessazione della sudorazione dopo un episodio di sudorazione profusa, e anuria. L'ammalato diviene molto sofferente, con faccia arrossata, pupilla miotica, respiro dispnoico, talora stertoroso, polso piccolo e frequente, pressione arteriosa bassa, sensorio spesso obnubilato, eventualmente convulsioni e delirio allucinatorio. L'ipertermia è assai pronunciata: 40-41 °C (sono stati constatati anche 44-45 °C !). Si ha facilmente perdita della conoscenza e si può verificare stato comatoso. L'esame dell'apparato respiratorio rivela frequentemente segni più o meno pronunciati di congestione polmonare. A seconda che prevalga la compromissione del sistema nervoso, dell'apparato respiratorio o di quello digerente, si distinguono una forma nervosa (francamente ipertermica), una forma polmonare, una gastrica e una intestinale (colerosimile). Nei soggetti nei quali al coma non segue la morte si riscontrano frequentemente postumi di lesioni encefaliche (sintomi di meningocerebropatia, fra i quali stati psicotici). All'inizio della remissione si ha sblocco della paralisi sudorale (per cui il ripristino della funzione sudoripara è segno favorevole), cui si accompagna una rapida caduta della temperatura. È questo il tipo di risoluzione per crisi del c. di c. tropicale. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la guarigione è lenta, con scomparsa graduale dei fenomeni morbosi (vomito, nausea, cefalea, dispnea, oliguria, etc.) nel corso di un paio di settimane. Le ricadute, per deboli esposizioni ad ambiente caldo, sono frequenti. Durante la convalescenza da forme gravi di c. di c. tropicale vi è un'abnorme sensibilità al caldo, poiché generalmente residuano alterazioni dei centri termoregolatori; sono sempre rivelabili anche alterazioni dei riflessi nervosi.

Diagnosi

La diagnosi differenziale fra la forma nervosa (francamente ipertermica) del c. di c. tropicale e la forma ipertermica della malaria da *P. falciparum*, la meningite e la polmonite, può essere difficile. Il sospetto della piressia da calore, non appena si è fatto strada fra le valutazioni semeiologiche operate dal medico, deve mettere in moto immediati provvedimenti terapeutici di emergenza.

Terapia

Occorre provvedere immediatamente a migliorare la termodispersione, eliminando vestiti e calzari e coprendo il soggetto col solo lenzuolo. Può essere conveniente, quando risulti agevole, trasportare l'infortunato in ambiente ad aria condizionata, fra 16 e 18 °C. Applicazioni fredde (lenzuolo bagnato, impacchi freddi, bagni in acqua fresca) debbono essere impiegate con cautela, onde evitare pericoli di collasso e sincope. Per stimolare la circolazione si opererà un massaggio intenso degli arti in direzione centripeta. Se, misurando la temperatura rettale ogni 10 min, si nota che l'ipertermia ha tendenza a salire da 39 a 39,5 °C, bisogna tenere il paziente a letto, coperto leggermente, sotto attenta sorveglianza, per l'eventuale insorgenza di fenomeni neuropsichici (vertigini, convulsioni, deliri allucinatori).

Quando si ritenga che il bagno freddo risulti pericoloso (l'eccessivo raffreddamento, con o senza il bagno, può essere di reale danno !) è preferibile usare un lenzuolo umido, a condizione che il soggetto non provi sofferenza, ma sollievo, dal raffreddamento. Oltre agli analettici e agli eccitanti, per correggere lo stato di depressione sono opportune le bevande saline, le ipodermoclisi e le fleboclisi di liquidi fisiologici clorurati, per migliorare l'idratazione e reintegrare gli elettroliti perduti, come anche eventuali provvidenze terapeutiche sintomatiche, in rapporto al prevalere di singole manifestazioni morbose nelle diverse forme.

Prognosi

Il c. di c. tropicale costituisce una seria minaccia della vita: il tasso di mortalità è compreso tra il 15 e il 50% dei soggetti infortunati. La prognosi dipende anzitutto dalla durata della condizione acuta prima del trattamento; è alquanto severa nei bambini e nei vecchi. Le malattie cardiache, renali ed epatiche, nonché l'etilismo cronico, riducono di molto le possibilità di guarigione dal c. di c. tropicale.

Profilassi

Scartare coloro che, dopo opportune prove di lavoro muscolare col cicloergometro, risultino non adatti al lavoro in ambiente ad alta temperatura. Rinviare nei luoghi d'origine i soggetti che non si acclimatano all'ambiente tropicale. Cercare di eliminare ogni causa d'intossicazione, specialmente l'abuso di alcolici e di droghe, sia soporifere che eccitanti. Sorvegliare, nei climi tropicali, i disturbi dell'apparato digerente ed evitare bevande e cibi gelati, nonché il raffreddamento dell'addome. Evitare strapazzi fisici e mentali, e osservare il riposo notturno. Curare l'igiene del vestiario (che dev'essere ampio e leggero, perché non ostacoli l'evaporazione del sudore) e della cute (con regolari bagni e frequenti aspersioni). Il lavoro deve essere fatto per brevi periodi, intervallati da opportuni periodi di riposo. Sono vantaggiose le bibite saline, fresche, e le sostanze epatoprotettive.

Digitized by Google

Colpo di calore comune

È una condizione morbosa meno grave del c. di c. tropicale. Essa corrisponde alquanto all'esaurimento calorico degli AA. anglosassoni. È molto più frequente del c. di c. tropicale e si verifica sia nelle zone equatoriali sia nei climi temperati. È un c. di c. senza ipertermia. Si verifica, nelle giornate afose, all'aperto, ma per i lavoratori dell'industria si può verificare in ambienti chiusi, in vicinanza di caldaie a vapore e di forni.

Il c. di c. comune, che si produce nella stagione estiva nei climi temperati, si associa talora al colpo di sole, condizione patologica che viene tenuta distinta dal c. di c. per la componente etiopatogenetica radiante U.V., che può essere di notevole rilievo, rispetto a quella infrarossa, comune al c. di c. e al colpo di sole (v.).

Caratteristiche cliniche

L'esposizione al calore determina, dopo un periodo più o meno lungo, a seconda dei soggetti, una sofferenza da eccessivo riscaldamento, le cui prime avvisaglie consistono in malessere generale, ansietà e cefalea. Poi possono intervenire nausea e vertigini, offuscamento ed altri disordini della visione, respirazione superficiale, crampi e vomito. Questo quadro si può verificare nel corso di una giornata di attività lavorativa o sportiva in ambiente caldo, ma talora può manifestarsi durante la notte. Clinicamente un soggetto infortunato da c. di c. comune in fase iniziale presenta il volto di colore rosso acceso, la cute profusamente bagnata di sudore e la bocca secca; viceversa la faccia è pallida, la pelle fredda e appiccicosa (non bagnata di sudore) quando si tratti di forma conclamata, in fase di esaurimento della secrezione di sudore. Raramente la fenomenologia morbosa si aggrava per intercorrente insufficienza cardiaca acuta e collasso. Soltanto nelle forme acutissime si può avere ipertermia; generalmente nel c. di c. comune si ha piuttosto ipotermia.

Diagnosi

Il c. di c. comune deve essere differenziato dalla malaria algida (nei paesi con malaria), dalle intossicazioni alimentari e chimiche, poiché i quadri di queste malattie sono quasi identici a quello del c. di c. comune. Saranno di notevole utilità nell'indirizzare la diagnosi le circostanze in cui il quadro morboso si è manifestato. In caso di forma di c. di c. comune con collasso o con coma si impone la diagnosi differenziale con l'ipertensione endocranica (esame del liquor) e con l'uremia e il coma diabetico (esame delle urine e del sangue).

Terapia

A differenza dei soggetti con c. di c. tropicale, quelli con c. di c. comune non debbono essere raffreddati. Il problema terapeutico principale è la correzione della disidratazione e della deficienza salina, come pure dell'insufficienza circolatoria acuta. Se il paziente è cosciente deve essere sollecitato a bere acqua fresca contenente cloruro sodico dallo 0,1 all'1% (concentrazioni superiori debbono essere evitate, poiché producono facilmente il vomito). Nei casi più gravi si ricorrerà ad ipodermoclisi e a fleboclisi di soluzione fisiologica. Nei soggetti privi di conoscenza, in cui ci sia difficoltà di operare la fleboclisi, si deve tentare la somministrazione di soluzione fisiologica per via gastrica o rettale.

Naturalmente il paziente deve soggiornare in luogo fresco e ventilato e deve essere aiutato con analettici e stimolanti e comunque sottoposto a terapia d'urgenza, secondo gli schemi che si usano per gli stati di shock, quando compaiono i segni del collasso. L'impiego della morfina è controindicato (O'Brien). Nei cardiopazienti particolare attenzione deve essere rivolta alle condizioni circolatorie.

Prognosi

Il c. di c. comune ha generalmente una buona prognosi. Nei bambini e nei vecchi può essere più pericoloso e soprattutto negli ammalati di cuore può risultare di difficile superamento. In tali soggetti la morte può verificarsi per complicanze cardiache, cardiorenali o cardiopolmonari.

Profilassi

Vestimenti adatti, cauto impegno lavorativo (interruzioni delle prestazioni fisiche con adeguati intervalli di riposo) ed eliminazione delle occasioni di intossicazione sono i più importanti provvedimenti profilattici, cui si aggiunge il mantenimento della normale idratazione e del bilancio di cloruro sodico a mezzo di bibite saline.

Per i lavoratori in ambiente caldo si devono tener presenti le seguenti norme igieniche, allo scopo di evitare l'esaurimento da calore (O'Brien): *a*) l'orario di lavoro deve essere predisposto in modo da consentire la massima durata di riposo e di sonno, poiché l'affaticamento è la maggiore concausa dello *stress* termico; *b*) l'assunzione di liquidi deve avvenire anche in assenza di sete o in presenza di nausea; *c*) il cibo deve essere abbondantemente salato; *d*) il condizionamento dell'aria degli ambienti di lavoro, ove sia possibile, è un'ottima risorsa per evitare gli infortuni da effetti patogeni del calore, negli opifici.

Bibliografia

Belding H. S., Gupta M. N. *et al.*, *WHO Chron.*, 1969, **23**, 312.
Brouwers J., Patigny J., Lavenne F., *Rev. Inst. Hyg. Mines*, 1968, **23**, 1.
Hunter G. W., Frye W.W., Swartzwelder J. C., *A Manual of Tropical Medicine*, 1960, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Lind A. R., Bass D. E., *Fed. Proc.*, 1963, **22**, 704.
Manson-Bahr Ph. H., *Tropical Diseases*, 1948, Cassell, London.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1964, Pensiero Scientifico, Roma.

PATRIO CASELLI

COLPO DI LUCE: v. LUCITI.

COLPO DI SOLE

Sin.: apoplessia solare; collasso da irradiazione solare; eliocuzione; insolazione; siriasi; traumatismo da radiazione solare. - F. *héliocution*; *coup de soleil*. - I. *sunstroke*; *heliosis*; *ictus solis*; *sun traumatism*; *siriasis*. - T. *Sonnenstich*; *Heliose*. - S. *heliosis*.

Si tratta di una condizione morbosa dovuta alla duplice azione, luminosa e calorica, dell'irradiazione solare (Buechner), che si fa risentire su coloro che si espongono ai raggi del sole ai tropici in qualunque stagione, e ai raggi del sole con incidenza verticale nelle zone temperate, durante la stagione estiva.

Indubbiamente le popolazioni a pelle chiara sono notevolmente più sensibili rispetto a quelle a pelle scura, e, fra i soggetti delle razze bianche, i biondi sono i più vulnerabili. La sensibilità dei soggetti di pelo chiaro ai raggi U.V. è ca. 100 volte maggiore di quella dei soggetti di pelo scuro (Ellinger), valutata sulla base dell'effetto eritematogeno. La pigmentazione della cute non è tuttavia un elemento di difesa nei riguardi della radiazione infrarossa (Blum), che rappresenta circa la metà dell'energia dello spettro solare che ha attraversato l'atmosfera (i raggi X e i raggi U.V. a breve lunghezza d'onda sono assorbiti negli strati alti dell'atmosfera ricchi di ozono), mentre l'altra metà è data dai raggi visibili e da quelli U.V. (Daniels) (per l'assorbimento dei raggi U.V.

Digitized by Google

nei tessuti, in rapporto alle diverse lunghezze d'onda, v. ULTRAVIOLETTI RAGGI). In realtà la pelle bianca, non abbronzata, riflette il 45% della luce solare, mentre la pelle nera riflette solo il 16%, cioè assorbe una maggiore proporzione di radiazioni solari (Baker). La radiazione solare a maggiore lunghezza d'onda è meno filtrata dai tessuti superficiali di quella a minore lunghezza d'onda e pertanto arriva facilmente ai tessuti profondi. Le alterazioni superficiali da irradiazione solare sono imputabili maggiormente alla quota U.V., mentre quelle profonde sono dovute principalmente alla quota infrarossa dello spettro (Kimmig e Wiskemann).

Solo una parte dei soggetti che si espongono all'azione diretta del sole a perpendicolo sulle loro teste (esploratori, sportivi, militari, lavoratori allo scoperto) finisce per risentire del traumatismo solare, e non tutti lamentano gli stessi fenomeni patologici (Caccuri; Rubino e Pettinati; Fradà). Alcuni possono essere colpiti da una grave sindrome iperpiretica che corrisponde generalmente a quella del colpo di calore nella sua varietà tropicale; altri da fenomeni patologici che corrispondono, grosso modo, a quelli del colpo di calore comune (o esaurimento calorico degli AA. anglosassoni).

È evidente che in casi simili il c. di s. può essere ricondotto, in complesso, ad una forma particolare di colpo di calore (v.). Per trattare del c. di s., differenziandolo dal colpo di calore, occorre prendere in considerazione i quadri di siriasi con interessamento dei tessuti del capo e specialmente con lesioni della cute delle parti scoperte, quadri che in fondo possono rientrare anch'essi nell'ambito del colpo di calore, poichè le lesioni encefaliche dei soggetti morti per forma nervosa di colpo di calore sono identiche a quelle dei soggetti morti per c. di s. (Manson-Bahr; Renbourn).

Si è speculato, nei tempi andati, che l'apoplessia solare fosse dovuta all'azione diretta della radiazione infrarossa sui tessuti encefalici (Guerrini e Galeotti; Buechner). Si ha motivo di ritenere, invece, che l'irradiazione solare della testa si faccia risentire come riscaldamento soltanto sino ai tessuti della diploe cranica, e che gli effetti a carico delle meningi e del cervello non siano altro che alterazioni congestizie riflesse, conseguenti ai fenomeni di ipertermia locale dei tessuti della volta del cranio (Manson-Bahr; Vernoni). Gli effetti della radiazione infrarossa sono associati ad effetti patogeni importanti esplicati dalla quota luminosa (visibile e U.V.) dello spettro solare sulla cute delle parti scoperte del corpo, in forma di lesioni iperemiche ed edematose (eritema), e di lesioni urticarioidi e bollose, che si trovano isolate nel colpo di luce (v. LUCITI). I tessuti della fronte, della nuca, del dorso del naso e dei padiglioni auricolari sono i più compromessi nei soggetti vestiti, mentre quelli delle spalle e del dorso sono interessati nei soggetti nudi. La sensibilità dei tessuti cutanei alla quota U.V. e visibile della luce solare si riduce ovviamente con l'abbronzatura che si determina nei soggetti assuefatti all'ambiente assolato (Daniels). Anche gli occhi possono risultare lesi dalla luce solare, specialmente da quella riflessa da superfici chiare (rocce bianche, superfici sabbiose, nevai e ghiacciai), determinandosi congiuntiviti e iridocicliti.

L'insieme delle alterazioni dei tessuti superficiali ad opera delle radiazioni U.V. e visibili (v. LUCITI) non è certo di scarsa importanza nella composizione del quadro del c. di s. In realtà dai tessuti cutanei lesi si liberano sostanze (istamina, 5-idrossitriptamina, nucleotidi, peptidi, etc.) che passano nella linfa e nel sangue e sono capaci di esercitare influssi patogeni sui centri della base del cervello, influssi che si sommano a quelli precedentemente considerati, dovuti all'azione dei raggi infrarossi sui tessuti cranici. È ovvio che il quadro del c. di s. risulta aggravato dall'azione patogena dell'ambiente caldo, anche se talora si verificano casi di insolazione in soggetti nudi, su spiagge e barche, nei quali la dispersione del calore non è certo ostacolata. Tuttavia l'orientamento oggi prevalente è quello che il c. di s. non sia altro, nella sua fondamentale essenza sindromica, che una specie di colpo di calore; la distinzione tra i due fenomeni ha soprattutto valore storico (Renbourn), anche se la voce *sunstroke* (colpo di sole) continua a vivere, in verità, in trattati recentissimi (Florey). «Ci son volute le osservazioni di diverse generazioni» scrive Daniels «per stabilire che il c. di s. è dovuto all'elevazione della temperatura del corpo, piuttosto che a un danno diretto del tessuto nervoso centrale».

Tuttavia, proprio per questione di obiettività, si ritiene che si possa mantenere la distinzione fra c. di s. e colpo di calore, limitando la denominazione più opportuna di c. di s. a quelle sindromi che si producono per azione diretta della radiazione solare sull'organismo umano, accompagnate a fenomeni di fotodermatosi alquanto pronunciati. Questa è certamente una sottilizzazione, ma in fondo si tratta di un'utile distinzione, fondata su basi etiopatogenetiche, la quale può trovare ancora favorevole accoglimento nella pratica clinica. È chiaro che la sindrome da insolazione risulterà più pronunciata, come effetti dovuti alle radiazioni non caloriche dello spettro solare, nei soggetti che hanno una particolare sensibilità alla luce.

Per la terapia e la profilassi v. COLPO DI CALORE; LUCITI.

Bibliografia

Baker P. T., *Amer. J. Physiol. Anthropol.*, 1958, 16, 287.
Buechner F., *Patologia generale*, 1950, UTET, Torino.
Caccuri S., *Medicina del lavoro*, 1961, Idelson, Napoli.
Daniels F., *Arch. Derm.*, 1962, 85, 358.
Daniels F., *Man and Radiant Energy: Solar Radiation*, 1964, in *Handbook of Physiology*, 1964, Amer. Physiol. Soc., Washington, sect. 4, p. 969.
Ellinger F., *Biological Fundamentals of Radiation Therapy*, 1941, Elsevier, New York.
Florey H. W., *General Pathology*, 1970, 4 ed., Lloyd-Luke, London.
Fradà G., *Malattie da agenti termici (termosi)*, 1966, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte XI, I, Sansoni, Firenze.
Kimmig J., Wiskemann A., *Lichtbiologie und Lichtherapie*, in *Handbuch der Haut- und Geschlechtkrankheiten*, 1959, suppl. 5, part 2, Springer, Berlin, p. 1021.
Manson-Bahr Ph. H., *Tropical Diseases*, 1948, Cassell, London.
Renbourn E. T., *J. Trop. Med. Hyg.*, 1962, 65, 203.
Rubino F. F., Pettinati L., *Patologia da agenti fisici*, 1966, Minerva Medica, Torino.
Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, 1954, Sansoni, Firenze.

PATRIO CASELLI

COLPOPERINEOPLASTICA

F. *colpopèrinéoplastie*. - I. *colpoperineoplasty*. - T. *Kolpoperineoplastik*. - S. *colpoperineoplastia*.

Intervento ginecologico per la ricostruzione del perineo posteriore sfiancato o lacerato per parti pregressi. La tecnica operatoria, con tutte le numerose varianti, si basa essenzialmente sulla ricostruzione del piano muscolare perineale mediante avvicinamento dei fasci dei muscoli elevatori dell'ano e sull'asportazione della parte esuberante della parete vaginale posteriore, quando ve ne sia necessità.

I metodi di uso corrente sono quelli di Hegar, di Duval-Proust e Doléris.

V. anche: GENITALE FEMMINILE APPARATO.

PIERO CATTANEO

Digitized by Google

COLPOPERINEORRAFIA

F. *colpopérinéorrophie*. - I. *colpoperineorrhaphy*. - T. *Kolpoperineorrhaphie*. - S. *colpoperineorrafio*.

Intervento ostetrico per la ricostruzione del perineo posteriore lacerato in conseguenza del parto.

La tecnica operatoria si basa sulla ricostruzione del piano muscolare perineale mediante l'avvicinamento dei fasci dell'elevatore dell'ano e sulla sutura della lacerazione vaginale e della cute del perineo. La colpoperineorrafia deve essere fatta in catgut per la parte profonda e per quella riguardante la vagina, mentre sulla cute, meglio dei fili di lino o di seta, si prestano i punti metallici (*agrophes* di Michel).

V. anche: PARTO.

PIERO CATTANEO

COLPOSCOPIA

F. *colposcopie*. - I. *colposcopy*. - T. *Kolposkopie*. - S. *colposcopia*.

La colposcopia è il più importante degli esami dei tessuti cervicovaginali da eseguire *in vivo*, cioè direttamente sui tessuti, per:

a) lo studio del comportamento biologico del rivestimento epiteliale cervicovaginale;

b) l'accertamento e lo studio delle lesioni precancerose e benigne cervicovaginali;

c) la diagnosi precoce delle neoplasie cervicovaginali.

Gli altri esami effettuabili *in vivo*, quali la prova di Schiller e la colpomicroscopia, trovano invece molto raramente ragione di impiego a causa dell'imprecisione della prima e della notevole indaginosità della seconda.

La c. è stata proposta da Hinselmann nel 1925 quale mezzo per studiare a forte ingrandimento i tessuti cervicali e quindi per riconoscere con maggiore facilità i carcinomi clinici iniziali. Essa ha successivamente mostrato possibilità di applicazione importanti quale, ad es., quella riguardante il riconoscimento dei carcinomi preclinici (carcinoma preinvasivo e microcarcinoma) che costituiscono la fase di sviluppo precedente quella dei succitati carcinomi clinici iniziali.

Oltre a ciò l'indagine ha consentito di riconoscere e definire i caratteri delle lesioni precancerose e benigne, di accertare la presenza di processi infiammatori asintomatici e di altre manifestazioni patologiche quali, ad es., l'endometriosi, la deciduosi, etc.

Il campo di applicazione si è poi ancora esteso: dal collo dell'utero allo studio della vagina, dei genitali esterni e dell'uretra.

Per quanto riguarda il collo dell'utero le possibilità dell'indagine colposcopica non si limitano però al semplice riconoscimento delle lesioni cancerose, precancerose e benigne, ma investono anche problemi di ordine statistico, biologico e pratico, che possono essere così riassunti:

a) conoscere in modo preciso la reale distribuzione ed entità dei diversi caratteri del rivestimento epiteliale della *portio*;

b) studiare *in vivo* il comportamento biologico dei vari tipi di rivestimento epiteliale della *portio* seguendone l'evoluzione e le eventuali deviazioni in senso canceroso;

c) localizzare con esattezza i prelievi bioptici (biopsia mirata superficiale) ed eseguire con maggiore precisione i trattamenti locali (diatermocoagulazione).

Ciò nondimeno l'indagine colposcopica, per il fatto di consentire esclusivamente lo studio dei tessuti accessibili all'osservazione diretta (genitali esterni, vagina, collo dell'utero) comporta alcune limitazioni che restringono il suo campo di applicazione rispetto agli altri metodi di *dépistage* (in particolare alla citocariologia).

Tali limitazioni sono rappresentate essenzialmente dall'impossibilità di attuare l'indagine nelle donne integre, di valutare (in determinati casi) i caratteri dell'endocervice, di studiare i settori alti dell'apparato genitale (soprattutto l'endometrio).

Il *colposcopio* è un apparecchio ottico che permette di osservare i tessuti ad ingrandimenti variabili da 6 a 40 diametri; esso è fornito di sorgente luminosa propria ed eventualmente di filtri di vario colore che consentono uno studio più particolareggiato della componente vascolare. Come si è detto, il suo impiego presuppone, eccetto che per lo studio dei genitali esterni e dell'imene, l'applicazione dello *speculum*, per cui l'indagine è effettuabile nelle donne che praticano rapporti sessuali e, fra le vergini, solo in un numero limitato di casi in cui la presenza di una parziale pervietà consente l'applicazione di speculi di piccole dimensioni.

L'osservazione colposcopica viene effettuata: *a*) a fresco; *b*) dopo trattamento dei tessuti con ac. acetico al 4%; *c*) dopo trattamento con liquido di Lugol.

I quadri osservabili vengono raggruppati in tre grandi categorie: 1) reperti normali, in cui la *portio* è rivestita da epitelio pavimentoso stratificato tipico (osservabili ca. nel 35% delle donne); 2) lesioni benigne, che comprendono i seguenti aspetti colposcopici: ectopia, zone di trasformazione iodonegative a bordi sfumati e zone di trasformazione iodopositive. Tali reperti sono osservabili nel 50% ca. delle donne; 3) lesioni sospette, che comprendono i seguenti aspetti colposcopici: zone di trasformazione iodonegative a bordi netti, leucoplachia, selciato, base, base papillare, trasformazione atipica, zona rossa non caratteristica, erosione vera. Tali reperti sono osservabili nel 15% ca. dei casi.

L'applicazione dell'indagine colposcopica nel campo del *dépistage* trova soprattutto indicazione nelle donne di età superiore ai 20 anni in quanto, per le sue particolari caratteristiche, consente anche il riconoscimento degli aspetti benigni e di quelli precancerosi, permettendone così una terapia immediata (profilassi del cancro).

Il metodo offre una notevole sensibilità diagnostica, dimostrata da una bassa percentuale di reperti falsi negativi oscillante intorno al 4-5%. La maggior parte delle cause di errore è dovuta all'esistenza di alcuni casi di carcinoma preclinico a sede esclusivamente endocervicale che, per la loro particolare ubicazione, possono sfuggire all'indagine.

La c., malgrado la sua alta capacità selettiva, non può trovare applicazione diretta per il *dépistage* di massa delle neoplasie in quanto comporterebbe notevoli spese di attrezzatura per gli ambulatori (colposcopio e e relativo strumentario) e richiederebbe un numero eccessivo di ginecologi particolarmente esperti in questo settore diagnostico. Al contrario, il *dépistage* di massa trova ampie possibilità di attuazione con l'indagine citologica, che non richiede particolari attrezzature di ambulatorio e che può essere effettuata mediante prelievi fatti da qualsiasi medico, da ostetriche, da infermiere, da assistenti sanitarie.

La c. viene invece utilmente impiegata quale metodo di controllo dei casi che con l'esame citologico sono risultati sospetti o positivi, indirizzando il ginecologo con precisione nei punti da cui hanno preso origine le cellule atipiche e consentendo l'effettuazione dei prelievi per esame istologico nelle aree sospette (biopsia mirata superficiale).

La biopsia mirata superficiale, che è il più moderno e preciso procedimento diagnostico, viene effettuata dopo

Digitized by Google

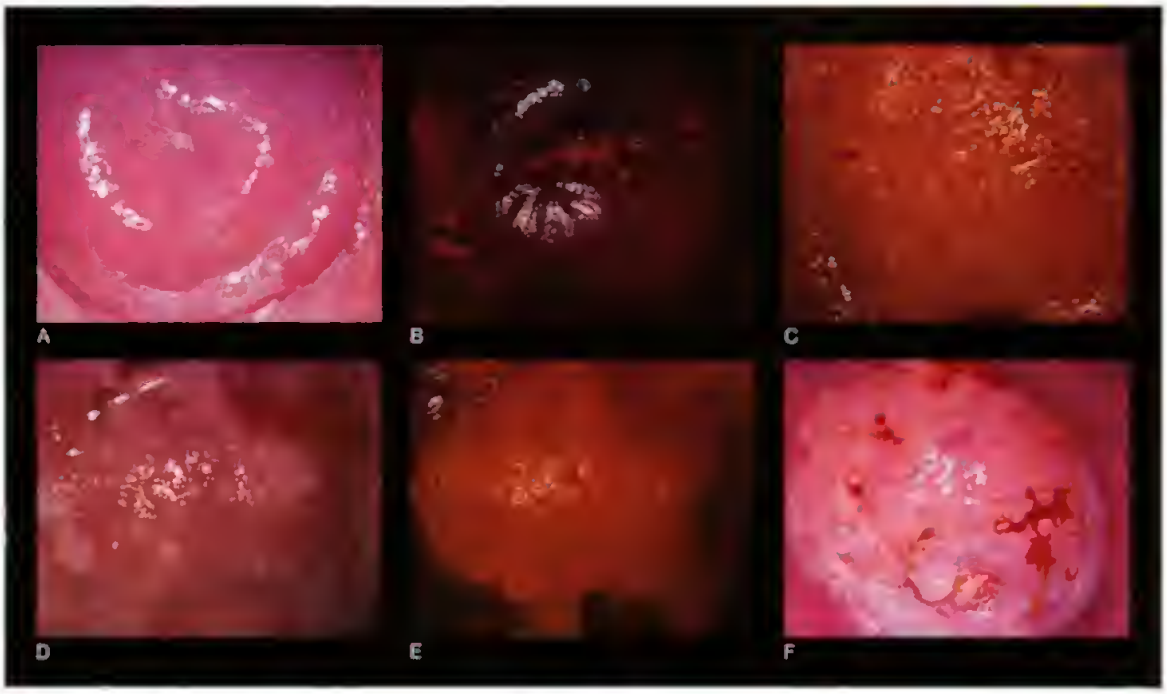


Fig. 1. Alcuni quadri colposcopici. *A-B*) Portio con rivestimento del tipico epitelio pavimentoso stratificato, iodopositivo dopo trattamento con liquido di Lugol (*B*). *C*) Ectopia. *D-E*) Leucoplachia ed erosione vera, prima (*D*) e dopo (*E*) trattamento con liquido di Lugol. *F*) Carcinoma in stadio iniziale.

la prova di Schiller (trattamento con liquido di Lugol) e, per il fatto di essere indolore e atraumatica, può essere eseguita contemporaneamente in più punti senza dare luogo ad emorragie e senza richiedere punti di sutura. Viene generalmente effettuata, su guida colposcopica, con una piccola curetta molto tagliente (curetta di Schiller) con la quale si asporta tutto il festone epiteliale oltre ad una piccola striscia di tessuto connettivo sottostante. Il materiale ottenuto viene disteso su carta bibula, possibilmente sotto controllo colposcopico, al fine di garantire un corretto orientamento del frammento per l'allestimento del preparato istologico.

Altri strumenti usati per la biopsia mirata sono la pinza di Faure e la pinza di Douay, costituite da due piccoli cucchiai taglienti che, richiudendosi sulla zona del prelievo, asportano piccoli frammenti di tessuto; sono più indicate per lesioni rilevate o vegetanti.

Interpretazione dei reperti colposcopici

La maggior parte delle lesioni benigne (zone di trasformazione) originano da zone ectopiche e la maggior parte delle lesioni sospette (ad eccezione di alcuni casi di leucoplachia e di erosione vera) originano dalle zone di trasformazione.

I quadri colposcopici sospetti sono soprattutto espressione di processi irritativi a decorso cronico sia di natura infettiva che chimica (smegma), per cui sono suscettibili di aggravamento o di regressione in relazione alla persistenza o alla scomparsa degli agenti che li hanno provocati. Solamente nei casi in cui essi sono sostenuti dall'esistenza di proliferazioni epiteliali atipiche (carcinoma preinvasivo e microcarcinoma) non hanno più possibilità di regressione e la loro evoluzione avviene esclusivamente in senso aggravativo fino a giungere al quadro dell'esofitia cancerigna. In rapporto a tali acquisizioni il comportamento da seguire nei riguardi dei vari reperti colposcopici precedentemente riferiti è il seguente:

1. *Reperti normali.* – L'osservazione di un rivestimento di epitelio pavimentoso stratificato tipico sull'esocervice e di epitelio cilindrico sull'endocervice fa considerare il caso come sicuramente negativo (per quanto riguarda il solo collo dell'utero). L'impossibilità di procedere all'osservazione colposcopica dell'endocervice (in presenza di orificio esterno piccolo) richiede un esame citologico di controllo.

2. *Lesioni benigne.* – Tali reperti non richiedono ulteriori accertamenti; tuttavia la loro possibile deviazione in senso precanceroso o canceroso rende consigliabile, in assenza di controindicazioni di altra natura, l'effettuazione sistematica della diatermocoagulazione (profilassi del carcinoma preclinico).

3. *Lesioni sospette.* – Le lesioni sospette di lieve entità non richiedono accertamenti istologici o citologici; esse possono essere eventualmente ricontrollate dopo terapia locale con antibiotici ed estrogeni e quindi sottoposte a diatermocoagulazione.

Le lesioni più gravi vanno sottoposte a prelievi bioptici nei punti più sospetti (biopsia mirata superficiale). Qualora il reperto istologico di queste biopsie deponga per la presenza di lesioni precancerose lievi, il comportamento è analogo a quello riferito per le lesioni sospette di lieve entità; negli altri casi sono necessari o controlli colposcopici, istologici e citologici ravvicinati, o ulteriori e più ampi prelievi bioptici (biopsia circolare o a cono).

Nei casi di displasia grave (epitelio atipico) e di carcinoma preinvasivo è sempre necessario effettuare la biopsia circolare o a cono per accertare l'eventuale presenza di aree circoscritte di iniziale carcinoma invasivo.

Digitized by Google

Bibliografia

Ganse R., *Kolpofotogramme*, 1953, Akademie, Berlin.
Hinselmann H., Schmitt A., *Die Kolposkopie. Die Kolpofotografie*, 1954, Girardet, Wuppertal Elberfeld.
Koller O., *The Vascular Patterns of the Uterine Cervix*, 1963, Universitetsforlaget, Oslo.
Mossetti C., Russo A., *La colposcopia nella diagnostica ginecologica*, 1962, Minerva Medica, Torino.
Wespi H., *Early Carcinoma of the Uterine Cervix*, 1949, Grune & Stratton, New York.

CARLO MOSSETTI

COLPOTOMIA

F. *colpotomie*. - I. *colpotomy*. - T. *Kolpotomie*; *Scheidenschnitt*. - S. *colpotomio*.

Consiste nella semplice incisione della vagina, senza interessare quindi il peritoneo: può essere fatta nel fornice anteriore o in quello posteriore, donde la sua distinzione in *anteriore* e *posteriore*.

La colpotomia anteriore può essere fatta per estirpare piccoli nodi di fibroma antecervicali, come la c. posteriore può essere indicata per piccoli fibromi retrocervicali che hanno sdoppiato il setto rettovaginale: si tratta, in tali casi, di miomectomie transvaginali.

Più spesso, però, viene eseguita la c. posteriore allo scopo di evacuare raccolte purulente extraperitoneali dovute ad un processo di parametrite suppurata.

Quando, attraverso l'incisione della c. anteriore, si incide la vescica, si parla di *colpocistotomio*.

LUIGI CATTANEO

COLTURE DI ORGANI

F. *cultures d'organes*. - I. *organ cultures*. - T. *Organekulturen*. - S. *cultivos de órganos*.

Il metodo della coltura di organi è destinato a mantenere in vita organi interi di animali adulti, separati dal corpo; non ha dunque nulla in comune con quello della coltura di cellule (v. COLTURE DI TESSUTI); i suoi obiettivi e la tecnica sono del tutto diversi.

La vita della sostanza costitutiva degli organismi è legata in modo indissolubile alle caratteristiche del mezzo liquido, con il quale essa si trova a contatto; è dal mezzo che le cellule ritraggono metaboliti ed ossigeno e in esso riversano i prodotti del catabolismo. Nelle colture di cellule il mezzo è rappresentato da plasma, estratto di embrioni e soluzioni saline (v. COLTURE DI TESSUTI); ma per mantenere integri in stato di sopravvivenza organi di un certo volume, separati dal tutto, non basta immergerli semplicemente in liquidi nutritivi, ma è indispensabile far circolare tali liquidi per la via dei vasi, creando condizioni analoghe a quelle dell'organismo intero, nel quale il mezzo interno (*milieu intérieur*, Claude Bernard) è fornito dagli umori circolanti, sangue e linfa.

A rigore il termine c. di o. in tali condizioni non è esatto: trattandosi di organi maturi, completamente differenziati, nei quali si vuole più che altro conservare lo *status quo*, sarebbe più opportuno parlare di mantenimento *in vitro*; ma per convenzione il termine c. di o. è entrato nell'uso corrente.

L'idea di mantenere in vita una cospicua parte del corpo (un organo o un complesso di organi) risale a Gallois (1821), ma la realizzazione venne molto più tardi con Ludwig e Schmidt (1868), i quali riuscirono a far circolare il sangue, contenuto in un serbatoio a pressione costante, in un organo isolato. Con questo metodo Cyon dimostrò la persistenza delle pulsazioni di un cuore di rana per 48 h dopo che era stato asportato. Più tardi lo stesso Cyon perfuse un fegato con tecnica analoga, dimostrando la formazione di urea da parte dell'organo isolato.

Questa tecnica divenne di uso corrente nei laboratori di fisiologia; si adoperarono come liquidi di perfusione siero di sangue, soluzioni saline isotoniche, etc. Kubialgo riuscì a mantenere in questo modo per 48 h l'attività ritmica contrattile in un cuore di uomo isolato.

Nel 1938 Carrel e Lindbergh perfezionarono la tecnica della perfusione di organi isolati, costruendo una pompa complessa, che permetteva la perfusione con un flusso intermittente di liquido e imitava così il flusso pulsante delle arterie. In un sistema siffatto il liquido nutritizio circola ininterrottamente nell'apparato vascolare; introdotto in un'arteria, dopo aver attraversato il circolo capillare, refluisce per le vene e viene raccolto in un serbatoio, dal quale ritorna in circolo. Con questa tecnica Carrel e coll. perfusero molti organi (tiroide, surrene, ovaio, arterie, ganglio cervicale superiore, etc.), ottenendone la sopravvivenza per periodi molto lunghi.

Le ricerche più esaurienti furono fatte sulla tiroide: quest'organo, dopo essere stato perfuso per 30 giorni con siero di sangue diluito con soluzione di Tyrode, apparve normale, come risultò dall'esame istologico e come venne obiettivamente provato dalla coltura *in vitro*, alla fine dell'esperienza, di suoi piccoli frammenti: l'accrescimento delle cellule si rivelò altrettanto rigoglioso che quello dei controlli.

Il metodo di Carrel e Lindbergh suscitò a quel tempo molte speranze e sembrò che ad esso fosse riservato un promettente avvenire; purtroppo i risultati successivamente ottenuti non corrisposero all'aspettativa. Le difficoltà di ordine tecnico si rivelarono tali da limitarne notevolmente l'uso; nelle mani di altri ricercatori esso non fornì che risultati modesti e da varie parti venne affermato che i piccoli vasi sanguigni si disintegravano dopo poche ore di perfusione.

Per la coltura di organi maturi di piccole dimensioni, v. COLTURE DI TESSUTI, *colture ad accrescimento controllato o organotipico*.

Bibliografia

Carrel A., Lindbergh C. A., *The Culture of Organs*, 1938, Hoeber, New York.

GIOVANNI GODINA

COLTURE DI TESSUTI

F. *cultures de tissus*. - I. *tissue cultures*. - T. *Gewebekulturen*. - S. *cultivos de tejidos*.

SOMMARIO GENERALE

BIOLOGIA GENERALE	col. 730
TECNICA E APPLICAZIONI	col. 770

BIOLOGIA GENERALE

SOMMARIO

Introduzione (col. 730). - **Colture di cellule ad accrescimento non controllato o istiotipico** (col. 731): *I vari metodi per la coltura di cellule in vitro. - Caratteri morfologici e proprietà biologiche delle cellule in coltura. - Acquisizioni nel campo della citologia e dell'istologia. - Ricerche sperimentali su cellule in coltura. - Colture di linfociti in presenza di fitoemagglutinina (PHA). - Colture di cellule neoplastiche. - Ibridazione di cellule somatiche.* - **Colture ad accrescimento controllato o organotipico** (col. 758): *Espianti in associazione xenoplastica. - Reintegrazione di organi embrionali da parte di cellule artificialmente dissociate e ricombinate.*

Introduzione

Dicesi coltura di tessuti quel metodo d'indagine biologica che permette di allevare al di fuori dell'organismo, in pre-

Digitized by Google

senza di un mezzo artificiale, parti anche estremamente piccole di un organo, in condizioni adeguate alla loro sopravvivenza e al loro accrescimento, per un periodo di tempo lunghissimo, che può anche essere illimitato. Si parla di coltura *in vitro*, con riferimento ai recipienti di vetro inizialmente usati per le colture, e l'espressione è rimasta anche se oggi il vetro è stato ampiamente sostituito da materiali sintetici.

La denominazione, ormai entrata nell'uso, di c. di t., non è, a rigore, esatta, perché, come vedremo, soltanto in via eccezionale si può riprodurre *in vitro* la struttura propria dei tessuti dell'organismo; sarebbe più esatto parlare di coltura di cellule. Questo metodo viene denominato anche di *espiantozione* (dicesi espianto il frammento prelevato dall'organismo), in contrapposizione al metodo del trapianto, che consiste nel trasportare un organo o un frammento di organo in un altro organismo della stessa o di un'altra specie, oppure nello stesso organismo, ma in altra sede (Roux). Il concetto di espiantazione è tuttavia più comprensivo di quello di coltura di cellule. Espiantazione è qualsiasi sopravvivenza, ed eventualmente accrescimento, di parti isolate dell'organismo in ambiente non naturale; vi rientrano, dunque, tanto la coltura di cellule quanto tutti gli altri procedimenti atti ad ottenere una sopravvivenza protratta di organi interi isolati (v. COLTURE DI ORGANI).

Saranno qui trattate sia le colture di cellule, dette anche colture ad accrescimento non controllato o istiotipico, sia le colture ad accrescimento controllato od organotipico.

Colture di cellule ad accrescimento non controllato o istiotipico

La coltura di cellule non è, come molti erroneamente ritengono, fine a se stessa, ma è un metodo d'indagine atto allo studio di problemi diversi nel dominio della biologia e della medicina: ad es., l'analisi dei caratteri strutturali e delle proprietà delle cellule; l'azione su queste di sostanze ben determinate (ormoni, vitamine, farmaci); le interrelazioni tra cellule e microrganismi patogeni; la biologia delle cellule neoplastiche.

Uno straordinario impulso ed una diffusione in passato imprevedibile ha avuto in epoca recente la coltura di cellule, da quando essa si è rivelata il metodo ideale per la riproduzione dei virus. Non esiste oggi quasi più istituto adibito a studi di virologia, nel quale non vi sia un reparto dedicato alla coltura di cellule.

I vari metodi per la coltura di cellule in vitro

Il metodo della coltura di cellule si fonda sul principio, universalmente accettato già nel secolo scorso, che quando un organismo muore alcune tra le sue parti sopravvivono sempre per un periodo più o meno lungo (persistenza del movimento di ciglia vibratili in lembi di epitelio; contrazioni ritmiche in un cuore isolato perfuso con soluzioni saline, etc.).

Il precursore della tecnica della coltura di cellule fu Leo Loeb (1898), con i suoi tentativi di coltivare frammenti di tegumento e di neoplasmi in tubetti contenenti sangue coagulato. Ma il vero scopritore del metodo fu Harrison (1907), embriologo americano; egli espiantò frammenti di tubo neurale di embrione di rana in una goccia di linfa e poté seguire sotto il microscopio l'accrescimento delle fibre nervose nel coagulo di linfa. Poco dopo Carrel, nell'Istituto Rockefeller di New York, perfezionò il metodo e, con un gruppo di memorabili ricerche, diede grande impulso agli studi sulla coltura delle cellule.

Attualmente la coltura di cellule viene eseguita con metodi diversi, a seconda delle finalità che si propone.

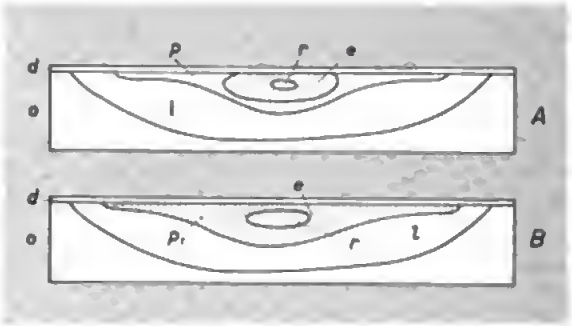


Fig. 1. Coltura in goccia pendente, in sezione. Rappresentazione schematica. d) Vetrino coprioggetto. o) Portaoggetto ad incavo. p) Goccia di plasma. e) Espianto. r) Parte in regressione dell'espianto. l) Camera d'aria. p_1) Cellule migrate nel plasma. *A*) *Poco tempo dopo l'allestimento della coltura*: il limite tra l'espianto e il plasma contiguo è netto. *B*) *Due giorni dopo*: la porzione regredita dell'espianto si è estesa; il limite tra espianto e zona di migrazione è poco netto. (*Da Levi*).

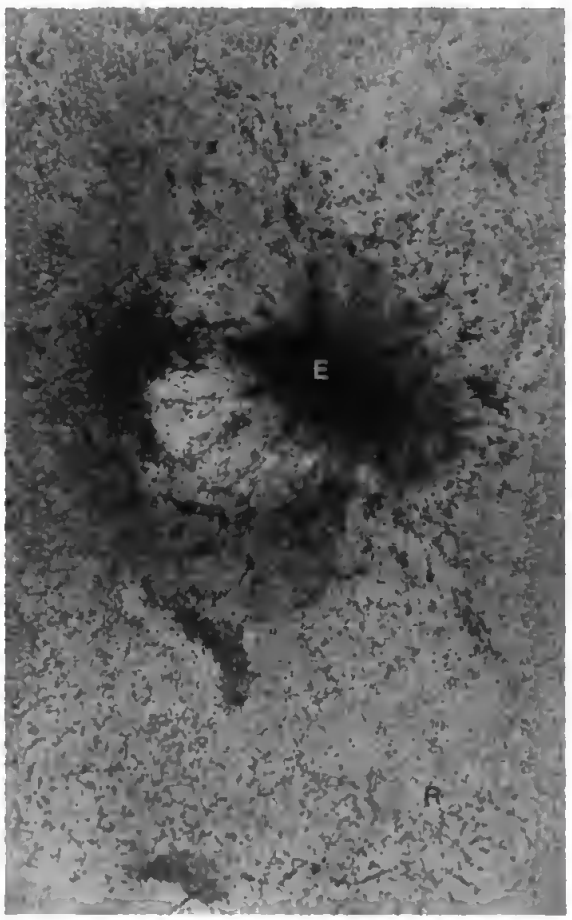


Fig. 2. Microfotografia di una coltura di fibroblasti, derivata dall'aorta di un embrione di pollo di 8 giorni, dopo 6 trapianti successivi. La coltura ha 15 giorni di vita. L'espianto (E) è circondato da una grande quantità di cellule migrate nel plasma (*zona di migrazione* o *di accrescimento*). Le cellule, molto addensate nell'immediata vicinanza dell'espianto, divengono più rade distalmente (R). (*Da Olivo*).

Digitized by Google

1. *Colture in goccia pendente.* – Per colture di breve durata, idonee per uno studio morfologico al microscopio ottico, si usano colture allestite su vetrino (colture in goccia pendente).

Il frammento prelevato dall'organismo (espianto) viene ben lavato in soluzione fisiologica, per allontanarne il sangue, e collocato su un vetrino o su una lastrina di mica, in un liquido nutritivo (terreno, come si dice abitualmente); il vetrino viene quindi capovolto e sovrapposto ad una grossa lastra di cristallo con un profondo incavo (portaoggetto ad incavo: fig. 1), saldandolo al portaoggetto lungo i bordi con paraffina fusa per assicurare la perfetta chiusura della camera d'aria. Il terreno, nella tecnica di uso più comune, consiste di una miscela di plasma sanguigno e di estratto di embrione; l'aggiunta di quest'ultimo fa coagulare immediatamente il plasma.

Dopo un periodo di latenza, variabile da poche ore a 24 h o più, a seconda del tessuto coltivato e dell'età dell'embrione o del feto da cui il materiale proviene, le cellule sciamano per movimenti ameboidi lungo il margine dell'espianto e migrano in direzione centrifuga. Si costituisce così a poco a poco tutt'intorno all'espianto un alone di cellule migrate (*zona di migrazione* o *di accrescimento*: fig. 2), la cui estensione aumenta progressivamente, sia perché nuove cellule sciamano dall'espianto, sia perchè quelle precedentemente migrate si moltiplicano per mitosi.

Premettiamo che: 1) le colture si sviluppano soltanto in ambiente sterile (con qualche riserva di cui si dirà in seguito), per cui nell'allestimento della coltura va assolutamente evitato l'inquinamento con microrganismi; vetreria e strumenti per il prelievo devono essere sterili; la preparazione del plasma sanguigno ed il prelevamento dell'espianto, etc. vanno eseguiti con le norme della più scrupolosa asepsi; 2) il materiale da coltivare può essere prelevato da qualsiasi organo di embrioni o di animali adulti, tanto omeotermi che pecilotermi; in genere, a meno di non avere scopi particolari, si preferiscono organi di embrioni di pollo a vario periodo di incubazione; ma altrettanto adatti sono gli organi di embrioni e di feti di mammiferi e tessuti neoplastici; 3) il terreno e i liquidi di lavaggio debbono avere una pressione osmotica e una concentrazione idrogenionica che non danneggino le cellule (soluzioni saline di Ringer, di Tyrode, plasma, siero, etc.); inoltre il terreno deve contenere sostanze nutritive che possano essere utilizzate dalle cellule per il loro accrescimento; per un periodo di tempo limitato le cellule sopravvivono e si accrescono anche in soluzioni saline o in plasma sanguigno puro o in siero di sangue; ma a lungo andare diviene indispensabile l'aggiunta di altre sostanze nutritive (ad es., estratto d'embrione); 4) l'espianto deve essere preferibilmente molto piccolo (non più di 1-2 mm di diametro) e trovarsi in presenza di una certa quantità di ossigeno e di vapore d'acqua, per cui deve essere mantenuto in una camera d'aria a perfetta tenuta, per evitarne l'essiccamento (fig. 1); anche la tensione del vapore d'acqua ha importanza; vi deve essere un certo rapporto tra la quantità di liquido e l'ampiezza della camera d'aria; 5) è indispensabile che le cellule si liberino per movimento ameboide dalla trama del frammento originario ed emigrino nel mezzo, il che non può verificarsi se le cellule non trovano un supporto abbastanza consistente al quale aderire; se l'espianto è immerso in una grossa goccia di liquido, le cellule non possono migrare, ma se il liquido è disteso in uno strato estremamente sottile, il supporto alle cellule è fornito dalla superficie del vetrino o della mica; con questa tecnica di coltura in mezzo liquido non si ottiene mai un accrescimento molto rigoglioso e, per di più, la coltivazione non può essere protratta al di là di un certo periodo; è di gran lunga preferibile l'espiantazione in un coagulo di plasma, alla trama del quale le cellule, in procinto di migrare dall'espianto, aderiscono; 6) la coltura si accresce solamente se mantenuta alla temperatura del corpo dell'animale dal quale proviene l'espianto; colture di cellule di uccelli e di mammiferi si fanno sviluppare in genere alla temperatura di 38-39 °C; a temperature inferiori (sino ad un minimo di 21 °C) o più elevate

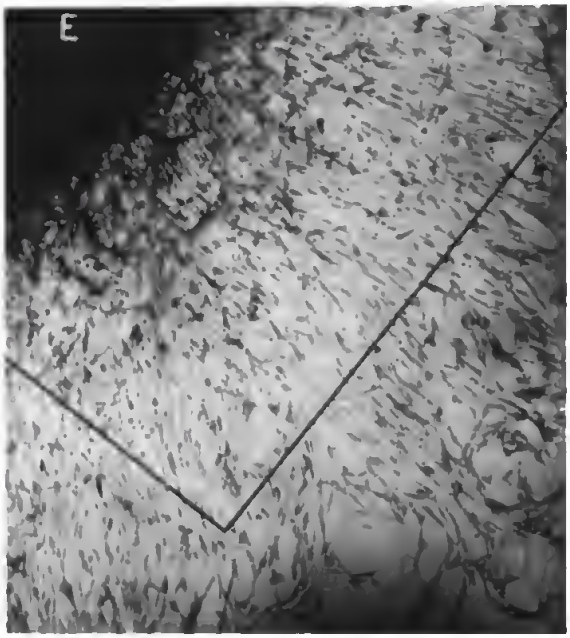


Fig. 3. Microfotografia di una coltura proveniente da cuore di embrione di pollo di 7 giorni. La coltura ha 12 mesi di vita e ha subito 159 trapianti. Fissazione: 26 h dopo l'ultimo trapianto. La parte prossimale della coltura (E) appare opaca, perché costituita da cellule molto addensate: proviene direttamente dall'espianto originario; a breve distanza le cellule divengono gradualmente più rade. La parte più trasparente della coltura corrisponde alla parte assottigliata del plasma. I due tratti che si incrociano ad angolo retto indicano le linee lungo le quali il coltello ha tagliato la coltura all'atto del trapianto. (*Da Olivo*).

(sino a 44-45 °C) la migrazione e la moltiplicazione delle cellule sono rallentate o, rispettivamente, accelerate.

In una coltura in goccia pendente le cellule hanno rapporti vicendevoli e caratteri diversi nel frammento originario o espianto e nella zona di migrazione che lo circonda (fig. 3); il primo, essendo costituito da elementi addensati, di solito rimane opaco, per cui non è accessibile all'esame microscopico; invece la zona di migrazione è molto più trasparente, perché consta di uno strato sottile di cellule, le quali si discostano tanto più l'una dall'altra, quanto più si procede verso la periferia della coltura. Le cellule della zona di migrazione possono essere esaminate *in vivo* anche con i più forti ingrandimenti, e inoltre dopo che la coltura è stata fissata e colorata.

Con la scoperta del microscopio a contrasto di fase (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO) si è fatto un immenso progresso nell'analisi dell'intima struttura delle cellule viventi: la loro grande trasparenza nella zona di migrazione le rende un materiale di elezione per osservazioni citologiche. Tale analisi, a paragone con le immagini apprezzabili nei preparati fissati e colorati, e la possibilità di seguire sotto il microscopio per un lungo periodo di tempo i mutamenti ai quali le cellule viventi sono soggette in differenti condizioni di ambiente e nelle varie fasi della loro vita hanno portato ad un vero rinnovamento dell'istologia e della citologia. Poichè molti mutamenti nelle strutture cellulari si svolgono con grande lentezza e pertanto sfuggono all'osservazione diretta al microscopio, di grande aiuto è stato il metodo cinematografico per la loro registrazione.

Digitized by Google

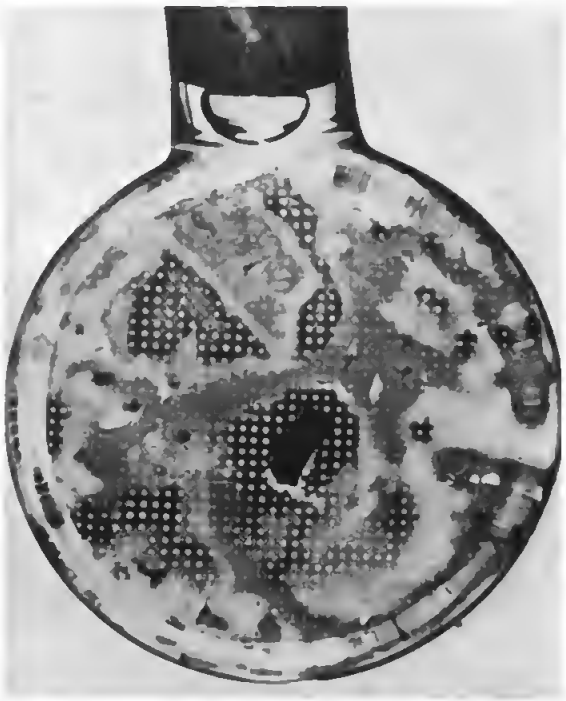


Fig. 4. Coltura della linea L su lamina di cellofan perforato, in bottiglia (39° giorno). Le cellule aderiscono in parte alla parete di vetro del recipiente, in parte alla lamina di cellofan. (*Da Earle, Evans e Schilling*).

A seconda della velocità con cui si manifestano i fenomeni che si vogliono studiare, vario è il numero di fotogrammi che vengono ripresi per minuto (in genere per ricerche citologiche da 5 a 30). Il film viene poi proiettato sullo schermo con una velocità variabile tra 16 e 24 immagini /sec, per cui la successione dei fenomeni viene artificialmente accelerata ed è quindi meglio apprezzabile.

Oggigiorno la cinematografia di cellule in coltura, impiegata per la prima volta da Canti (1928), non è più soltanto un utile mezzo di dimostrazione e di documentazione; essa è diventata un vero e proprio metodo di indagine, che, tra l'altro, permette di valutare con esattezza il tempo richiesto per lo svolgersi di certi fenomeni biologici.

La coltura, al 2°-4° giorno di vita, presenta di norma una zona di accrescimento estesa e, dopo che si sia compiuto l'esame *in vivo*, può venire fissata e colorata *in toto*; per l'esame microscopico dell'espianto è invece indispensabile suddividerlo in fette microtomiche. La vitalità di una coltura in goccia pendente è limitata; già al 2°-3° giorno si manifestano fenomeni regressivi, perché i prodotti del catabolismo cellulare, che si raccolgono in uno spazio limitato, danneggiano le cellule; ma se la coltura viene lavata e trasferita in un terreno fresco la sua vita può essere prolungata.

Il procedimento più usato per mantenere in vita indefinitamente le colture è quello dei trapianti in serie, ideato da Carrel. Ogni 2-3 giorni l'espianto originario, insieme con l'alone più compatto di cellule della zona di migrazione che lo circonda, viene ritagliato (fig. 3), sollevato dalla lastrina di mica, lavato e immerso in una goccia di terreno nutritivo fresco (*subcoltura* degli AA. americani): allora nuove cellule migrano dall'espianto, dando luogo a una nuova zona di accrescimento. Con questa tecnica della subcoltura Carrel ha allevato per 26 anni un ceppo di cellule, provenienti dal cuore di embrione di pollo al 7° giorno di incubazione.

2. *Colture in bottiglia di Carrel.* – Un altro metodo, che ha avuto larga applicazione in passato, è quello della coltivazione in bottiglia del tipo D di Carrel; esso presenta, in confronto al precedente, il vantaggio di non richiedere il trapianto a brevi intervalli.

L'espianto viene deposto sul fondo di una bottiglia piatta a facce piane, parallele, su uno strato sottilissimo di plasma ed estratto di embrione (fase solida); quando il plasma è coagulato, si aggiunge una certa quantità di liquido di Tyrode con estratto di embrione ed eventualmente siero (fase liquida). Ogni 2-3 giorni la fase liquida viene aspirata e sostituita con terreno fresco.

Questo metodo permette l'allevamento per lunghi periodi di tempo (anche vari mesi) di linee cellulari, sulle quali è possibile saggiare l'azione di terreni diversi, od anche di sostanze biologicamente attive (ormoni, farmaci) aggiunte alla fase liquida. Esso è tuttavia inadeguato ad ottenere accrescimento uniforme ed illimitato delle cellule.

Colture in plasma e siero con poco estratto di embrione crescono lentamente, raggiungendo la massima estensione entro alcune settimane. La coltura può rimanere in vita per ca. 1 anno, ma l'accrescimento rallenta progressivamente; buona parte delle cellule muoiono e la moltiplicazione cellulare si riduce sino ad arrestarsi o quasi (Parker).

Il rallentamento ed il successivo arresto dell'accrescimento sono attribuiti all'impoverimento delle riserve nutritive di alto peso molecolare del plasma, le quali sarebbero utilizzate dalle cellule (Olivo e coll.). Si è osservato infatti che se si aggiunge plasma (Rizzoli e Gliozzi) oppure siero fresco (Baker) a colture in bottiglia nelle quali l'accrescimento è rallentato, questo riprende. Pertanto, in tutti quei casi in cui le cellule devono essere allevate per lunghi periodi di tempo, è opportuno ogni 2-3 settimane procedere al trapianto, trasferendo la coltura, prelevata con una spatola, dalla vecchia bottiglia in una nuova con terreno fresco. Il procedimento può essere ripetuto molte volte.

Un inconveniente del metodo di coltura in bottiglia del tipo D di Carrel è rappresentato dalla circostanza che esso non si presta per l'esame microscopico delle colture, se non ad ingrandimenti molto deboli. Per osservazioni ad ingrandimento più forte è indispensabile ricorrere a bottiglie di altro tipo con un'apertura circolare sulla faccia superiore. Da questa si introduce un vetrino che viene collocato sul fondo della bottiglia. Sul vetrino è deposto l'espianto, dopo di che la bottiglia viene temporaneamente chiusa con altro vetro, sovrapposto e fissato ai margini dell'apertura. Il terreno, che viene periodicamente rinnovato, come nella tecnica delle bottiglie di Carrel già descritta, viene introdotto da un becco laterale. Quando si voglia esaminare al microscopio la coltura, la bottiglia viene riaperta dall'alto ed il vetrino con l'espianto è tolto dal fondo, fissato e colorato.

3. *Colture in tubi rotanti.* – Informati allo stesso principio delle bottiglie di Carrel, ma alquanto più complessi, sono altri metodi, nei quali la coltura è perfusa di continuo da una corrente di liquido nutritizio. Un procedimento ad es. ancora usato è quello dei tubi rotanti, proposto da Gey.

Gli espianti, anche numerosi, si fanno aderire alla parete di tubi di vetro cilindrici o di provette di varia forma, oppure a laminette di vetro o di mica introdotte nei tubi stessi; queste ultime possono essere tolte al momento opportuno. I tubi, ermeticamente chiusi, sono incubati in termostato, collocati in un tamburo soggetto ad un lento, continuo movimento di rotazione. Il terreno bagna ad intervalli le colture.

4. *Colture su spugna di cellulosa e su lamina di cellofan.* – Tra i procedimenti di interesse quasi esclusivamente sto-

Digitized by Google

rico ricordiamo quello della spugna di cellulosa, il quale permette un rigoglioso accrescimento delle cellule e l'esame delle medesime dopo fissazione.

La spugna viene introdotta in un recipiente di coltura e l'espianto posto sopra di essa; l'adesione alla parete del recipiente è assicurata da plasma coagulato con estratto di embrione, e il nutrimento da un terreno liquido; le cellule migrano dall'espianto nei pori della spugna. La coltura rimane attiva per mesi. Quando lo si ritiene opportuno, la spugna viene tolta dal recipiente e, dopo fissazione ed inclusione in paraffina o in celloidina, è sezionata al microtomo. Anche ceppi di cellule in coltura continua sono stati coltivati su una matrice spugnosa, con terreno liquido.

Di interesse storico è anche il metodo nel quale l'espianto (o la sospensione cellulare) è ricoperto con una lamina di cellofan perforato (fig. 4). La coltura cresce sulla superficie inferiore della lamina di cellofan. Il terreno viene rinnovato periodicamente. Sono state ottenute con questo metodo grandi masse di cellule, disposte in molti strati sulla lamina di cellofan.

5. *Colture ottenute da sospensioni cellulari.* – Moscona e Moscona nel 1952 riuscirono a coltivare sospensioni cellulari (fig. 5), ottenute per dissociazione di frammenti di organi embrionali mediante trattamento con tripsina in soluzione salina priva di Ca^{2+} e Mg^{2+}.

Fu questa la prima introduzione del metodo attualmente più usato per ottenere sospensioni di cellule adatte per la coltura da frammenti di organi, sia embrionali che adulti. Altri enzimi proteolitici sono stati usati successivamente (pancreatina, papaina, collagenasi) come pure sostanze chelanti (citrato sodico, versene), ma nessun agente si è dimostrato superiore alla tripsina.

6. *Colture stazionarie.* – Le cellule, divenute libere in seguito alla digestione dello stroma, possono essere coltivate in tubi o in bottiglie, con terreni naturali o artificiali. Esse crescono sulla parete del recipiente di coltura disponendosi a tappeto in un unico strato (*monolayer cultures*), fortemente aderenti al vetro finchè sono in vita e si moltiplicano; quando muoiono si distaccano dalla parete e cadono nel liquido. Si possono così ottenere con facilità colture, dette stazionarie, di moltissime cellule che vengono allevate in bottiglie di grandi dimensioni, con terreno liquido.

Un inconveniente è rappresentato dalla circostanza che la digestione con tripsina non libera con la stessa facilità ed in egual misura tutti i tipi cellulari che compongono un organo, in modo che non si sa quasi mai con sicurezza quali cellule sopravvivano e vengano coltivate ed inoltre in quale misura il trattamento subito abbia eventualmente modificato alcune loro proprietà.

Dalle colture in monostrato le cellule possono essere staccate dal vetro meccanicamente o mediante trattamento con tripsina ed usate per l'allestimento di nuove subcolture (v. sotto: *tecnica e applicazioni*).

7. *Colture sospese.* – Contrariamente all'opinione dei vecchi ricercatori secondo la quale le cellule in coltura per accrescersi debbono aderire ad un substrato solido, si è dimostrato che esse possono vivere e moltiplicarsi anche se mantenute in sospensione in un terreno liquido in continuo movimento.

La tecnica delle colture in sospensione consente di ottenere grandi masse di cellule che costituiscono un materiale molto favorevole per studi sui processi di accrescimento e sul metabolismo ed anche per la riproduzione dei virus (v. sotto: *tecnica e applicazioni*).

8. *Colture clonali.* – Di grande importanza biologica è il problema, posto in passato da Fischer, se nelle colture, le quali crescono illimitatamente *in vitro*, le singole cellule siano altrettanto autonome che gli organismi unicellulari (amebe ed infusori).

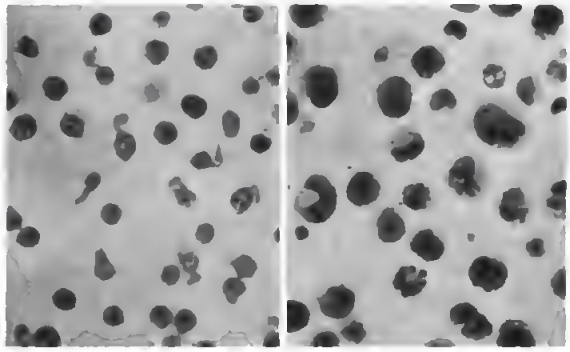


Fig. 5. *A sinistra*: sospensione di cellule epatiche di topo. 350 ×. *A destra*: sospensione di cellule del melanoma di topo S 91. 530 ×. (*Da A. Moscona*).

Su questo punto le opinioni furono divise: secondo Fischer, in una coltura *in vitro* di cellule, tra le singole individualità sussistono relazioni materiali e funzionali vicendevoli importanti, tanto che un gruppo di cellule, isolate artificialmente dal rimanente della coltura, non cresce e dopo qualche tempo muore. Ma già Olivo, molti anni or sono, riuscì ad isolare da una coltura aggregati di poche cellule (da 26 a 43), e queste dopo qualche giorno si accrebbero illimitatamente. Nel 1948 Sanford, Earle e Likely con un procedimento molto ingegnoso ottennero colture da un'unica cellula isolata (v. sotto: *tecnica dei cloni*; fig. 6). Dai risultati di queste esperienze si deduce adunque che una coltura di cellule è costituita da un insieme di unità autonome ed indipendenti.

La possibilità di coltivare singole cellule rappresenta il punto di partenza di una tecnica, che in seguito si rivelò molto feconda: quella dell'isolamento di cloni, cioè di popolazioni cellulari che derivano da un unico capostipite.

L'obiettivo che ci si propose fu quello di ottenere popolazioni cellulari clonali con caratteri uniformi, genetica-

Fig. 6. Origine di un clone da una singola cellula contenuta in un tubo capillare. Le cellule del clone sono già migrate all'esterno del capillare. (*Da Perry, Sanford, Evans, Hyatt e Earle*).

Digitized by Google

mente pure. È ovvio che i cloni costituiscono un materiale particolarmente adatto per studi quantitativi di vario ordine, e in special modo per indagini di citogenetica.

Per gli aspetti più strettamente tecnici, v. sotto: *tecnica e applicazioni*.

Caratteri morfologici e proprietà biologiche delle cellule in coltura

Le colture presentano caratteri molto differenti a seconda del materiale dal quale proveniva l'espianto, cioè se questo apparteneva ad es. ad un embrione precoce o ad un animale adulto. Inoltre, in colture di uno stesso organo, si sono dimostrate differenze nella struttura e nelle attività biologiche delle cellule col variare delle caratteristiche del terreno nutritivo e delle modalità di preparazione della coltura.

Occorre comunque tener sempre presente che l'ambiente della vita *in vitro* non è del tutto favorevole: pur conservando le loro attività fondamentali, le cellule devono adattarvisi, modificando alcune loro proprietà in modo da tollerare le nuove condizioni. Le cellule che vivono in coltura non sono pertanto perfettamente identiche a quelle dell'organismo, ma sono cellule «adattate». Spetta al ricercatore di stabilire di volta in volta le analogie e le differenze esistenti tra le cellule in coltura e quelle dell'organismo dalle quali provengono.

1. *Colture di cellule indifferenziate ad accrescimento uniforme.* – Consideriamo ad es. il materiale più usato, il cuore di embrione di pollo tra il 4° e l'8° giorno di incubazione: ne fanno parte elementi muscolari, cellule endoteliali dei vasi, fibrociti ed istiociti.

Sin dal momento in cui questi elementi di natura diversa si liberano dalla trama dell'espianto per migrare nel coagulo, la loro forma originaria si modifica moltissimo per via dell'attività ameboide che manifestano: emettono propaggini citoplasmatiche, mediante le quali si spostano verso la periferia della coltura (fig. 7). Talora i caratteri specifici di questi vari elementi si conservano nella zona di migrazione, ma dopo qualche giorno di vita *in vitro* alcuni elementi (per lo più i fibrociti) prendono il sopravvento sugli altri, cosicché in definitiva si ottiene una coltura pura di fibrociti. Oppure, anche se non si verifica questa prevalenza dei fibrociti sulle altre cellule, si è visto che gli elementi muscolari perdono i propri caratteri specifici, cioè si sdifferenziano; si ottiene in tal modo una coltura di cellule di natura originariamente diversa, ma aventi tutte gli stessi caratteri morfologici e, almeno in apparenza, proprietà biologiche analoghe. In breve: cellule che nell'organo hanno forma propria ed invariabile mutano di forma e migrano per effetto degli stimoli che si manifestano sin dalle prime ore di vita *in vitro*. I caratteri propri si conservano, invece, per un certo periodo nell'espianto originario; se si allestiscono sezioni microtomiche di un espianto di cuore, anche dopo qualche settimana vi si riconoscono i capillari sanguigni e le fibre muscolari striate. Ma dopo ca. 2 mesi di vita *in vitro*, e talora già prima, anche l'espianto si trasforma in una massa di cellule indifferenziate, le quali, analogamente agli elementi migrati nel plasma, si riproducono per divisione mitotica. Rientrano nel quadro di queste colture la già citata linea di cellule dell'Istituto Rockefeller, allevata sotto la guida di Carrel per 26 anni, ed altre linee di cellule indifferenziate, ottenute in altri istituti e mantenute per periodi di tempo più o meno lunghi.

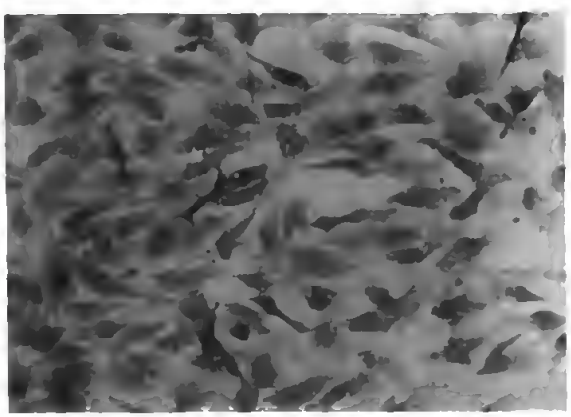


Fig. 7. Microfotografia della zona di migrazione di una coltura in goccia pendente di cuore di embrione di pollo, al 4° giorno di incubazione *in vitro*. Mioblasti sdifferenziati molto espansi in superficie. (*Da Levi*).

Misurando ad intervalli di tempo l'estensione della superficie occupata dalla coltura o meglio ancora determinando il coefficiente mitotico (rapporto numerico tra cellule in riposo e cellule in mitosi), si è dimostrato che queste colture ad accrescimento non controllato, a parità di condizioni esteriori (temperatura, proprietà del terreno), aumentano di estensione nella stessa misura, anche per un lungo periodo di tempo. Per essere esatti, lievi differenze si sono riscontrate nell'estensione della zona di accrescimento, ma queste dipendono evidentemente da lievi, inevitabili differenze nella tecnica usata.

In breve, una coltura di cellule si accresce, nel suo complesso, con ritmo uniforme.

Le ricerche di Olivo e De Lorenzi hanno dimostrato che, se è vero che la velocità di accrescimento di una coltura è uniforme, la durata del periodo intermitotico delle singole cellule è variabile (va da 7 a 21 h); quasi costante è, invece, la durata della mitosi (che è di ca. 38 min). La distribuzione cronologica e topografica delle mitosi è irregolare; si susseguono con la frequenza che è prevedibile secondo il calcolo delle probabilità. Il risultato è però, ripetiamo, che la coltura nel suo complesso si accresce con ritmo uniforme.

Questo fatto è straordinariamente importante, ponendolo a raffronto con quanto sappiamo da tempo riguardo alla velocità di accrescimento di un organismo. Infatti le cellule dei tessuti di un embrione si moltiplicano velocemente soltanto nei primi periodi dello sviluppo; col progredire dell'accrescimento, il ritmo delle divisioni mitotiche rallenta progressivamente e si arresta al termine dell'accrescimento del soma (a prescindere dai tessuti nei quali si ha usura di cellule). Dato che le cellule, sottratte all'influenza dell'organismo, possono invece accrescersi illimitatamente, viene ad essere implicitamente dimostrato che l'inibizione dell'accrescimento cellulare non dipende da condizioni insite nella cellula, ma da fattori estrinseci ad essa, i quali si manifestano nell'organismo, ma non quando le cellule sono sottratte all'influenza del tutto.

Esperienze di Carrel fanno pensare che l'inibizione dell'accrescimento, la quale conduce inevitabilmente l'organismo alla senescenza ed alla morte, dipenda da sostanze contenute negli umori circolanti. Si è dimostrato che l'estensione di una coltura di fibroblasti di uomo era del 150% più grande in presenza di siero di bambino di 14 mesi che in presenza di siero di uomo di 27 anni.

2. *Colture di cellule con caratteri specifici.*

a) Nelle colture ad accrescimento non controllato gli abbozzi di organi di embrioni molto precoci per lo più non trovano condizioni atte alla loro differenziazione; le cellule divengono migranti, si moltiplicano illimitatamente

Digitized by Google

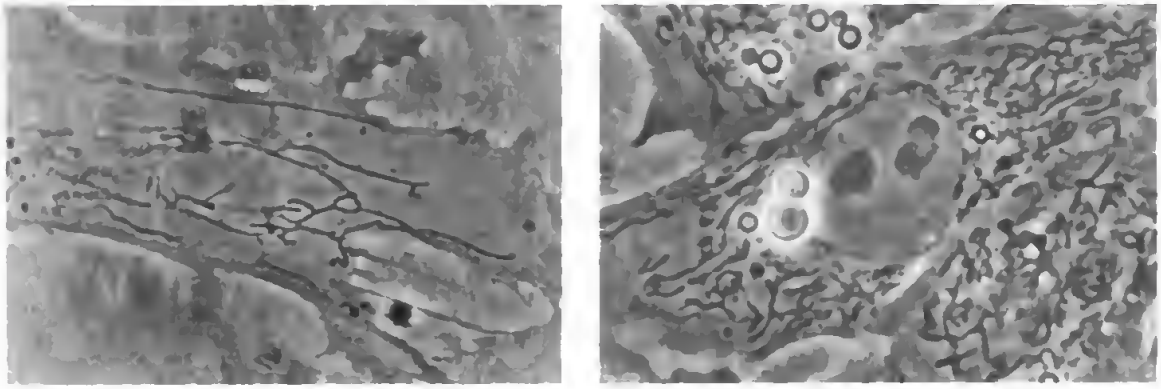


Fig. 8. Coltura di fegato di embrione di pollo di 5 giorni. Osservazione dalla coltura vivente, con contrasto di fase. *A sinistra*: cellula endoteliale, con mitocondri lunghissimi. *A destra*: cellula epatica migrata dall'espianto, espansa in superficie; i mitocondri sono, per la maggior parte, divenuti filamentosi; si nota qualche grossa goccia di grasso nel citoplasma. (*Da Barasa*).

e costituiscono colture a caratteri morfologici ed a proprietà analoghe a quelle di cui abbiamo parlato in precedenza.

Una delle poche eccezioni è rappresentata dall'abbozzo del cuore. Olivo ha dimostrato che se si espianta da un embrione di pollo, allo stadio di linea primitiva, l'abbozzo presuntivo del cuore, si può sviluppare *in vitro* una coltura di cellule pulsanti ritmicamente, aventi i caratteri strutturali degli elementi miocardici. Un risultato analogo fu ottenuto da Holtfreter da espianti di uova di anfibi allo stadio di morula e di gastrula.

b) L'espianto di organi di embrioni, nei quali la differenziazione è già avvenuta, ha dato risultati differenti a seconda della natura del tessuto e delle proprietà del terreno. Può accadere che le cellule mantengano per un periodo più o meno lungo i propri attributi. Ciò fu dimostrato in particolar modo per gli epiteli. Da espianti di tegumento, di epitelio irideo, di pancreas, di intestino, di fegato, etc. gli epiteli emigrano in forma di membrane, nelle quali le cellule conservano la propria forma. Anche in colture di elementi muscolari striati o lisci le cellule possono conservare *in vitro*, per qualche tempo, attributi morfologici e funzionali specifici; vi si distinguono le miofibrille che si contraggono ritmicamente per un lungo periodo di tempo. Olivo ha ottenuto da elementi di cuore, coltivati *in vitro*, ECG con caratteri identici a quelli che si derivano dal cuore. In questi elementi provenienti dal cuore non sono di norma evidenziabili miofibrille all'esame al microscopio ottico, ma la microscopia elettronica ha dimostrato nel loro citoplasma l'esistenza di miofilamenti e di miofibrille contrattili di dimensioni submicroscopiche.

Risultati non meno interessanti si sono avuti da espianti di organi nervosi. I neuroni non sono in grado di moltiplicarsi e di migrare. Essi rimangono ancorati all'espianto e non solo mantengono i caratteri specifici, ma vanno incontro ad un ulteriore accrescimento e a processi di differenziazione, che si svolgono in modo simile a quelli dell'organismo; dai pericari crescono neuriti che invadono il plasma.

I neuroni, se allevati in condizioni opportune, possono sopravvivere per lungo tempo; i loro pericari possono assumere dimensioni considerevoli, anche superiori a quelle che avrebbero raggiunto nell'organismo al termine dell'accrescimento (Meyer).

Acquisizioni nel campo della citologia e dell'istologia

Le colture di cellule in goccia pendente forniscono un materiale di elezione per gli studi di citologia e di istologia. La possibilità di esaminare la struttura di cellule viventi e di paragonare le immagini con quelle dei preparati fissati e colorati, come pure l'opportunità di poter seguire sotto il microscopio per lunghi periodi di tempo i mutamenti ai quali le cellule sono soggette nelle varie fasi della loro vita, offrono inestimabili vantaggi. Delle varie scoperte fatte nel campo della citologia e dell'istologia citeremo soltanto le più significative.

Con la cinematografia a contrasto di fase di cellule indifferenziate sono stati seguiti nei minimi particolari i mutamenti di forma e di sede dei mitocondri e di altri organelli inclusi nel citoplasma.

È stato visto che i mitocondri, i quali nelle cellule molto espanse in superficie hanno forma di lunghi filamenti (fig. 8, *a sinistra*), si spostano di continuo e spesso si frammentano. I frammenti sono suscettibili di accrescimento; essi possono ricongiungersi per le estremità tra loro oppure con altri mitocondri vicini (Chèvremont e Frédéric).

Da osservazioni antecedenti sembrava che singoli mitocondri si dissolvessero nello ialoplasma per ricostituirsi in un secondo tempo; ma ciò non è stato confermato da Barasa. Il movimento dei mitocondri è in parte passivo (essi sono cioè spostati dalle correnti dello ialoplasma), in parte è sicuramente attivo, in dipendenza forse di variazioni della tensione superficiale, ed è probabilmente l'espressione di processi metabolici.

Dopo che è stato dimostrato che i mitocondri sono la sede dei più importanti sistemi enzimatici della cellula, è evidente l'interesse di queste osservazioni.

Costante è l'esistenza nel citoplasma di quasi tutte le cellule di minuti granuli, i lipocondri (Ries), i quali presentano una forma di movimento diversa da quella dei mitocondri; sono cioè dotati di un continuo movimento oscillatorio molto vivace, che ha tutti i caratteri del movimento browniano. Col metodo istochimico di Baker fu dimostrato che i lipocondri sono costituiti prevalentemente di fosfolipidi. Non vi è alcun nesso genetico tra mitocondri e lipocondri. Questi ultimi incominciano a formarsi poco dopo che la cellula è migrata nel plasma, e forse in parte preesistevano già prima che la cellula incominciasse a migrare; il loro numero aumenta con l'età della coltura. I lipocondri d'altra parte differiscono per vari caratteri dalle gocce di gliceridi, le quali si formano in numero crescente con l'invecchiamento della coltura; esse hanno vario volume, ma sempre più rilevante di quello dei lipocondri, e sono pressoché immobili.

Ad interessanti risultati sono giunte le ricerche sul nucleo

Digitized by Google

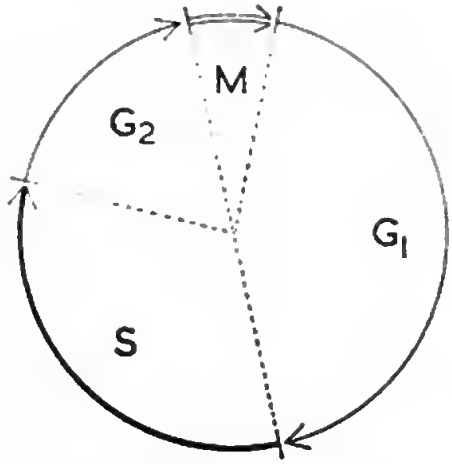


Fig. 9. Le varie fasi del ciclo cellulare. (*Da Trowell*).

e sulle strutture in esso evidenziabili nella cellula vivente. Si è osservato che durante l'intercinesi il nucleo può presentare mutamenti di forma ed effettuare spostamenti, trascinato dalle correnti che percorrono il citoplasma. Un fenomeno, di significato tuttora oscuro, che è stato di recente scoperto per mezzo della cinematografia, è la rotazione del nucleo nell'interno del citoplasma (Pomerat, Hintzsche).

Sono state studiate le caratteristiche morfologiche del nucleolo, un organulo nucleare molto ricco di RNA (ac. ribonucleico). Il nucleolo risulta di zone a rifrangenza molto diversa, il cui aspetto e la cui estensione si modificano abbastanza rapidamente (Filogamo). Con la cinematografia si è dimostrato che i nucleoli nella cellula vivente presentano lenti mutamenti di forma e di posizione.

Si è studiato in ogni particolare il processo di divisione

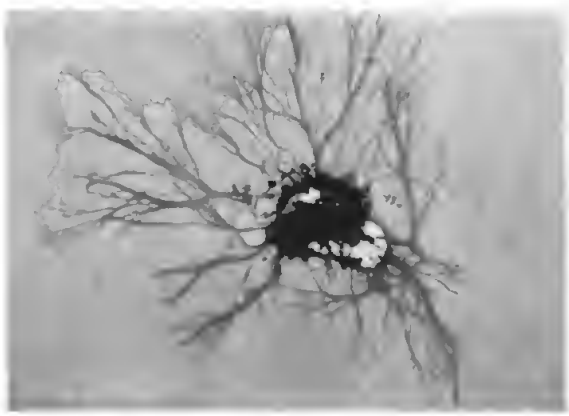


Fig. 10. Microfotografia di un piccolo espianto di tegmento del mesencefalo, prelevato da embrione di pollo al 4° giorno di incubazione. Coltura *in vitro* di 48 h. Dalla periferia dell'espianto irradiano nel plasma neuriti, per lo più raggruppati in fasci appiattiti, tra i quali si costituiscono plessi complicati. Impregnazione argentica. (*Da Godina*).

mitotica nelle sue varie fasi, e se ne è determinata la durata. Secondo determinazioni di Olivo, nei mioblasti di cuore di embrione di pollo, coltivati in goccia pendente, la durata media complessiva della mitosi è di 38 min. Con l'uso degli isotopi radioattivi è stato possibile determinare con precisione il periodo del ciclo cellulare nel quale si effettua la sintesi del DNA (ac. desossiribonucleico), sostanza alla quale è devoluta la trasmissione dei caratteri ereditari.

Se si aggiunge al terreno di coltura timidina marcata con ^{3}H o ^{14}C, questo composto è incorporato nel DNA di nuova formazione e la marcatura può essere riconosciuta con l'autoradiografia.

Per ricerche di questo genere si adoperano popolazioni omogenee di cellule (cloni), mantenute in condizioni di coltura standardizzate. La timidina marcata, aggiunta alle colture, viene lasciata in contatto con le cellule per un breve tempo (1/2 h o meno) e poi rimossa con lavaggi.

Il numero delle cellule marcate fornisce indicazioni precise sulla percentuale delle cellule che sintetizzano il DNA durante il periodo di contatto con la timidina. Si è scoperto con queste indagini un fatto di importanza fondamentale e cioè che il processo di sintesi che porta al raddoppiamento del DNA nucleare non si effettua, come precedentemente si supponeva, immediatamente prima della mitosi, ma ha luogo in un periodo ristretto dell'intercinesi, presso a poco a metà dell'intervallo che separa una mitosi dalla successiva.

Nell'interfase, alla quale vanno incontro le cellule figlie derivate da una mitosi, si distingue cioè dapprima un periodo di riposo che viene indicato con la sigla G_1; a questo segue la fase di sintesi del DNA (fase S) e poi un secondo periodo di riposo G_2; soltanto alla fine di G_2 la cellula entra in mitosi. Il ciclo completo è rappresentato nella fig. 9. Si suppone che in colture di linee pure il ciclo delle cellule sia abbastanza uniforme. Esponendo le cellule all'azione della timidina ^{3}H per periodi molto brevi e valutando il tempo che intercorre tra il momento dell'esposizione e l'inizio della mitosi successiva, si è potuta determinare con buona approssimazione la durata di ciascuna fase del ciclo cellulare.

È stato osservato che durante la profase e la metafase di cellule somatiche i mitocondri si assottigliano e si frammentano (Chèvremont e Frédéric); dopo la citodieresi, nelle due cellule figlie essi si allungano e si ispessiscono nuovamente, riprendendo in breve tempo l'aspetto che avevano nella cellula madre prima della mitosi.

Si è studiato e documentato con la cinematografia il rapido succedersi di processi di emissione e retrazione, da parte del citoplasma delle cellule in mitosi, di voluminose gemme ameboidi, di forma emisferica. Il fenomeno, che è quasi costante nelle cellule in coltura, assume proporzioni vistose durante l'anafase e la telofase, ma talora può iniziarsi già nella profase. L'emissione delle gemme ameboidi è stata attribuita a diminuzione temporanea della tensione superficiale in regioni circoscritte del citoplasma; ma il meccanismo di queste variazioni della tensione superficiale non è tuttora chiarito.

Risultati interessanti si sono ottenuti dallo studio di espianti di organi nervosi. Dopo la scoperta di Harrison dell'accrescimento di neuriti da neuroblasti coltivati *in vitro*, le colture di tessuto nervoso sono state oggetto di insistenti ricerche. Si è dimostrato che dall'espianto fibre nervose si irradiano in gran numero nel plasma (fig. 10). Durante l'accrescimento l'estremità distale del neurite è dotata di una particolare forma di ameboidismo; essa emette e retrae di continuo fini filamenti (fig. 11) e tenui membranelle. Le espansioni terminali delle fibre sono in

Digitized by Google

Fig. 11. Coltura di mesencefalo di embrione di pollo. Dall'espansione terminale di una fibra vivente in accrescimento si dipartono sottili filamenti ameboidi. Osservazione a fresco, in campo oscuro, a forte ingrandimento. (*Da Mossa*).

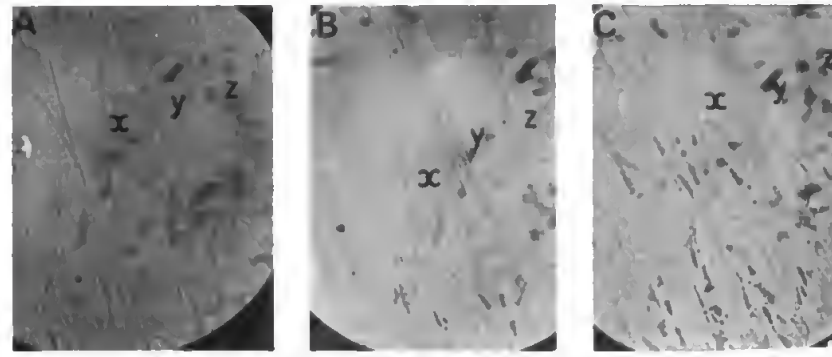


Fig. 12. Coltura di ganglio spinale di embrione di pollo. Microfotografia *in vivo* di una porzione limitata della zona di accrescimento: vi sono cresciuti numerosissimi sottili neuriti riuniti in fascetti. Tre sottili fasci (x, y, z) sono stati recisi con l'ago del micromanipolatore. *A*) 45 min dopo l'operazione, in x una sottile fibra è rigenerata ed ha già riunito i due monconi; in y e in z i due monconi rimangono separati. *B*) 3 h più tardi, in y un sottile fascetto ha riunito i due monconi; in z non vi è inizio di rigenerazione. *C*) 19 h più tardi, in y nuove fibre sono cresciute, cosicchè il ponte tra i due monconi si è ispessito. (*Da Levi e Meyer*).

continuo movimento ed il loro aspetto morfologico muta rapidamente; in esse sono manifesti fenomeni di pinocitosi, cioè assunzione di goccioline di liquido, che vengono inglobate dal neurite e dopo qualche tempo si dissolvono nel suo interno. Nelle cinematografie è stato visto che i neuriti in accrescimento sono percorsi da un flusso di materiali fluidi, che procedono a vicenda in direzione distale o a ritroso verso il pericario. Questo flusso è stato interpretato come l'espressione morfologica degli spostamenti che le sostanze fornite dal pericario e quelle assunte per pinocitosi a livello dell'estremità terminale effettuano lungo la fibra; presumibilmente, queste sostanze vengono utilizzate per l'accrescimento in lunghezza ed in spessore del neurite (Godina).

Inoltre si è dimostrato che le fibre nervose, cresciute *in vitro*, possono rigenerare, se recise. Il tratto distale della fibra tagliata, pur essendo separato dal centro trofico (pericario), sopravvive per qualche tempo; e, se la distanza che separa i due monconi del neurite tagliato non è troppo grande, si può avere la rigenerazione della fibra per prima intenzione (Levi; fig. 12). In colture a lungo termine le fibre nervose, cresciute *in vitro*, possono acquistare durante la seconda o terza settimana una guaina mielinica (Peterson e Murray, 1955), la quale si forma, come nell'organismo, per attività delle cellule di Schwann che circondano il neurite (fig. 13).

Anche le colture di muscolo striato sono state studiate a fondo. È stato visto che dall'estremità delle fibre muscolari dell'espianto, recise all'atto del prelievo, germogliano tozze gemme polinucleate, cilindriche o a forma di nastri, le quali si affacciano lungo il bordo del frammento espiantato e crescono rapidamente in lunghezza irradiandosi nel plasma (fig. 14). Cellule mononucleate della zona di migrazione confluiscono nella gemma, fondendosi con questa; in tal modo la gemma si arricchisce di nuovi nuclei. Nel citoplasma delle gemme muscolari, che crescono *in vitro*, si differenziano miofibrille, le quali presentano talora una evidente striatura. Alcune gemme muscolari presentano lente contrazioni.

È già stato accennato al fatto che le cellule di quasi tutti i tessuti (con eccezione dei neuroni) divengono ameboidi per effetto della coltivazione *in vitro*. L'ameboidismo delle cellule dei vari tessuti si presenta con caratteri molto diversi. In gran parte queste differenze dipendono da proprietà insite nel protoplasma dei vari tipi di cellule, proprietà delle quali ignoriamo la natura; ma in parte dipendono dalle proprietà del terreno di coltura. Nelle colture in goccia pendente le cellule tendono sempre a portarsi in direzione periferica; le ragioni di questa migrazione in direzione centrifuga rispetto all'espianto sono oscure e non è il caso di discutere in questa sede le varie interpretazioni date di questo fenomeno.

I fibrociti ed i mioblasti di cuore emettono prolungamenti piuttosto grossolani in varie direzioni; da questi si irradiano talora sottili filamenti, mentre altre volte le loro parti distali si espandono in tenui membranelle trasparenti. La forma delle cellule si modifica continuamente; durante il movimento singoli prolungamenti vengono retratti, mentre nuovi ne sorgono in altre regioni. Per lo più queste cellule migrano isolate; soltanto in singoli casi esse si pongono a reciproco contatto.

La migrazione degli epiteli avviene con modalità del tutto diverse. Da espianti di tegumento, di epitelio irideo, di pancreas, di fegato, gli epiteli migrano in forma di membrane, nelle quali le cellule conservano la propria forma; persiste in esse il carattere essenziale per gli epiteli dell'organismo, legato alla circostanza che le cellule rimangono a reciproco contatto. La migrazione delle membrane epiteliali avviene per una particolare forma di movimento collettivo, dipendente da attività protoplasmatica individuale delle cellule; ma quest'attività è di lieve entità, dimodochè le cellule rimangono a mutuo contatto (migrazione attiva degli epiteli, studiata da Peters e da Oppel molti anni or sono). La migrazione delle membrane epiteliali, che possono assumere estensione notevole, è associata a moltiplicazione delle cellule, la quale può anche essere molto vivace (ad es. nell'epitelio irideo). Verso la periferia delle membrane epiteliali le cellule di norma si espandono in superficie e singoli elementi possono isolarsi; ma per lo più queste cellule, separate dalla membrana, non sopravvivono a lungo; fa eccezione l'epitelio irideo. In quest'ultimo, il quale può facilmente essere coltivato in coltura pura per anni (Fischer) conservando i caratteri specifici, singole cellule si separano dalla parte periferica della membrana epiteliale e si moltiplicano.

Mutamenti appariscenti si producono nelle cellule epatiche per effetto dell'espansione in superficie. In embrioni di pollo dal 4° al 12° giorno di incubazione, le cellule hanno la ben nota forma di poliedri, i mitocondri hanno l'aspetto di bastoncini corti e tozzi e di granuli. Lungo il

Digitized by Google

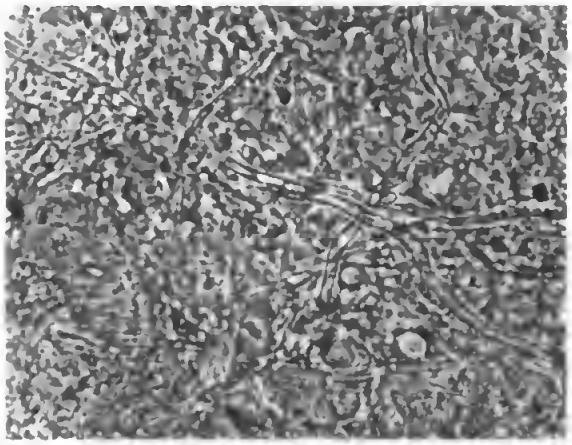


Fig. 13. Fibre mieliniche di calibro differente in una coltura vivente di cervelletto di ratto neonato; 143 giorni *in vitro*. 700 ×. (*Da Bornstein e Murray*).

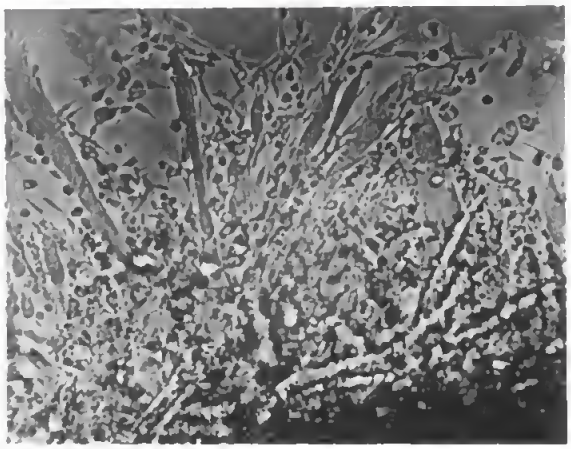


Fig. 14. Cottura di 48 h, in coagulo di plasma, di muscolo scheletrico di embrione di ratto. Numerose gemme muscolari nastriformi irradiano dall'espianto nel plasma. 115 ×. (*Da Parker*).

margine periferico delle membrane, che crescono *in vitro*, le cellule epatiche incominciano ad assumere forma differente; pur rimanendo a contatto, esse si espandono in superficie, il loro margine periferico diviene irregolare, i mitocondri divengono più lunghi e tortuosi (fig. 8, *a destra*).

Ricerche sperimentali su cellule in coltura

A differenza di quanto si potrebbe supporre, le cellule sottratte al loro ambiente naturale e coltivate in mezzo artificiale sono molto resistenti alle azioni esteriori abnormi. Variazioni nella pressione osmotica sono compatibili con la loro sopravvivenza ed anche con l'accrescimento. In un mezzo ipotonico (a pressione osmotica corrispondente a quella di una soluzione 0,45% di NaCl) una coltura continua a crescere; parimenti in soluzioni ipertoniche, a pressione osmotica corrispondente a quella di una soluzione 1,2-1,5% di NaCl (Lewis).

Da una lunga esperienza risulta che i limiti di temperatura compatibili con la sopravvivenza delle cellule in coltura sono molto estesi. Ad es., colture incubate per 24 h a 38 °C e successivamente conservate per un lungo periodo a temperatura ambiente (fino a 2 mesi, Fischer) sopravvivono e possono essere trapiantate indefinitamente. D'altro lato le colture tollerano un soggiorno anche protratto a temperature di 42-44 °C; soltanto il soggiorno a temperature superiori a 46 °C per circa un'ora e mezza uccide le cellule. L'influenza delle basse temperature è stata molto studiata (Fischer, Bucciante). Per effetto del soggiorno a temperature inferiori a quelle normali di incubazione, tanto la cinesi che l'intercinesi sono rallentate in misura proporzionale alla temperatura (Bucciante); al di sotto di 17 °C le mitosi si arrestano; ma se una coltura, conservata a lungo ad una temperatura non inferiore a 5 °C, viene reincubata a 38 °C, il suo accrescimento riprende. Invece il soggiorno a temperatura compresa tra 5 e 0 °C danneggia molte cellule in maniera irreversibile. Dopo 2-3 giorni quasi tutte le cellule della zona di migrazione muoiono (Godina e Barasa).

Le cellule resistono anche al congelamento a temperature molto basse, quali quelle che si raggiungono con l'uso del ghiaccio secco (—79 °C) o dell'azoto liquido (—196 °C), purché il raffreddamento avvenga secondo determinate norme (v. sotto: *conservazione delle cellule alle basse temperature*).

Péterfi ed Olivo, Chambers e Fell hanno studiato, sotto il controllo del microscopio, le conseguenze della puntura di regioni circoscritte di una cellula, eseguita con la guida di uno strumento molto preciso (micromanipolatore). Si è dimostrato che la puntura del nucleo provoca distruzione di tutta la cellula, mentre lesioni circoscritte del citoplasma determinano alterazioni, che scompaiono dopo pochi minuti.

L'influenza delle radiazioni sulle cellule in coltura è stata oggetto di numerosi studi, che hanno portato ad interessanti acquisizioni nel campo della radiobiologia. I vari tipi di radiazioni ionizzanti (raggi X, raggi γ, particelle α, particelle β [elettroni], protoni, neutroni) hanno effetti qualitativamente analoghi sulle cellule; la loro azione differisce dal punto di vista quantitativo, in base all'entità del danno biologico prodotto. Occorre premettere inoltre che nessuna delle alterazioni provocate è specifica; effetti simili vengono indotti anche da altri tipi di radiazioni, quale quella U.V., come pure da certe sostanze chimiche (veleni radiomimetici). I risultati più interessanti dal punto di vista biologico sono indubbiamente quelli che si ottengono con dosi basse di radiazioni X o γ; dosi elevate provocano la morte immediata o quasi delle cellule.

L'effetto più importante di piccole dosi di radiazioni su colture di cellule indifferenziate, in attiva proliferazione, è un temporaneo arresto dell'accrescimento.

Le cellule che sono già in mitosi al momento dell'irradiazione completano di norma il processo di divisione, ma nuove cellule non lo iniziano. Dopo breve tempo la percentuale delle mitosi cade a livelli molto bassi. In colture di fibroblasti già una dose di 50 r produce una depressione delle mitosi del 50%, mentre con dosi di 300 r la depressione è quasi totale (Lasnitzki e Lea). È stato sperimentalmente dimostrato che l'inibizione delle mitosi è determinata dal fatto che la radiazione blocca le cellule che si trovano nella fase G_2 del ciclo (v. sopra); queste cellule, pur avendo già attraversato la fase S (di sintesi) e quindi replicato il DNA, non sono più in grado di iniziare il processo di divisione. Però l'inibizione delle mitosi è temporanea: dopo tempi variabili da poche a 24 h, l'indice mitotico ritorna normale.

L'inibizione delle mitosi è tanto più prolungata, quanto più alta è stata la dose di irradiazione. Dopo dosi di 2000 r, le mitosi sono completamente abolite per ca. 24 h (Lasnitzki). Quando l'accrescimento riprende, la loro durata,

Digitized by Google

che di norma varia tra 30 e 40 min, è notevolmente prolungata. Il ritardo mitotico, che si protrae abbastanza a lungo (molte ore), riguarda particolarmente la metafase, la quale impiega più di 1 h per svolgersi.

È stato dimostrato inoltre che l'irradiazione produce frequenti anormalità cromosomiche. I cromosomi sono danneggiati durante l'intercinesi, ma le loro alterazioni si rendono manifeste soltanto nel corso della metafase e dell'anafase successive.

Talora i cromosomi si conglutinano, altre volte nell'anafase i cromatidi non effettuano una regolare ascensione polare, altre volte ancora singoli o vari cromosomi si rompono trasversalmente ed i frammenti si saldano irregolarmente, con conseguenti fatti di delezione, traslocazione o inversione del materiale. Ciò porta ad una irregolare distribuzione dei cromosomi nelle due cellule figlie.

Le alterazioni cromosomiche possono essere causa di mutazioni; in alcuni casi la loro gravità è tale da determinare la morte della cellula già durante la divisione; oppure, se la divisione riesce ad effettuarsi, le cellule figlie possono avere subito alterazioni genetiche tali da non poter sopravvivere. Questo è uno dei meccanismi più frequenti che porta alla morte delle cellule dopo dosi basse di radiazioni.

Un altro effetto delle radiazioni è la formazione di cellule giganti; singole cellule aumentano di grandezza in modo abnorme e spesso divengono polinucleate. I loro nuclei possono andare incontro a divisione, ma la citodieresi non si effettua; si formano cellule poliploidi. Spesso in queste cellule giganti le mitosi nucleari sono irregolari, i cromosomi si dividono, ma i cromatidi non riescono a separarsi. La formazione di cellule giganti non si ha di solito nelle colture primarie; si manifesta specialmente nelle linee cellulari stabilizzate *in vitro*.

La radiosensibilità delle cellule *in vitro* può essere modificata con l'aggiunta al terreno di particolari sostanze chimiche. Alcune di queste hanno azione radioprotettiva (cisteina, cisteamina, glutatione), altre sono radiosensibilizzanti (actinomicina D, ossigeno). Era stato supposto in passato che la sensibilità alle radiazioni delle cellule *in vitro* fosse minore che *in vivo*; ma ciò non è stato confermato da ricerche recenti. Sono state condotte ricerche dirette a stabilire se le cellule maligne siano più sensibili all'irradiazione delle normali. I risultati sono stati contraddittori, ma dai lavori più recenti emerge che, se differenze esistono, queste sono lievi e di dubbio significato; la sensibilità delle cellule normali e di quelle tumorali maligne sembra essere pressochè la stessa. L'importanza di queste ricerche non può sfuggire, dato l'impiego della radioterapia nella cura dei tumori.

In epoca recente sono stati escogitati metodi molto precisi che consentono l'irradiazione di una parte soltanto di una cellula vivente, quale il nucleo, il nucleolo, i cromosomi mitotici o il fuso centrale (Bloom, Zirkle e Kretz). Condizione importante in queste esperienze è quella di disporre di cellule in monostrato, molto espanse in superficie. Regioni molto circoscritte di cellule di miocardio di tritone in mitosi sono state irradiate con un microraggio di protoni del diametro di 2,5-3 μ o anche con microraggi U.V. di 7 μ di diametro. Se viene irradiata la convessità dell'ansa di un cromosoma, la quale corrisponde al centromero (fig. 15, a, b), il cromosoma non può più compiere movimenti orientati durante la metacinesi e si conglutina in una massa informe (fig. 15, *c*). L'irradiazione di un altro punto qualsiasi del cromosoma è, invece, senza conseguenze: la mitosi procede normalmente, la separazione dei cromatidi avviene egualmente. Se il cromosoma leso dall'irradiazione risiede all'estremità della placca equatoriale, si forma una cerniera, nella quale il cromosoma irradiato fa da perno (fig. 15, *c*, *d*), ed è impedita la citodieresi (fig. 15, *e*, *f*). Irradiazioni circoscritte del fuso, oppure di parti del citoplasma, con microraggi di protoni di 3,5 μ di diametro non producono anormalità visibili; ciò vale anche per irradiazioni 10.000 volte più intense di quelle che determinano irrigidimento o conglutinazione dei cromosomi. Invece dosi moderate di irradiazioni U.V. distruggono completamente il fuso; allora i cromosomi perdono la capacità di orientamento. L'irradiazione del nucleolo con un microfascio di raggi U.V. del diametro di 3 μ

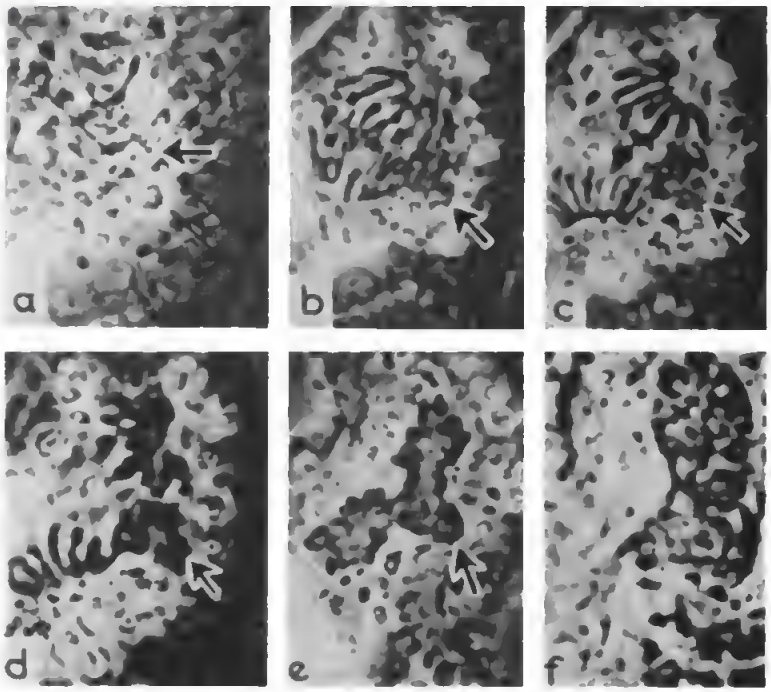


Fig. 15. Coltura di miocardio di tritone. Effetto dell'irradiazione dei singoli cromosomi di una cellula. *a*) *Metafase*: cromosomi irradiati nella zona segnata da una linea sottile e da una freccia. *b*) *Anafase*: i cromosomi irradiati sono divenuti granulari (regione corrispondente alla freccia). *c*) I cromosomi irradiati si sono conglutinati in una massa a forma irregolare (freccia); mentre tutti gli altri cromatidi si discostano, la massa dei cromosomi irradiati costituisce un perno sul quale ruotano i due gruppi di cromatidi, formando un angolo di 60°. *d*) Le due placche formano un angolo di 130°. *e*, *f*) Ricostruzione della struttura del nucleo in riposo e strozzamento equatoriale del citoplasma. (*Da Bloom, Zirkle e Kretz*).

Digitized by Google

inibisce la mitosi. È stata anche effettuata l'irradiazione di uno solo dei due gruppi di cromosomi, che si separano all'anafase; il gruppo irradiato non è più in grado di ricostruire un nucleo durante la telofase, mentre il gruppo non irradiato forma un nucleo normale. Con queste ricerche viene in complesso meglio documentato quanto era stato dimostrato per altra via, e cioè che i cromosomi (ed in particolare la regione del centromero) sono più sensibili alle radiazioni di tutto il rimanente della cellula.

Colture di linfociti in presenza di fitoemagglutinina (PHA)

In passato si riteneva che dei leucociti del sangue soltanto i monociti fossero in grado di sopravvivere nelle comuni condizioni di coltura. Unanimemente era ammesso che i granulociti ed i linfociti morissero in breve tempo (dopo poche ore o tutt'al più dopo qualche giorno di vita *in vitro*). Ma recentemente si è dimostrato che se al terreno di coltura viene aggiunta fitoemagglutinina (PHA), una mucoproteina che si ricava dai fagioli (Rigas e Osgood, 1955), i linfociti non soltanto sopravvivono, ma una buona parte di essi si trasforma in grandi cellule, i cosiddetti blasti, capaci di moltiplicarsi per mitosi. Questa scoperta ha dato l'avvio ad una serie di ricerche che hanno portato ad interessanti risultati nel campo della patologia e dell'immunologia.

La preparazione delle colture è relativamente semplice (v. sotto: *tecnica e applicazioni*).

I blasti, che originano dai linfociti per un processo di sdifferenziazione, sono grandi cellule, di aspetto immaturo, con citoplasma basofilo e nucleo provvisto di voluminosi nucleoli. È stato documentato con tecniche appropriate che durante la trasformazione blastica le cellule sintetizzano RNA e ad un certo momento raddoppiano il DNA, preparandosi alla mitosi.

Le mitosi s'iniziano soltanto nel corso del 3° giorno di coltura. Durante il 4° e 5° giorno ca. il 40% delle cellule totali entra in divisione (Carstairs, 1961). Però non tutti i linfociti della coltura reagiscono alla stimolazione con la PHA. Da prove specifiche è risultato che i linfociti periferici umani di individui sani danno nelle colture una percentuale media di cellule in trasformazione blastica di ca. il 78% (Astaldi e Giraudo).

Il meccanismo d'azione della PHA non è noto. Il lungo intervallo di tempo richiesto perchè i blasti entrino in mitosi avvalora l'ipotesi che la PHA non stimoli direttamente le mitosi, ma determini i processi di sdifferenziazione e di ipertrofia dei linfociti, che riacquistano per tale via la capacità di moltiplicarsi, tipica delle cellule indifferenziate.

Fig. 16. Coltura primaria di rene di scimmia; piastra metafasica. Trattamento con colchicina, colorazione con orceina acetica. 1800 ×. (*Da Parker*).

Un effetto di «attivazione» dei linfociti analogo a quello ottenuto con la PHA è stato osservato, ad es., con la tubercolina sui linfociti di persone che reagiscono positivamente, appunto, alla tubercolina, e analogamente nei linfociti di persone immunizzate contro il tetano, la difterite, il tifo, il paratifo, la poliomielite, il vaiolo, se coltivati in presenza dell'antigene corrispondente. È stato dimostrato che i linfociti, i quali stimolati *in vitro* con antigene evolvono verso forme blastiche, proliferanti, producono nel loro citoplasma gli anticorpi specifici corrispondenti (Elves, Roath, Taylor e Israëls, 1963); i linfociti che non reagiscono sono considerati immunologicamente non attivi.

È stato accertato che in varie malattie, caratterizzate da meccanismi immunitari difettosi (leucemia linfocitica cronica, malattia di Hodgkin, sarcoidosi, atassia-telangettasia, agenesia del timo, agammaglobulinemia di Swiss, sindrome di Sjögren), la percentuale dei linfociti che nelle colture risponde all'azione stimolante della PHA è molto ridotta (Astaldi e coll.). Da tutto ciò si è dedotto che la risposta dei linfociti *in vitro* rispecchia le condizioni immunologiche del donatore e, nei casi dubbi di malattie immunoproliferative, può fornire utili indicazioni per la diagnosi. È questo uno dei campi in cui il metodo delle colture ha offerto un utile contributo alla medicina pratica.

Le colture di linfociti con PHA, oltre che nel campo della patologia, si sono rivelate molto utili anche per le ricerche di citogenetica. Esse presentano vari vantaggi rispetto alle colture di materiale bioptico (pelle, midollo osseo) che venivano precedentemente impiegate, sia per la maggior facilità del prelievo del materiale, sia per il grande numero di mitosi che si possono ottenere dalle cellule blastiche ad alta attività moltiplicativa. Nelle colture che vengono impiegate per indagini di citogenetica si sfrutta l'effetto statmocinetico della colchicina, sostanza che, aggiunta in piccole quantità al terreno, blocca le mitosi in prometafase. Mediante una tecnica molto semplice, che consiste nel far rigonfiare le cellule in mezzi ipotonici, si ottengono da queste mitosi ottime preparazioni citologiche dei cromosomi (fig. 16), che vengono colorati con il metodo di Giemsa oppure con l'orceina acetica. Lo studio delle mappe cromosomiche ha consentito di stabilire con sicurezza che il cariotipo umano non è di 48 cromosomi come unanimemente si era ritenuto, bensì di 46, con cromosomi sessuali XX nella femmina e XY nel maschio (Tjio e Levan). Nello stesso modo è stato definito con precisione il cariotipo di molte specie animali. (v. sotto: *applicazioni*; v. anche: CARIOTIPO).

Colture di cellule neoplastiche

Molte linee cellulari di tumori di animali e di uomo sono state coltivate *in vitro* con successo e si è dimostrato un fatto di grande interesse: che le cellule coltivate *in vitro*, anche dopo un periodo lunghissimo, di anni, conservano le proprietà maligne. Già molti anni or sono Fischer coltivò per 3 anni e mezzo una linea del sarcoma di Rous del pollo e per 12 anni una linea dell'adenocarcinoma di Ehrlich del topo. Se una coltura era innestata su un animale recettivo, produceva un tumore.

In epoca più recente gli studi sulle colture di cellule neoplastiche sono divenuti numerosissimi: tra tutti emergono per la loro importanza quelli di Gey e coll. effettuati a Baltimora e quelli di Earle e coll. eseguiti a Bethesda. Questi ultimi AA. hanno studiato i caratteri di due cloni

Digitized by Google

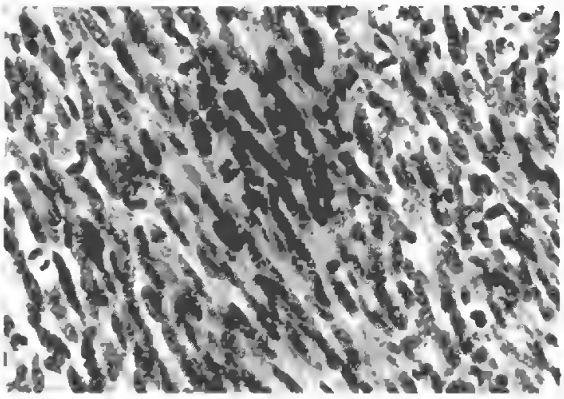


Fig. 17. *A sinistra*: cellule di un ceppo di fibroblasti, divenuto sarcomatoso *in vitro* mediante trattamento prolungato con 20-metilcolantrene. Coltura in plasma, fotografata 9 giorni dopo la subcoltura. Si nota l'assenza di coesione tra i margini delle cellule, che sono orientate radialmente. Alla periferia della coltura le cellule singole sono più espanse in superficie. *A destra*: sezione istologica di tumore prodotto in un topo con l'innesto di una coltura cancerizzata *in vitro* con il metilcolantrene. Da questo tumore si è ottenuto un ceppo di cellule *in vitro* (« coltura di recupero »). 400 ×. (*Da Earle, Schilling e Shelton*).

ottenuti in coltura da un'unica cellula neoplastica del tessuto sottocutaneo di topo. Dei due cloni, l'uno, innestato in topi, produceva sarcomi nel 97% degli animali; invece con le colture dell'altro clone si otteneva la comparsa di sarcomi soltanto nell'1% dei topi. Se però le colture del secondo clone erano innestate nei topi di un determinato ceppo, irradiati con raggi X prima dell'innesto, nel 44% dei casi si sviluppavano sarcomi nel punto di inoculazione. Questo fatto fece pensare che molte colture fossero in grado di produrre sarcomi, ma che non avessero la possibilità di crescere nell'ospite; l'accrescimento si sarebbe verificato soltanto nel caso che la resistenza dei tessuti dell'ospite fosse stata ridotta con l'irradiazione (Sanford, Likely ed Earle).

Non meno importanti sono le esperienze di cancerizzazione *in vitro* di cellule normali, realizzate con sostanze cancerogene (catrame, ac. arsenico, 1,2,5,6-dibenzantracene, 20-metilcolantrene), oppure con irradiazione con raggi X.

Lewis studiò le cellule maligne di vari tumori del topo prodotti con dibenzantracene. Ad intervalli di tempo frammenti dei tumori, che erano trapiantati in serie nei topi, venivano espiantati *in vitro* ed esaminati in coltura: le cellule maligne mantenevano le caratteristiche essenziali, nonostante molti passaggi attraverso il topo. A risultati analoghi giunsero Earle e coll., i quali usarono colture di fibroblasti di tessuto sottocutaneo di topo in presenza di 20-metilcolantrene per un lungo periodo di tempo: le cellule si trasformarono in elementi neoplastici (fig. 17, *a sinistra*) i quali, innestati in topi, produssero sarcomi (fig. 17, *a destra*). Le colture di questi tumori (colture di recupero) erano costituite da cellule con caratteri molto simili a quelli delle colture originarie. Sembra pertanto di poter concludere che le proprietà maligne delle cellule tumorali sono un carattere permanente, insito nella cellula, che si mantiene attraverso successivi passaggi in coltura o nell'organismo.

Si è molto discusso se le cellule neoplastiche abbiano *in vitro* caratteri citologici propri, differenti da quelli delle cellule normali. Oggi vi è accordo unanime nell'ammettere che la cellula neoplastica non presenta alcun carattere morfologico specifico che consenta di distinguerla con sicurezza dalle cellule normali. Fibroblasti sarcomatosi rassomigliano a fibroblasti normali; cellule cancerose crescono formando lamine che rassomigliano agli epiteli normali. Anche lo studio al microscopio elettronico non ha rivelato nella cellula neoplastica l'esistenza di alcuna struttura submicroscopica che non si rinvenga negli elementi normali. Si è dimostrato che l'energia residua ed il ritmo di proliferazione di fibroblasti normali e di fibroblasti sarcomatosi sono molto simili; anche la velocità di migrazione e la durata di sopravvivenza degli uni e degli altri sono risultate spesso identiche. Alcuni AA. hanno sottolineato il fatto che le cellule neoplastiche di certi tumori hanno una durata di vita molto limitata sia *in vivo*, sia *in vitro*; in tali casi le perdite sono compensate da divisioni mitotiche molto attive delle cellule nuove; questa però è una caratteristica di certi tumori, non di altri. Anche l'affermazione che le cellule tumorali maligne coltivate *in vitro* sono caratterizzate da mitosi atipiche è valida soltanto per certi tumori, ma non è regola generale.

Si è discusso a lungo se certe proprietà biologiche che le cellule neoplastiche presentano *in vitro* (ad es., proprietà glicolitiche e proteolitiche) siano veramente specifiche. Certamente le stesse proprietà esistono, sebbene meno pronunziate, anche nelle cellule normali. Inoltre esse non sono comuni a tutte le cellule tumorali, ma sono proprie di alcune di esse.

Molto importanti sono recenti studi che dimostrano in cellule normali ed in cellule neoplastiche differenze nelle proprietà di membrana. I fibroblasti normali presentano *in vitro* un accrescimento ordinato e controllato: quando nella coltura si è costituito un monostrato confluente, l'accrescimento si arresta; il meccanismo di questo controllo dell'accrescimento non è noto. Le cellule tumorali « trasformate » da virus oncogeni (v.) invece continuano ad accrescersi in maniera disordinata ed incontrollata, senza limiti; esse sembrano aver perduto quella proprietà, chiamata inibizione da contatto (Abercrombie, 1962), la quale impedisce alle cellule normali di crescere sovrapponendosi l'una all'altra. L'accrescimento incontrollato delle cellule tumorali sembra correlato con modificazioni submicroscopiche degli strati che costituiscono la membrana cellulare, per cui certe proprietà della membrana stessa vengono ad essere modificate. Con quanto sopra s'accordano anche recenti dati su un diverso comportamento delle cellule tumorali maligne di fronte ai test immunologici: alla superficie della loro membrana si è messa in evidenza la presenza di antigeni, che nelle cellule normali mancano o sono mascherati; inoltre in ciascun clone

Digitized by Google

tumorale si è dimostrata l'esistenza di antigeni specifici. Le colture di cellule trovano oggi utile impiego in campo oncologico nella diagnosi differenziale di certi tumori, particolarmente di quelli di origine neurale e mesoblastica. Le cellule neoplastiche in coltura si liberano facilmente dalla massa compatta del tumore e possono essere esaminate a fondo nei loro caratteri morfologici e citologici, consentendo diagnosi sulla natura della neoplasia più attendibili e talora anche più rapide di quelle che si ottengono con il solito metodo delle sezioni microscopiche. In condizioni favorevoli la diagnosi può essere fatta in 24 h.

Un altro campo in cui le colture di cellule ottenute da tumori umani hanno trovato applicazione pratica riguarda lo studio della sensibilità dei tumori stessi a vari farmaci antitumorali (v. anche sotto: *applicazioni*).

Infine colture di cellule normali sono state impiegate con successo in ricerche sulle proprietà tumorigene di svariati prodotti chimici, che vengono utilizzati nei settori più diversi.

Ibridazione di cellule somatiche

Nell'organismo le cellule dei tessuti, pur essendo spesso in intimo contatto, mantengono la propria individualità morfologica e funzionale; a questa regola fondamentale è improntata l'organizzazione degli organi del corpo dei metazoi. Fusione di cellule con formazione di elementi polinucleati si manifesta, in condizioni normali, soltanto in casi singoli del tutto particolari, come nell'istogenesi della fibra muscolare striata. Invece in condizioni patologiche la formazione di cellule polinucleate non è un evento raro; ne sono un esempio tipico le cellule giganti di Langhans dei focolai tubercolari.

Fin dalle prime ricerche sulle colture Lewis (1927) ed altri ricercatori segnalarono in qualche caso la fusione occasionale di cellule con formazione di grandi elementi a più nuclei; ma il fenomeno, ritenuto del tutto eccezionale, non destò all'epoca particolare attenzione.

Un fatto di grande importanza biologica e del tutto inatteso fu scoperto nel 1960 da Barski e coll. Coltivando, associate nella stessa coltura, due linee cellulari tumorali di topo (cellule della linea N1, altamente cancerose, e cellule della linea N2, debolmente cancerose), che differivano per il cariotipo, la morfologia e le proprietà invasive, questi AA. osservarono la fusione spontanea di cellule dei due tipi, con formazione di elementi ibridi. Con indagini cariologiche venne dimostrato che questi ibridi, indicati con il nome di cellule M, avevano un cariotipo misto, che corrispondeva alla somma quasi esatta dei due corredi cromosomici delle cellule parentali originarie. Anche i caratteri fenotipici delle cellule ibride erano misti, cioè assommavano aspetti dell'una e dell'altra cellula parentale, pur con qualche prevalenza degli uni sugli altri.

Il fatto particolarmente interessante era che le cellule ibride, le quali erano perfettamente vitali e conservavano le proprietà maligne, si moltiplicavano per mitosi; le cellule figlie che ne derivavano mantenevano le caratteristiche ibride. Con particolari accorgimenti si sono potuti isolare, o direttamente dalle colture o dopo inoculazione di queste in topi, ceppi clonali di cellule ibride. Questi cloni hanno mantenuto quasi stabili per vari anni sia il cariotipo misto, sia i caratteri fenotipici delle cellule ibride, nonostante sia stata notata sin dai primi passaggi la tendenza alla perdita di un certo numero di cromosomi. I risultati di queste prime esperienze di ibridazione di cellule somatiche sono stati confermati da Ephrussi e coll. sulle stesse linee cellulari ed in seguito le ricerche sono state estese con successo ad altre combinazioni di cellule di topo. In qualche caso si sono ottenuti ibridi per fusione di cellule diverse, di cui uno dei *partners* era una cellula normale, diploide (Scaletta e Ephrussi, 1965).

La fusione citoplasmatica delle cellule con formazione di sincizi polinucleati (policari) — che è il primo passo necessario per ottenere la fusione nucleare e l'ibridazione — è efficacemente promossa dall'azione di molti virus, tra i quali i mixovirus, gli herpesvirus, i virus vaiolosi. I meccanismi attraverso i quali il virus provoca modificazioni della membrana cellulare, in modo da indurre la fusione citoplasmatica delle cellule, sono sconosciuti. L'impiego *in vitro* di virus, per lo più inattivati con irradiazione U.V., ha consentito di ottenere rapide fusioni cellulari, favorendo enormemente gli studi sull'ibridazione. Anche l'introduzione della tecnica di Littlefield (1964) si è rivelata molto utile.

Questa tecnica consiste nell'impiego di cellule parentali, metabolicamente deficienti, e di particolari terreni selettivi nei quali le cellule parentali non sopravvivono, mentre le cellule ibride, le cui deficienze metaboliche vengono reciprocamente compensate, sono vitali e si moltiplicano, accumulandosi.

Un fatto nuovo, veramente sorprendente e del tutto imprevedibile, è stata la dimostrazione che, nelle colture, cellule ibride possono originare non soltanto per fusione di cellule della stessa specie, ma anche per fusione di cellule appartenenti a specie diverse (Harris e Watkins, 1965; Ephrussi e Weiss, 1965). Si sono ottenuti ibridi eterocari, perfettamente vitali, facendo fondere in colture di popolazioni miste cellule di topo e di ratto (Weiss e Ephrussi, 1966), cellule di *hamster* cinese e di *hamster* armeno (Jerganian e Nell, 1966), cellule di topo e di uomo (Weiss e Green, 1967), cellule di *homster* e di uomo (Behleradek e Barski, 1969), etc.

Harris e Watkins impiegano nelle loro ricerche il virus della parainfluenza di Sendai, inattivato con irradiazione U.V.; con questo virus è praticamente possibile ottenere la fusione citoplasmatica tra qualsiasi combinazione di cellule di mammiferi di specie diversa.

La dimostrazione obiettiva che i grandi nuclei degli ibridi eterocari derivano da fusione dei due genomi delle cellule parentali è derivata da esami cariologici per varie vie: 1) si è constatato che nelle figure mitotiche il numero dei cromosomi corrisponde molte volte alla somma abbastanza esatta dei cromosomi delle due cellule parentali; 2) è risultato in vari casi che, quando nel corredo cromosomico dell'una e dell'altra cellula parentale esistono cromosomi con particolari caratteri morfologici specifici, cromosomi con gli stessi marchi distintivi vengono ritrovati nel nucleo delle cellule ibride.

Molti ibridi eterocari, interspecie, mantenuti in colture a lungo termine, si sono dimostrati perfettamente vitali e si sono moltiplicati dando origine ad una progenie che ha mostrato una certa stabilità cromosomica, morfologica ed antigenica, la quale si è mantenuta senza grandi variazioni per molte generazioni. Invece altri ibridi eterocari hanno manifestato sin dalle prime generazioni una spiccata tendenza all'eliminazione di cromosomi.

Ad es., gli ibridi ottenuti da Weiss e Green tra fibroblasti umani diploidi e cellule aneuploidi di topo avevano conservato dopo 20 generazioni tutti i cromosomi di topo, ma soltanto pochi, da 3 a 12, cromosomi umani; questi ultimi in seguito potevano anche ridursi ad uno o due. Questa drastica eliminazione dei cromosomi umani sembra essere una regolare tendenza che manifestano gli ibridi uomo-topo.

È interessante a questo punto sottolineare che i meccanismi di repressione e di incompatibilità, che agiscono nell'organismo contro tutto ciò che è estraneo, non ope-

Digitized by Google

rano invece nelle colture e comunque non interferiscono con le attività delle cellule ibride, anche se l'ibridazione avviene tra cellule che appartengono a specie diverse, molto lontane, come uomo e topo.

Nella formazione delle cellule ibride il primo evento è sempre la fusione citoplasmatica delle cellule; ma perché il fenomeno dell'ibridazione si completi è necessaria la fusione dei nuclei delle cellule parentali. È stato osservato che questo può effettuarsi attraverso due meccanismi diversi: 1) per fusione diretta di due nuclei parentali interfasici (Harris e Watkins; Spurna e Hill); 2) attraverso fusione di mitosi sincrone dei nuclei parentali, con formazione di un unico fuso mitotico, intorno al quale si dispongono i cromosomi dei due nuclei, oppure di due fusi mitotici che finiscono per fondersi. Il secondo meccanismo sembra il più frequente. Il risultato nell'uno e nell'altro caso è comunque la formazione nelle cellule figlie di grandi nuclei ibridi, nei quali coesistono, entro ad una sola membrana nucleare, cromosomi derivati dall'una e dall'altra cellula parentale.

Occorre premettere che nelle colture sottoposte all'azione del virus non è raro che si costituiscano masse sinciziali derivate dalla fusione di molte cellule omologhe o eterologhe. I nuclei (talora molto numerosi) di queste masse sinciziali possono andare incontro, in parte o anche nella totalità, a mitosi sincrone, durante le quali si può avere fusione di varie figure mitotiche. Nelle colture di Harris e Watkins gli eteropolicari presentavano talora figure mitotiche ibride enormi, con un grandissimo numero di cromosomi; esse derivavano dalla fusione di mitosi sincrone di vari nuclei. Ma queste mitosi non davano origine ad una progenie vitale; la loro presenza era limitata ai primi giorni di coltura. Dopo una decina di giorni dall'avvenuta fusione delle cellule, le sole mitosi che permanevano erano quelle derivate dalla fusione di due soli nuclei. Evidentemente per mantenersi vitale ed in grado di moltiplicarsi perpetuando una progenie regolare, la cellula ibrida deve costituire un'unità coerente nella quale, oltre ad un'efficiente integrazione dei due genomi parentali, deve effettuarsi una regolare coordinazione e sincronizzazione dei meccanismi che regolano i processi di biosintesi essenziali.

Gli studi sull'ibridazione cellulare, da poco cominciati, aprono larghe prospettive per indagini in molti settori della biologia e della patologia. Le cellule ibride offrono un prezioso materiale sperimentale che consente di affrontare problemi diversi sulla genetica delle cellule dei vertebrati, incluso l'uomo, sui meccanismi che governano i processi di differenziazione cellulare, sui fattori determinanti la recettività cellulare specifica alle infezioni virali, sulla natura delle trasformazioni delle cellule tumorali maligne.

Per citare alcuni dei risultati finora raggiunti ricorderemo che gli ibridi eterocari, ottenuti da cellule di uomo e topo e caratterizzati da una rapida, drastica eliminazione di gran parte dei cromosomi umani, hanno permesso l'assegnazione di funzioni enzimatiche specifiche a geni situati nei cromosomi umani persistenti. Importanti acquisizioni si sono avute dagli studi sulla sensibilità delle cellule ibride alle infezioni virali, alle quali di norma è recettivo uno soltanto dei due *partners* cellulari. Gli ibridi eterocari uomo-*hamster* si sono rivelati sensibili al poliovirus, al quale le cellule di *hamster* da sole non sono recettive; invece le cellule ibride uomo-topo (il cui nucleo contiene soltanto pochi cromosomi umani) non sono sensibili a questo virus.

Non meno interessanti sono i risultati degli studi sulle proprietà maligne delle cellule tumorali. In vari casi l'incrocio tra cellule dotate di potere tumorigeno e altre che ne sono prive, realizzato con cellule di topo in associazioni omologhe (Barski e coll.; Scaletta e Ephrussi), ha portato alla produzione di cellule ibride maligne, le cui colture producevano tumori in un'alta percentuale dei topi inoculati. E lo stesso risultato si è ottenuto con ibridi di due stipiti cellulari di *hamster* cinese, l'uno dotato e l'altro privo di potere tumorigeno; oppure con ibridi di cellule di topo rese maligne da un virus oncogeno, fuse con cellule di topo non maligne.

Da queste ricerche si è tratta la conclusione che la malignità fosse un carattere dominante. Ma questa interpretazione è contraddetta da recenti ricerche di Harris e coll.: in colture miste di tre tumori ascite del topo, altamente maligni (Ehrlich, SEWA e MSWBS), e di fibroblasti di topo della linea A9, non tumorigeni, si sono ottenuti ibridi nei quali la malignità era soppressa. Però, se gli ibridi andavano incontro ad una perdita di cromosomi, le cellule riacquistavano i caratteri maligni.

Il problema è complesso ed i meccanismi che determinano la comparsa o la soppressione delle proprietà maligne nelle cellule ibride rimangono per ora oscuri. Ma le prospettive che queste ricerche lasciano intravedere sono affascinanti e non sembra eccessivo sperare che esse possano aprire nuove vie di indagine, feconde di risultati.

Colture ad accrescimento controllato o organotipico

Queste colture, per i metodi impiegati, ma più ancora per i fini che si possono raggiungere, differiscono dalle c. di t. in senso stretto; in queste i rapporti vicendevoli fra le cellule, almeno nella più gran parte dei casi, si perdono perchè sin dalle prime ore dell'allestimento della coltura le cellule incominciano a migrare, dimodoché la struttura dell'organo espiantato si modifica più o meno rapidamente, pur persistendo in molti tessuti i caratteri specifici delle cellule. Viceversa gli espianti di organi embrionali, nei quali ci si propone di ottenere un accrescimento controllato, debbono essere mantenuti in condizioni di ambiente tali per cui la migrazione delle cellule sia impedita, o per lo meno limitata, dimodoché l'abbozzo può continuare a svilupparsi come un tutto; esso conserva la struttura istologica normale e si accresce in modo non molto differente da quello che sarebbe avvenuto se avesse continuato a far parte dell'embrione, pur essendo sottratto all'azione delle sostanze circolanti nel sangue, in particolare modo a quella degli ormoni, nonché alle influenze del sistema nervoso e a quelle relative ai rapporti materiali con organi vicini. Il metodo delle colture di cellule concerne, dunque, il livello cellulare di organizzazione; il metodo delle colture organotipiche, il livello sopracellulare.

La tecnica delle colture organotipiche è alquanto diversa da quella delle colture di cellule. Il terreno deve essere sempre molto abbondante. Nel metodo di Strangeways e Fell, successivamente modificato da Fell e Robison, esso è costituito da un coagulo di plasma ed estratto di embrione, posto in un vetrino da orologio. L'espianto viene depositato alla superficie del coagulo. Il vetrino da orologio è racchiuso in una capsula Petri sul cui fondo è disposto uno strato di cotone bagnato con acqua distillata (fig. 18), per umidificare l'ambiente. La capsula Petri è incubata in termostato. Gli espianti possono essere trapiantati ad intervalli frequenti (ogni 2-3 giorni).

La posizione dell'espianto alla superficie del coagulo, a livello cioè dell'interfacie aria-terreno, favorisce l'ossigenazione della coltura ed evita la migrazione delle cellule. Gaillard impiega vetrini da orologio embriologici, simili a piccole saliere, il cui incavo è ricoperto con una lastra di vetro, saldata lungo i margini con paraffina (fig. 19). Il metodo del coagulo di plasma dà ottimi risultati e viene tuttora impiegato con successo in molti laboratori, specialmente per ricerche di morfogenesi. Molte varianti nella composizione del terreno nutritizio sono state in seguito adottate da vari ricercatori. Se si vuole ottenere un coagulo più morbido, il plasma può essere diluito in varie proporzioni con una soluzione salina bilanciata. L'estratto embrionale può essere sostituito con altri mezzi nu-

Digitized by Google

Fig. 18. Coltura su vetrino d'orologio, per l'accrescimento organotipico. Rappresentazione schematica in sezione. (*Da Fell*).

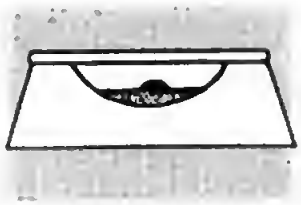


Fig. 19. Coltura per l'accrescimento organotipico, su vetrino da orologio embriologico, a forma di saliera. Rappresentazione schematica. (*Da Gaillard*).

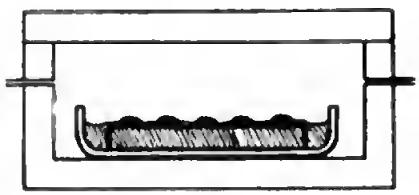


Fig. 20. Griglia di metallo fornita di piedini, sulla quale è disposto un foglio di carta da lenti o un tessuto di rayon o una lamina di agar. Gli abbozzi di organo da coltivare sono depositati sul supporto bagnato dal terreno. Fase gassosa controllata. (*Da Trowell*).

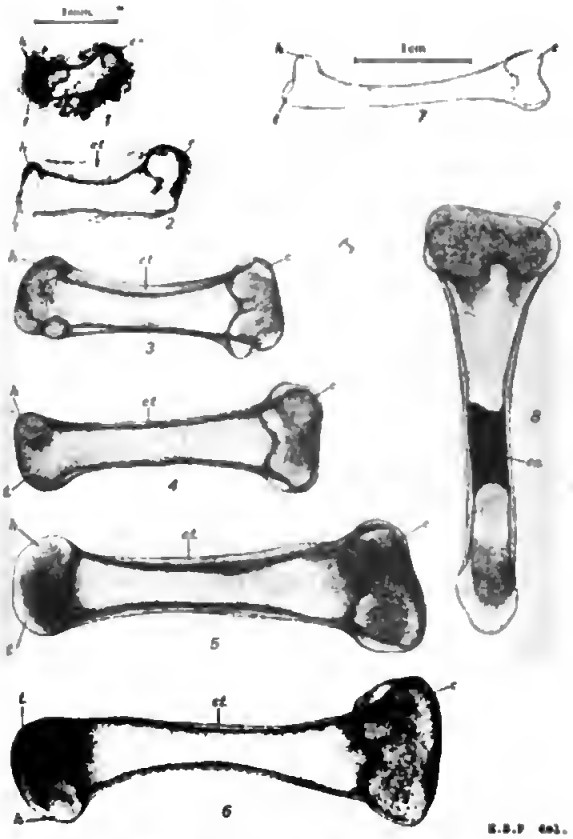


Fig. 21. Accrescimento di un femore di embrione di pollo, coltivato alla superficie di un coagulo di plasma omologo ed estratto embrionale. 1) Femore di 5 giorni e mezzo, all'atto dell'espianto; 2) dopo 3 giorni di coltura; 3) dopo 9 giorni; 4) dopo 15 giorni; 5) dopo 21 giorni; 6) dopo 27 giorni; 7) femore normale di un embrione di 21 giorni; 8) femore di embrione di pollo di 5 giorni e mezzo, dopo 27 giorni di coltura, colorato con il metodo al nitrato d'argento di von Kössa. e, condilo; h, testa; t, trocantere; ca., zona di calcificazione; e.t., tessuto connettivo. (*Da Fell e Robison*).

tritizi (estratto di cervello embrionale, Gaillard; estratto di cuore adulto, Moscona e Moscona; miscele di aminoacidi e vitamine, Wolff e Haffen). Il plasma può essere sostituito con gel di agar, oppure con miscele di siero e agar.

Sono state anche escogitate tecniche che consentono la coltivazione degli espianti in terreni fluidi a composizione chimica definita. Esse si prestano specialmente per ricerche che si propongono di studiare l'azione di sostanze particolari, quali vitamine, ormoni, etc. Gli abbozzi da coltivare sono collocati alla superficie di particolari materiali spugnosi inerti, imbevuti di terreno, o, meglio, sono deposti alla superficie di supporti, in maniera che siano bagnati soltanto da un sottile velo di terreno. Come supporti sono stati usati piccoli fogli di carta speciale da lenti (Chen) o tessuti di rayon, eventualmente trattati con silicone (Richter, Shaffer); essi galleggiano come zattere sul terreno, che li bagna; gli espianti sono deposti sulla superficie superiore del supporto. Risultati migliori e più facilmente controllabili sono stati ottenuti impiegando come supporti griglie di acciaio inossidabile o di titanio, fornite di piedini. Sulla griglia è posto un foglio di carta da lenti (o di tessuto di rayon, oppure una lamina di agar); le colture sono depositate sulla carta bagnata dal terreno (Trowell, fig. 20).

Sono state anche costruite camere di coltura chiuse, nelle quali può essere immessa una fase gassosa controllata (fig. 20) che viene rinnovata periodicamente. Per gli organi embrionali viene di solito usata con successo una fase gassosa di CO_2 5% in aria, per organi maturi CO_2 5% in atmosfera di ossigeno. Due condizioni limitano le possibilità del metodo: il volume degli espianti, che deve essere molto ridotto, e la durata del tempo di sopravvivenza *in vitro*, che è sempre limitata. Organi embrionali possono sopravvivere anche per più di 1 mese; poi diventano troppo grossi e si manifestano fenomeni di necrosi nella parte centrale dell'espianto.

Sono stati coltivati con successo abbozzi di ossa di arti, di denti, di gonadi, di varie ghiandole, l'abbozzo dell'organo della vista e dell'udito e molti altri organi embrionali quali mesonefro, metanefro, polmoni, fegato, intestino, milza, follicoli piliferi, certe articolazioni, etc.

Inizialmente questo metodo fu usato quasi esclusivamente per studi di morfogenesi. Già dalle prime ricerche di Strangeways e Fell risultò che abbozzi di organi embrionali isolati crescono e continuano a differenziarsi come nell'embrione integro; se differenze sussistono, queste sono lievi. Dalla vescicola acustica, coltivata con il metodo delle colture organotipiche, si è avuta ad es. differenziazione di vestibolo, coclea e canali semicircolari e, più tardi, formazione di una capsula cartilaginea intorno a questi organi. Un femore di embrione di pollo di 5 giorni e mezzo, allevato *in vitro* per 27 giorni, raggiunse una lunghezza tri-

Digitized by Google

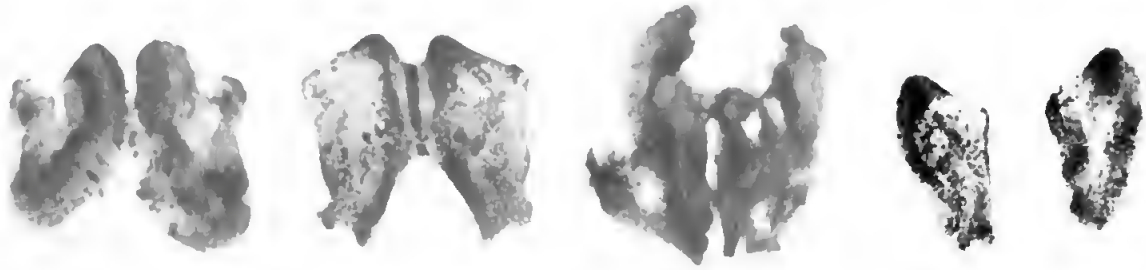


Fig. 22. Convergenza delle placche sternali per movimento attivo delle masse di blastoderma, che dai lati convergono verso la linea mediana. *A*) Rudimenti sternali pari, tuttora separati sulla linea mediana, di un embrione di pollo, espiantati all'8° giorno di incubazione, posti in coltura nella loro posizione normale, con i margini mediali rivolti l'uno verso l'altro. *B*) Dopo 48 h di coltura, i 2 frammenti, migrati verso la linea mediana, si sono fusi. *C*) Rudimenti sternali come sopra, collocati in coltura in posizione invertita, in modo che i margini laterali siano rivolti verso la linea mediana. *D*) Dopo 48 h di coltura, i due rudimenti si sono discostati. Osservazione dalle colture viventi. 16 ×. (*Da Fell*).

pla dell'originaria; presto vi si distinse il limite tra epifisi e diafisi e si differenziarono il periostio ed il midollo osseo (fig. 21).

In breve, si ottenne in tali casi un'organogenesi simile a quella che si osserva nell'embrione. Tuttavia, quando il frammento espiantato ha raggiunto un certo volume, le sue cellule non sono più in grado di assumere dal terreno il materiale nutritivo e di riversarvi i prodotti catabolici; cosicché in genere, dopo qualche tempo, l'accrescimento si arresta e l'abbozzo finisce col regredire.

Queste prime ricerche furono seguite da moltissime altre, delle quali sono qui citate soltanto alcune. Fell dimostrò infondata l'opinione, prevalente fra i morfologi, che lo sterno derivi dagli abbozzi delle coste

In espianti della parete del torace di embrioni di uccelli e di mammiferi, ad un periodo dello sviluppo in cui essa è ancora mesenchimale, prima che si siano abbozzati le coste e lo sterno, fu osservato che quest'ultimo si costituisce a spese di due strisce di blastema, provenienti dalla parete laterale del corpo, che migrano in direzione ventrale (fig. 22); il loro accrescimento procede come un'onda in direzione craniocaudale. Queste due strisce si uniscono sulla linea mediana (fig. 22, *A*, *B*) e soltanto allora esse sono raggiunte dalle coste, le quali, crescendo in direzione dorsoventrale, finiscono per saldarsi secondariamente allo sterno. Se le due masse di blastema sono collocate in coltura in posizione invertita, esse non si riuniscono sulla linea mediana, ma migrano in direzione laterale e si discostano (fig. 22, *C*, *D*).

Chen ha visto in espianti della parete toracica di embrioni di topo che lo sterno si sviluppa anche dopo demolizione del blastema della parete laterale del torace, destinata a formare le coste. Però la segmentazione dello sterno è connessa allo sviluppo delle coste; in assenza di queste, lo sterno rimane insegmentato.

Alescio (1968) ha studiato le interazioni tra epitelio e mesenchima che si manifestano durante lo sviluppo nell'abbozzo del polmone di topo. È risultato che il processo morfogenetico che nel territorio bronchiale si esprime con la ramificazione dell'albero epiteliale è indotto dal mesenchima circostante. Il mesenchima del territorio tracheale è invece privo di tali proprietà induttrici.

Se in un abbozzo di polmone embrionale, espiantato *in vitro*, un frammento di mesenchima bronchiale, prelevato a livello di una regione ove è in atto o è imminente la formazione di una nuova gemma epiteliale, viene innestato a contatto dell'epitelio tracheale, si ottiene la comparsa di una gemma tracheale anomala; ed il complesso di epitelio tracheale e di mesenchima bronchiale della gemma si accresce e si ramifica come un normale ramo bronchiale.

Et. Wolff e coll. hanno dimostrato che, espiantando gonadi maschili e femminili di embrioni di pollo all'inizio della differenziazione sessuale, esse si sviluppano normalmente. Se l'abbozzo delle gonadi viene prelevato dall'embrione in uno stadio più precoce, nella fase di indifferenza sessuale, il loro sviluppo procede ugualmente in modo quasi normale, ma esse rimangono sterili. Se le gonadi dei due sessi si fanno crescere in parabiosi, la gonade femminile determina femminilizzazione di quella maschile.

Con eleganti esperienze è stato dimostrato in maniera decisiva che i gonociti primari migrano da quella parte anteriore dell'area extraembrionale che viene indicata con il nome di *semiluna germinale* e raggiungono, attraverso i vasi, l'abbozzo della gonade, dove completano il loro sviluppo (Simon). Se si associano nella stessa coltura due blastodermi, di cui l'uno sia stato privato della semiluna germinale, le gonadi di ambedue gli embrioni contengono gonociti, purché tra l'uno e l'altro si siano costituite anastomosi vascolari; se ciò non è avvenuto, l'embrione privato della semiluna germinale rimane sterile. Parimenti, se si uniscono in parabiosi eteroplastica due embrioni, l'uno di pollo e l'altro di anatra, le gonadi dell'embrione al quale venne asportata la semiluna germinale vengono colonizzate dai gonociti dell'altro embrione.

Oltre che per ricerche di morfogenesi, le colture organotipiche sono state impiegate con successo nello studio di molti problemi di endocrinologia, di biochimica, di fisiologia, di farmacologia, di radiobiologia, di patologia. È stata studiata l'influenza esercitata dalle gonadi e dagli ormoni sessuali sull'apparato genitale e sugli organi sessuali secondari durante lo sviluppo embrionale dei due sessi. Delle numerose ricerche intraprese citeremo soltanto alcune più significative.

Price e Pannabecker (1950) coltivarono l'apparato genitale di embrioni di ratto di 15-18 giorni in associazione con ambedue i testicoli, o con un solo testicolo, o in assenza di testicoli, oppure in associazione con le ovaie o infine aggiungendo al terreno ormoni sessuali (propionato di testosterone o estradiolo). L'apparato genitale degli embrioni risultava dei due canali di Wolff, dei due canali di Müller e del seno urogenitale.

È utile ricordare che, nello sviluppo normale, il canale di Wolff è destinato a dare origine nel sesso maschile all'epididimo,

Digitized by Google

Fig. 23. Influenza della Vit. A sullo sviluppo delle ossa. *A sinistra*: radio di feto di topo alla fine della gestazione, coltivato per 9 giorni in terreno normale. *A destra*: radio dello stesso feto coltivato per 9 giorni in un terreno contenente un eccesso di Vit. A. Si noti la quasi completa scomparsa delle estremità cartilaginee, con il riassorbimento dell'osso diafisario. (*Da Fell*).

al condotto deferente con l'annessa vescichetta seminale ed al condotto eiaculatore; nella femmina invece va incontro ad atrofia e scompare per gran parte della sua lunghezza. I canali di Müller danno origine nel sesso femminile alle trombe uterine ed al canale uterovaginale, dal quale si sviluppano l'utero e la vagina; nel maschio regrediscono per la maggior parte della loro estensione. Il seno urogenitale è l'abbozzo comune della vescica urinaria, del canale uretrale e delle ghiandole annesse e, nella femmina, del vestibolo della vagina.

Si è dimostrato che, nelle colture in associazione con ambedue o con un solo testicolo, i canali di Wolff si mantengono come condotti continui e sviluppano abbozzi di vescichette seminali e di prostata; in assenza di testicoli o in associazione con ovaie, essi regrediscono rapidamente; la regressione viene evitata con l'aggiunta al terreno di propionato di testosterone. Risulta quindi che i testicoli embrionali secernono sostanze diffusibili, indispensabili al mantenimento dei canali di Wolff ed allo sviluppo delle ghiandole annesse. Questi risultati confermano quelli ottenuti da Raynaud e Frilly (1947-1950) e da altri su embrioni castrati.

Et. Wolff dimostrò che il testosterone esercita un'influenza determinante nella regressione dei canali di Müller dell'embrione di pollo maschio.

Espiantando condotti di Müller prelevati da embrioni di pollo di ca. 9 giorni, nei quali la differenziazione sessuale delle gonadi era già avvenuta, essi regredivano se appartenevano ad embrioni di sesso maschile, mentre sopravvivevano e si accrescevano *in vitro* se provenivano da embrioni di sesso femminile. I canali di Müller, provenienti da embrioni di sesso maschile, avevano già subito prima dell'espiantazione l'azione della secrezione dei testicoli in via di differenziazione.

Invece i canali di Müller prelevati da embrioni di pollo di 7-8 giorni, nei quali non era ancora avvenuta la differenziazione sessuale delle gonadi, si accrescevano in coltura, indipendentemente dal sesso genetico dell'embrione donatore. Ma anche in questo caso l'aggiunta di propionato di testosterone ne provocava una rapida degenerazione.

Questi risultati dimostrano che in assenza di ormone maschile lo sviluppo spontaneo dei canali di Müller corrisponde alla forma femminile, la quale si realizza anche senza ormoni; è l'ormone prodotto dal testicolo in via di differenziazione che è responsabile della loro regressione.

Interessanti anche gli studi di Et. Wolff e coll. (1953-1960) sull'influenza esercitata dalle gonadi e dai rispettivi ormoni sulla morfogenesi della siringe, organo della fonazione degli uccelli, situato tra trachea e bronchi.

Nell'anatra la siringe è caratterizzata da uno spiccato dimorfismo sessuale: nel maschio è nettamente asimmetrica con un maggior sviluppo della parte sinistra. La siringe, prelevata da embrioni di anatra di 7-8 giorni, in uno stadio cioè che precede la differenziazione sessuale delle gonadi, e coltivata in un mezzo privo di ormoni, oppure in associazione con una gonade maschile, si differenzia secondo il tipo maschile: diviene asimmetrica e sviluppa due larghi archi di cartilagine dal lato sinistro, mentre a destra forma un arco unico, più corto e sottile; ventralmente gli archi dei due lati sono uniti da un grosso rigonfiamento mediano; coltivata invece in associazione con ovaie o in presenza di estradiolo, va incontro a una differenziazione di tipo femminile: mantiene forma simmetrica e sviluppa cartilagini sottili, che spesso rimangono allo stadio di mesenchima o di precartilagine; il rigonfiamento mediano ventrale manca. Le descritte trasformazioni della siringe secondo il tipo maschile o femminile sono indipendenti dal sesso originario dell'embrione donatore.

Risulta pertanto che il tipo maschile della siringe si realizza anche in assenza di ormoni; perché si manifesti la differenziazione dell'organo nella forma femminile è invece necessaria l'azione dell'ormone prodotto dall'ovaia. A risultati analoghi approdano anche gli studi su embrioni castrati.

Emerge da questa serie di ricerche un dato di grande interesse: le gonadi embrionali producono precocemente sostanze ormonali, le quali agiscono direttamente, senza l'intermediario di altre ghiandole endocrine, sugli organi bersaglio (canali di Wolff, condotti di Müller, siringe), influenzandone lo sviluppo.

È stata studiata l'azione della Vit. A (Fell e coll.) e di vari ormoni (tiroxina, Fell e coll.; insulina, Chen) sul-

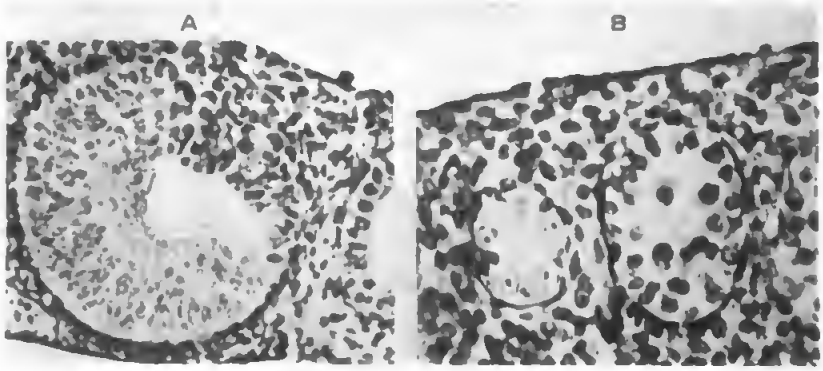
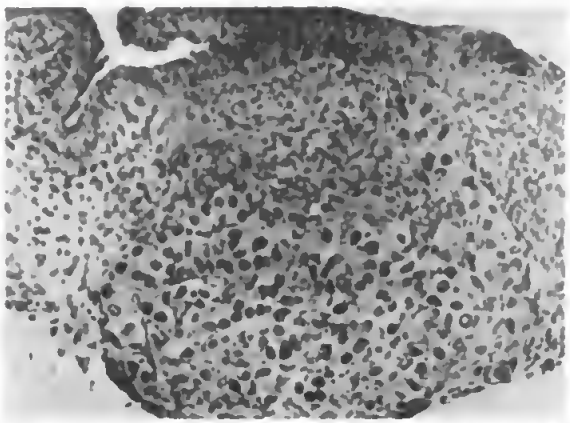


Fig. 24. Associazione xenoplastica di organi embrionali di specie differenti. *A*) Polmone di topo e polmone di pollo. Si nota un bronchiolo tappezzato in una parte da cellule di pollo a nucleo chiaro e in un'altra parte da cellule di topo a nucleo scuro. 245 ×. *B*) Ovaio di embrione di anatra e testicolo di embrione di topo; *a destra*: un canalicolo testicolare di topo normale; *a sinistra*: un canalicolo testicolare di topo contenente alcuni oogoni di anatra. 340 ×. (*Da Wolff e Weniger*).

Digitized by Google



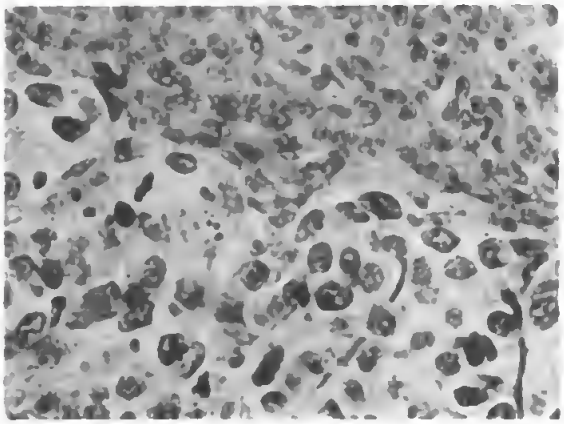


Fig. 25. *A sinistra*: espianto di tegumento di embrione di pollo posto a contatto con cellule in coltura della linea HeLa, derivata da un tumore umano. Il tegumento risulta invaso dalle cellule tumorali, che formano un nodulo in seno al derma. 225 ×. *A destra*: la zona di contatto tra il nodulo di cellule HeLa e il tegumento di embrione di pollo, a maggiore ingrandimento: 560 ×. (*Da Et. Wolff e Em. Wolff*).

l'accrescimento delle ossa, l'azione degli estrogeni e della Vit. A sull'epitelio vaginale e uterino (Biggers, Clarnigbold e Hardy; Kahn), l'azione dell'ACTH sulla corteccia surrenale (Schoberg e De Groot), l'influenza di agenti carcinogeni sulla prostata (Lasnitski).

Fell ha dimostrato che l'aggiunta di un eccesso di Vit. A al mezzo determina profonde turbe nell'accrescimento delle ossa espiantate: l'accrescimento si arresta, la cartilagine ben presto si rammollisce e perde la metacromasia, senza però che le sue cellule degenerino; l'elemento scheletrico è riassorbito tanto più rapidamente, quanto più giovane era il feto dal quale era stato prelevato (fig. 23).

Non meno interessante è l'utilizzazione delle colture organotipiche per la preparazione di innesti omologhi. Gaillard e coll. coltivarono per 2-3 settimane frammenti di paratiroidi umane, prelevate da neonati; gli espianti vennero trapiantati in pazienti che soffrivano di tetania postoperatoria. Durante il periodo di coltura il terreno veniva gradualmente sostituito con plasma e siero del futuro ospite. In 7 pazienti (su 18 trattati) di età compresa tra 16 e 36 anni, l'innesto ebbe successo ed i benefici durarono molti anni.

Il metodo delle colture organotipiche può essere impiegato anche per allevare organi maturi di piccole dimensioni, prelevati per lo più da topi o da giovani ratti. La riuscita è condizionata dal volume dell'organo, che di norma non deve avere diametri superiori ai 2 mm. Ma in questo caso più che di coltura si tratta di conservazione *in vitro*.

Espianti in associaziane xenoplastica

Finora tutti i tentativi di innesto xenoplastico di organi in individui adulti hanno avuto esito negativo; oggi si sa che questo insuccesso è dovuto ad una incompatibilità di natura immunologica esistente tra specie diverse. Ebbene, dalle ricerche di Born, Harrison, Spemann, Willier e da quelle più recenti di Et. Wolff e coll. risulta che questa incompatibilità non esiste tra organi embrionali in coltura o per lo meno non è di grado tale da impedire la sopravvivenza e l'accrescimento di due tessuti in associaziona xenoplastica.

Et. Wolff e Weniger hanno unito in parabiosi frammenti di testicolo di topo e di anatra. Spesso i due espianti, dopo qualche giorno di vita *in vitro*, sono separati da una barriera di mesenchima; ma altre volte i canalicoli delle due specie si uniscono in un tutto e si vedono tubuli seminiferi costituiti da cellule del Sertoli e da spermatogoni delle due specie, ben riconoscibili per i caratteri citologici. Parimenti polmoni di embrione di pollo di 7 giorni e di embrione di topo di 11 giorni possono essere uniti in associazione xenoplastica. Si sviluppano organi (*chimere*) nei quali sono frammiste cellule delle due specie animali, nettamente distinguibili per i caratteri citologici.

Nella fig. 24 *A* è riprodotto un bronchiolo tappezzato da cellule in parte a nuclei scuri (di topo), in parte a nuclei chiari (di pollo). Nella fig. 24 *B* è rappresentato il risultato di associazione xenoplastica di testicolo di topo e di ovaio di anatra. Il canalicolo seminifero di destra è rivestito esclusivamente di cellule di topo; quello di sinistra contiene anche oogoni di anatra.

Et. Wolff e coll. hanno infine realizzato l'associazione xenoplastica, nello stesso mezzo di coltura, di espianti di vari organi di embrione di pollo (mesonefro, metanefro, gonadi, fegato, polmone, pelle, pareti intestinali, pericondrio di ossa lunghe) con frammenti di vari tumori (condrosarcoma S 180 di topo, tumori umani HeLa e KB; figg. 25 e 26).

È singolare che espianti del condrosarcoma S 180, i quali da soli restano inerti, se associati, in coltura organotipica, ad espianti di embrione di pollo, li invadono, li distruggono e si sostituiscono ad essi. Tra tutte le strutture sperimentate il mesonefro si è rivelato l'organo che viene invaso più rapidamente e più frequentemente dalle cellule maligne del tumore S 180. Le cellule HeLa e KB si sono dimostrate meno invasive.

Reintegraziane di organi embrionali da parte di cellule artificialmente dissociate e ricombinate

Le cellule di abbozzi di organi embrionali, dissociate con la tripsina o con altri enzimi e poi lavate in soluzione salina per eliminare ogni traccia di enzima, non rimangono danneggiate, tanto è vero che, come si è detto, crescono rigogliosamente *in vitro*. Inoltre le cellule artificialmente dissociate conservano le proprietà fisiologiche essenziali: cellule del miocardio di embrione, dissociate e successivamente allevate in coltura, non solo si contraggono ritmicamente, ma conservano il proprio valore intrinseco di contrazione.

Cellule ottenute dalla dissociazione dell'atrio di embrioni di pollo hanno una frequenza di pulsazione media di 1,61/sec; quelle derivate dalla dissociazione del ventricolo di 0,90/sec (Cavanaugh).

Digitized by Google

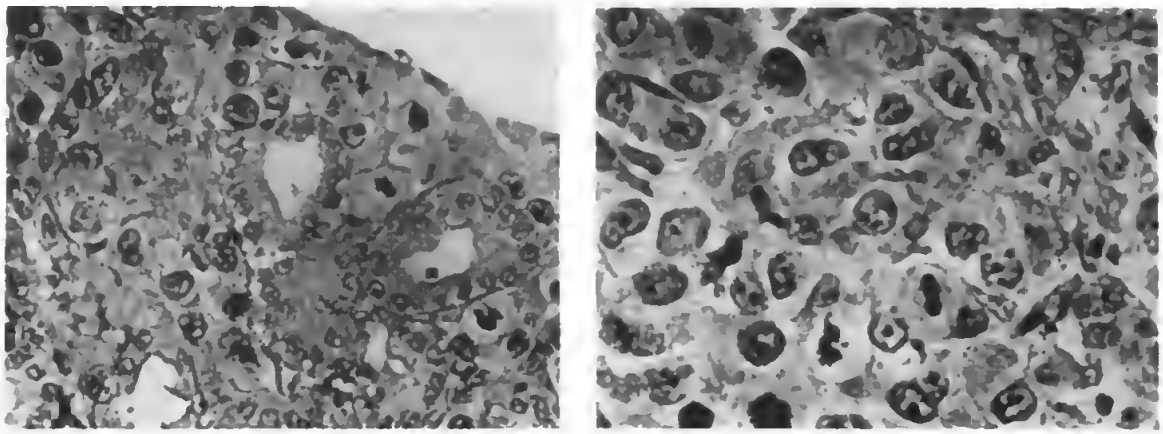


Fig. 26. *A sinistra*: invasione di un mesonefro di embrione di pollo da parte delle cellule della linea tumorale umana KB. Gli interstizi tra i tubuli appaiono completamente invasi dalle cellule tumorali. 480 ×. *A destra*: frammento di un nodulo della linea tumorale umana HeLa, che colonizza il derma di un embrione di pollo. 550 ×. (*Da Et. Wolff e Em. Wolff*).

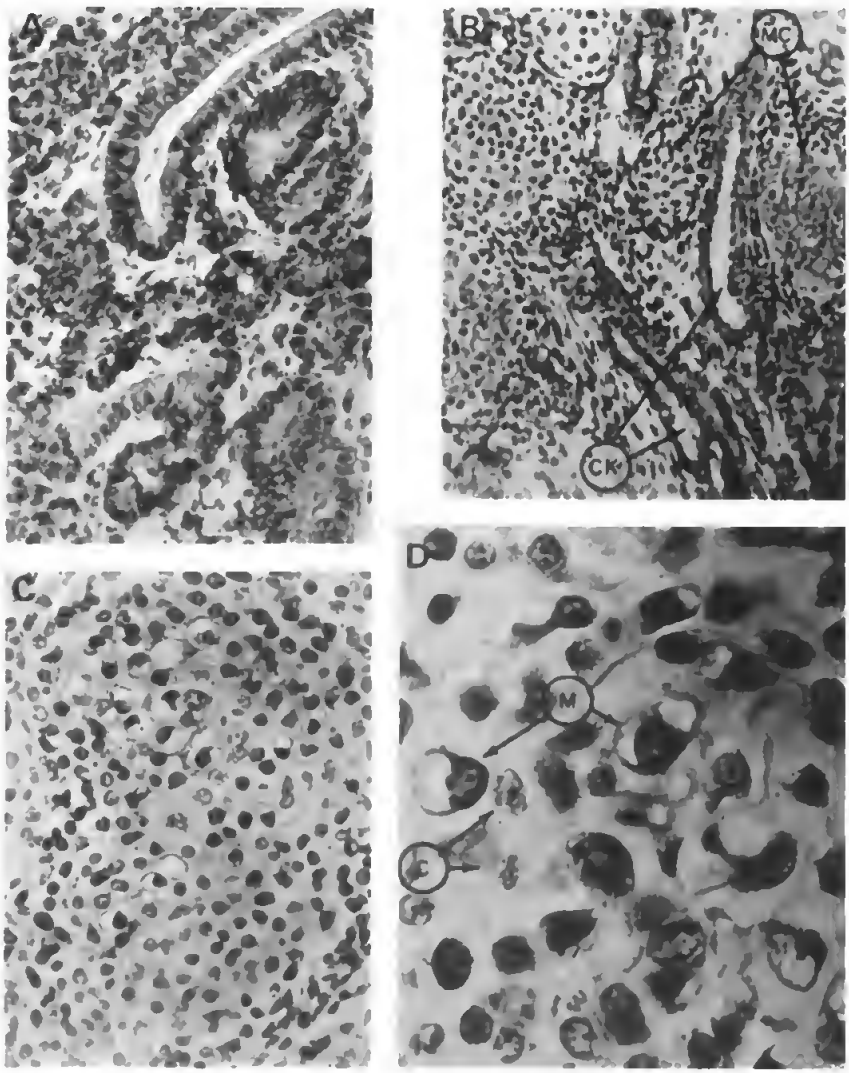


Fig. 27. *A*) Riaggregazione di cellule dissociate di mesonefro di embrione di pollo di 7 giorni, dopo 36 h di coltura. Si sono formati *in vitro* i tipici canalicoli. *B*) Cellule dissociate di cartilagine di embrione di topo in sospensione, mescolate con cellule dissociate di mesonefro di pollo, formano in coltura aggregati separati, i quali ricompongono strutture simili a quelle originarie. Sono nettamente riconoscibili tubuli, costituiti da cellule mesonefrogene di pollo (CK), e noduli di cartilagine, formati da cellule di topo (MC). *C*) Cartilagine formata *in vitro* per riaggregazione di cellule disperse (in sospensione) di embrioni di topo e di pollo. Composizione «a chimera» della cartilagine ricostituita: i nuclei di topo sono più grandi e più scuri. *D*) Lo stesso preparato, a maggiore ingrandimento. Nell'aggregato «a chimera» le cellule cartilaginee di topo (M) sono mescolate con le cellule cartilaginee di pollo (C). (*Da A. Moscona*).

Digitized by Google

Comunque la persistenza delle proprietà specifiche delle cellule isolate artificialmente era sino ad un certo punto prevedibile. Ma un fatto non prevedibile e di grande importanza biologica fu scoperto da Moscona e Moscona. Cellule dissociate artificialmente da abbozzi embrionali e successivamente allevate col metodo delle colture organotipiche possono non solo reintegrarsi e differenziarsi, ma ricostituire strutture spesso identiche a quelle che avrebbero formato se non fossero state dissociate.

Le prime esperienze furono eseguite sopra gemme di arto di embrione di pollo di 8 giorni, le quali, dopo essere state incubate per breve tempo in una soluzione salina fisiologica priva di calcio e di magnesio, vennero private dell'epidermide e suddivise in frammenti. Questi ultimi furono tenuti per 10-12 min in una soluzione di tripsina a pH 8,4-8,6, a temperatura di 38 °C, dove si ridussero ad una massa informe di cellule, incluse in una sostanza viscosa. La massa cellulare, dopo ripetuti lavaggi, fu deposta in un vetro d'orologio, immersa in plasma ed estratto di embrione, secondo il classico metodo di Strangeways e Fell per l'accrescimento organotipico, e, dopo alcuni giorni d'incubazione, fissata, sezionata al microtomo e colorata. Dall'esame dei preparati risultò che le cellule del blastema condrogeno, nonostante la distruzione della sostanza intercellulare, si erano riorganizzate e differenziate in elementi cartilaginei tipici; invece gli elementi del blastema miogeno, destinato a formare i muscoli, non si erano differenziati in fibre muscolari.

Parimenti cellule di blastemi di cartilagini differenti, per quanto tuttora prive di caratteri citologici che valgano a distinguerle, se sono state dissociate si ricostituiscono in cartilagini di tipo diverso, a seconda della loro provenienza. Mentre le cellule del blastema dell'arto, dissociate e ricomposte, danno origine a noduli sparsi di forma irregolare, le cellule derivate dall'abbozzo della cartilagine sclerale degli uccelli formano placche, nelle quali esse sono disposte in vari piani paralleli, alternati con fibre collagene. Più di tutto sorprende che le cellule dei vari tipi di cartilagine, sebbene in apparenza identiche al momento dell'isolamento, differiscono costituzionalmente; sono, in altre parole, dotate di proprietà specifiche, per cui sono in grado di formare, quando si aggruppano, architetture appropriate, differenti le une dalle altre (Weiss e Moscona).

Risultati analoghi si sono ottenuti con altri organi: da cellule dissociate dell'abbozzo del mesonefro di embrioni di pollo si ricostruirono i tipici canalicoli (fig. 27, *A*); da cellule di pelle embrionale si formarono strutture simili ad abbozzi di penne.

Con lo stesso metodo Moscona ha ottenuto da sospensioni di cellule di materiali provenienti da due specie animali diverse (embrioni di pollo e di topo) dei tessuti compositi « a chimera », vale a dire costituiti da cellule dell'una e dell'altra specie, ben riconoscibili per i caratteri citologici.

Il risultato era alquanto differente, se si aggregavano cellule dello stesso organo delle due specie animali, oppure cellule di organi differenti. Nel primo caso la chimera era composta da cellule frammiste, disseminate, delle due specie (fig. 27, *C*, *D*); se invece si trattava di chimere ottenute da cellule di organi differenti (ad es. cellule nefrogene di pollo e condrogene di topo), le cellule dello stesso tipo si associavano e si formavano aggruppamenti separati, che si sviluppavano in armonia con le proprietà istogenetiche originarie delle cellule (fig. 27, *B*).

Lo stesso risultato si ottiene nel caso di chimere ottenute da cellule epatiche di topo e da cellule del melanoma S 91 di topo.

La grande importanza biologica di questi risultati è evidente. Essi dimostrano: *a*) che cellule embrionali, ancora prive di caratteri citologici specifici visibili, propri del tessuto che sono destinate a formare, hanno proprietà latenti per le quali, dopo dissociazione, possono riassociarsi in un tessuto e riprendere la differenziazione istiotipica; *b*) che tra cellule dello stesso tessuto oppure di tessuti differenti, prelevate da embrioni di due specie animali diverse, non esiste istoincompatibilità; esse possono aggregarsi « a chimera », in un tutto unitario, pur conservando i caratteri citologici, tanto del tessuto che della specie animale di provenienza; *c*) che tra cellule dello stesso tipo esistono affinità molto maggiori di quelle esistenti tra cellule di tipo differente; nelle chimere ottenute da cellule di specie animali differenti queste affinità si manifestano con una spiccata tendenza delle cellule dello stesso tipo a formare aggregati separati.

Bibliografia

Astaldi G., Airo R., *J. Reticuloendothel. Soc.*, 1969, **6**, 34.
Barski G., *Int. Rev. Exp. Path.*, 1970, **9**, 151.
Borghese E., in *A Symposium on the Chemical Basis of Development*, 1958, Johns Hopkins Press, Baltimore, p. 704.
Cameron G., *Tissue Culture Technique*, 1950, Academic Press, New York.
Fell H. B., *Proc. Roy. Soc.*, 1957, **146**, 242.
Fell H. B., in *Cytology and Cell Physiology*, 1951, 2 ed., Clarendon, Oxford, p. 419.
Godina G., *Ann. Sclavo*, 1961.
Godina G., in *Cinemicrography in Cell Biology*, 1963, Academic Press, New York, London.
Harris H., Watkins J. F., *Nature*, 1965, **205**, 640.
Harris H., Watkins J. F. *et al.*, *Nature*, 1965, **207**, 606.
Harris H., Miller O. J. *et al.*, *Nature*, 1969, **223**, 363.
Levi G., *Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch.*, 1934, **31**, 125.
Levi G., Meyer H., *Arch. Biol.*, 1941, **52**, 133.
Levi G., Meyer H., *J. Exp. Zool.*, 1945, **99**, 141.
May R. M., *La culture des tissus*, 1956, Coll. Esprit et Méthode, Sedes, Paris.
Moscona A., Moscona H., *J. Anat.*, 1952, **86**, 287.
Parker R. C., *Methods of Tissue Culture*, 1961, 3 ed., Harper, New York.
Paul J., *Cell and Tissue Culture*, 1959, Livingstone, Edinburgh, London.
Penso P., Balducci D., *Le colture dei tessuti nella ricerca biologica*, 1962, Pensiero Scientifico, Roma.
Thomas A., *Organ Culture*, 1970, Academic Press, New York, London.
Verne J., Hebert S., *La culture de tissus*, 1967, Presse Univ. de France, Paris.
Weiss P., Moscona A., *J. Embryol. Exp. Morph.*, 1958, **6**, 238.
Willmer E. N., *Cells and Tissues in Culture*, 1965/1966, Academic Press, London, New York.
Woodliff J. H., *Blood and Bone Marrow Cell Culture*, 1964, Eyre & Spottiswoode, Londnn.
Wolff Et., *Acta Anat.*, 1957, **30**, 952.
Wolff Et., Wolff Em., *J. Exp. Zool.*, 1951, **116**, 59.

GIUSEPPE LEVI E GIOVANNI GODINA

TECNICA E APPLICAZIONI

SOMMARIO

Generalità (col. 770). - **Colture (e linee) primarie, colture (e linee) continue, ceppi cellulari, cloni** (col. 771). - **Tecniche** (col. 774). - **Terreni di coltura** (col. 781). - **Conservazione delle cellule alle basse temperature** (col. 782). - **Trasporto delle cellule** (col. 783). - **Colture di tessuti di insetti** (col. 783). - **Applicazioni** (col. 783).

Generalità

Nella tecnica di c. di t., originariamente attuata da Harrison e perfezionata da Burrows e Carrel, le cellule aderivano ad un substrato solido rappresentato dalla fibrina del plasma. I tentativi fatti per sostituire substrati inerti alla fibrina (tentativi che fanno capo principalmente al gruppo di ricercatori del National Cancer Institute degli U.S.A., guidato da Earle) hanno portato, per tappe successive, all'adozione di membrane di cellofan perforato e alla tecnica di coltura direttamente sulla parete del recipiente, che può essere di vetro o di un idoneo materiale

Digitized by Google

Fig. 28. Bottiglia di Rappaport per tripsinizzazione.

sintetico trasparente, come il polistirene (cosiddette colture monostratificate, che sono le più largamente impiegate).

Un capitolo sulla tecnica delle colture cellulari deve tuttavia comprendere, per completezza, anche la coltura mediante inclusione in coagulo di plasma, le colture cellulari in sospensione, la tecnica dei cloni e quella delle colture in agar. Un breve cenno sarà fatto anche alla coltura *in vitro* di linfociti; per una trattazione più completa sull'argomento si rinvia alle voci: LINFATICO TESSUTO; TRAPIANTI.

Colture (e linee) primarie, colture (e linee) continue, ceppi cellulari, cloni

Sarà utile anzitutto aggiornare la terminologia, poiché essa si è modificata e arricchita, parallelamente allo sviluppo della tecnica e delle conoscenze che ne sono derivate e che hanno portato ad una definizione più precisa dei vari tipi di colture cellulari.

Colture primarie sono quelle ottenute direttamente da un organo; possono essere preparate con la tecnica dell'espianto (v. sotto); negli anni compresi tra il 1950 e il '60 ha avuto grande diffusione la coltura primaria di rene di scimmia allestita mediante la tecnica della «tripsinizzazione» del rene, introdotta da Moscona per l'embrione di pollo (1952) e applicata al rene da Youngner (1954).

Si usa, per la coltura, la parte corticale del rene (prelevato sterilmente dall'animale, privato del grasso e della capsula, nonché della parte midollare). La corticale è tagliuzzata in piccoli frammenti, che vengono lavati più volte con soluzione salina bilanciata e sottoposti a tripsinizzazione; tale procedimento consiste in una serie di estrazioni (della durata di 10-15 min ciascuna) delle cellule dai frammenti di rene, con soluzione di tripsina allo 0,25%, a 37 °C, in apposita bottiglia (bottiglia di Rappaport; fig. 28) sotto agitazione magnetica.

Dopo ogni estrazione, la sospensione cellulare è trasferita in un altro recipiente, che viene immerso in bagno di ghiaccio per arrestare l'azione della tripsina; per una migliore conservazione delle cellule risulta utile, in questa fase, l'aggiunta del 5-10% di siero. Le cellule estratte ad ogni tappa vengono alla fine raccolte tutte insieme; la tripsina è allontanata mediante centrifugazione, il residuo cellulare è lavato 2-3 volte con terreno completo (lo stesso che si userà per la coltura), ed infine sospeso in opportuna quantità di terreno e seminato (o, come si usa dire, inoculato) in una serie di recipienti per coltura.

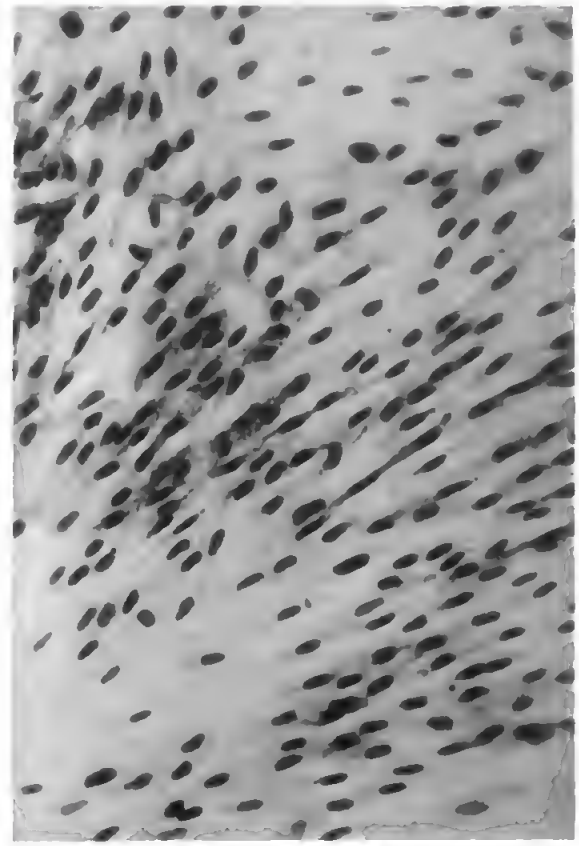


Fig. 29. Cellule diploidi umane, ceppo WI-38. 120 ×.

Naturalmente, il processo dell'estrazione tripticа dei tessuti per l'allestimento delle colture primarie si può applicare ad altri organi, anche se il rene, usato per la produzione e il controllo del vaccino antipoliomielitico, è certamente quello cui esso è stato più estesamente applicato.

In molte colture primarie le cellule si moltiplicano con un tempo medio di raddoppiamento di 1 e 1/2-3 giorni e conservano tale capacità per un periodo di tempo limitato, dell'ordine di settimane o mesi. In questo caso le colture, una volta confluite, possono essere trasferite (per le modalità tecniche, v. sotto) in nuovi recipienti, con terreno fresco, e ciò fino a quando la capacità moltiplicativa non cessa completamente e le cellule muoiono. Dalla coltura primaria si è avuta, cioè, una *linea cellulare primaria*. Le linee primarie conservano molte delle caratteristiche delle cellule dalle quali derivano ed hanno un numero di cromosomi normale, sono cioè diploidi; la loro morfologia è tipicamente di tipo fibroblastico (fig. 29).

Il comportamento delle linee diploidi è diverso a seconda della specie animale di provenienza: per fare solo due esempi, nelle linee primarie di topo la capacità moltiplicativa comincia a declinare ben presto e nel corso di ca. 3 mesi le colture si esauriscono oppure vanno incontro ad un lento processo di modificazione spontanea, che sfocia nell'istituzione di una linea cellulare continua (v. sotto); le linee primarie umane, invece, possono essere subcoltivate per molti mesi (ca. 9) e questo fenomeno ha una riproducibilità veramente sorprendente: infatti, se ad uno dei primi passaggi (subcoltura) esse sono congelate

Digitized by Google

per essere poi scongelate quando la coltura originale è esaurita, le colture che ne derivano possono essere portate avanti per lo stesso numero di passaggi della coltura originale, dopo di che anch'esse si esauriscono. Vedremo in seguito come questa circostanza ha consentito l'uso delle cellule diploidi umane per la produzione di vaccini virali (v. sotto: *applicazioni*); tali cellule sono anche particolarmente adatte per l'isolamento dei rinovirus, che non crescono su altri sistemi cellulari ma solo su colture d'organo di epitelio ciliato nasale e tracheale (di feti e di animali giovani).

Tra le linee diploidi umane più studiate ricordiamo le WI-26 e WI-38, isolate al Wistar Institute di Philadelphia da polmone fetale. Esse sopravvivono di regola fino a ca. il 50° passaggio. Si consiglia di usarle, per i vaccini virali, non prima del 30° passaggio.

Colture continue (*linee cellulari stabilizzate*) si hanno quando il potenziale moltiplicativo delle cellule non accenna ad esaurirsi e le colture possono essere portate avanti indefinitamente (continuatamente nel tempo).

Le linee continue derivano ovviamente dalle linee primarie. Il passaggio primaria → continua può avvenire gradualmente, in maniera pressochè inavvertita, o improvvisamente, ad opera di cellule a rapida crescita (con caratteristiche per lo più diverse da quelle della linea primaria), le quali finiscono con l'avere il sopravvento e soppiantare completamente la linea primaria, a crescita più lenta e stentata. Le linee continue così originate (dette *alterate* o *modificate*) hanno tutte caratteri simili, quale che sia la loro origine: tempo di raddoppiamento breve (12-20 h), esigenze nutrizionali analoghe, densità di crescita molto superiore a quella della linea primaria, assenza di orientamento spaziale e di funzioni specializzate, numero di cromosomi alterato (aneuploidia). In generale una linea cellulare è considerata stabilizzata quando è stata subcoltivata ogni 3 giorni per almeno 70 volte (Paul, 1970). Una delle prime linee isolate *in vitro* è quella delle cellule HeLa di Gey (1952), derivata da un carcinoma del collo uterino e ora utilizzata pressoché in tutti i laboratori del mondo.

Si definisce *ceppo cellulare* quello ottenuto da una coltura primaria o da una linea cellulare selezionando le cellule che hanno particolari proprietà o *markers*, che persistono nelle successive subcolture.

Clone è una popolazione cellulare derivata per mitosi da una cellula singola, e *ceppo* o *linea clonale* sono rispettivamente un ceppo o una linea derivati direttamente da un clone.

Tecniche

1. *Colture in coagulo di plasma* (*o tecnica dell'espianto*). – Questa tecnica consiste nello spargere, sulla superficie interna di un recipiente da coltura pulito e sterile, un sottilissimo strato di plasma; su questo vengono appoggiati, a opportuna distanza uno dall'altro, piccoli frammenti dell'organo dal quale si vogliono ottenere le cellule: aggiungendo successivamente estratto embrionale, la fibrina del plasma coagula e i frammenti rimangono fissati alla parete del recipiente; si copre poi il tutto con un sottile strato di terreno. Dopo un certo numero di ore di incubazione a 37 °C, alla periferia del frammento compare un alone di cellule di tipo fibroblastico, alone che tende ad espandersi progressivamente sia per proliferazione, sia per migrazione delle cellule che lo costituiscono. Se si vuole fare una subcoltura, una parte del tappeto cellulare è staccata, meccanicamente o mediante tripsina (v. sotto), e trasferita in un nuovo recipiente, con coagulo o senza.

Con questo metodo sono stati fatti, sulle colture dell'espianto, studi di morfologia cellulare i cui risultati sono tuttora validi, e sono state isolate e ottenute successivamente in coltura continua alcune linee cellulari, quali congiuntiva e fegato umani (Chang) ed altre.

2. *Colture monostratificate*. – La tecnica, molto semplice, consiste nel mettere in un idoneo recipiente, pulito e sterile, una sospensione contenente un numero adeguato di cellule (ca. 100.000/ml di terreno per le colture continue; 300.000/ml per le colture primarie di rene; 1.000.000/ml per quelle di amnios) in una quantità opportuna di terreno (tanto da ricoprire per un'altezza di 3-4 mm la superficie sulla quale si attaccheranno le cellule). Il recipiente, ermeticamente chiuso, è posto poi in piano, in modo che le cellule sedimentino e aderiscano ad una delle sue superfici, e incubato a 37 °C. Dopo un periodo di latenza della durata di alcune ore le cellule cominciano a moltiplicarsi, dando luogo alla formazione di isolotti di moltiplicazione cellulare. Questi aumentano progressivamente di superficie, tendendo a toccarsi l'un l'altro (coltura semiconfluente), quindi colmano completamente lo spazio che li separa (coltura confluente: fig. 30), coprendo tutta la superficie disponibile con un tappeto cellulare monostratificato, chiaro e trasparente: ciò avviene in un periodo di tempo variabile da 24 h a 1 settimana o più, a seconda del tipo di cellule, del numero di cellule inizialmente messo nel recipiente (o grandezza dell'inoculo) e del terreno impiegato. In tutti i terreni usati per le c. di t. è contenuto il rosso-fenolo, che funziona da indicatore e mediante il suo viraggio dal rosso all'arancione e al giallo permette di rilevare come durante la crescita di una coltura si abbia un'acidificazione, spesso notevole, del terreno; questa è dovuta

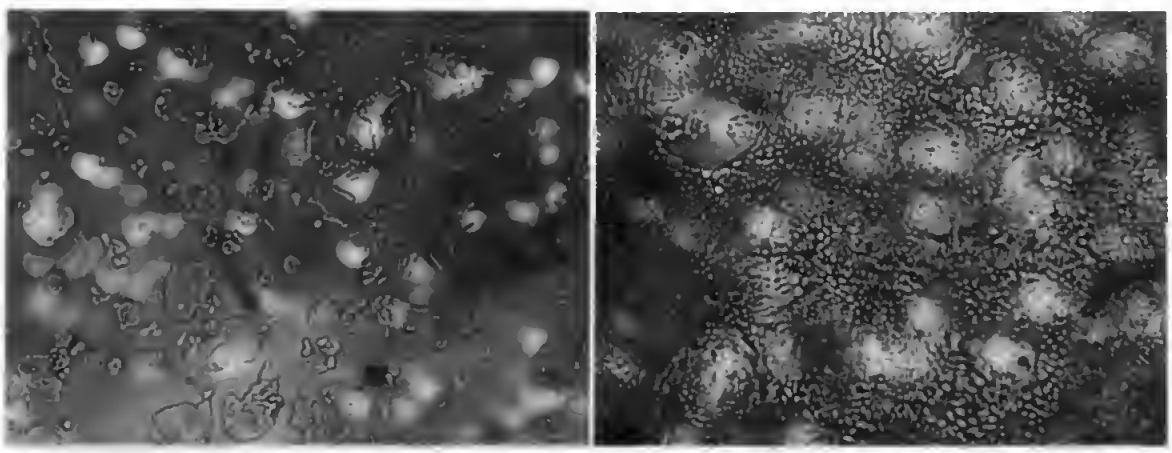


Fig. 30. Microfotografia di cellule in coltura continua (linea HeLa). *A sinistra*: crescita ad isolotti; *a destra*: crescita confluente.

Digitized by Google

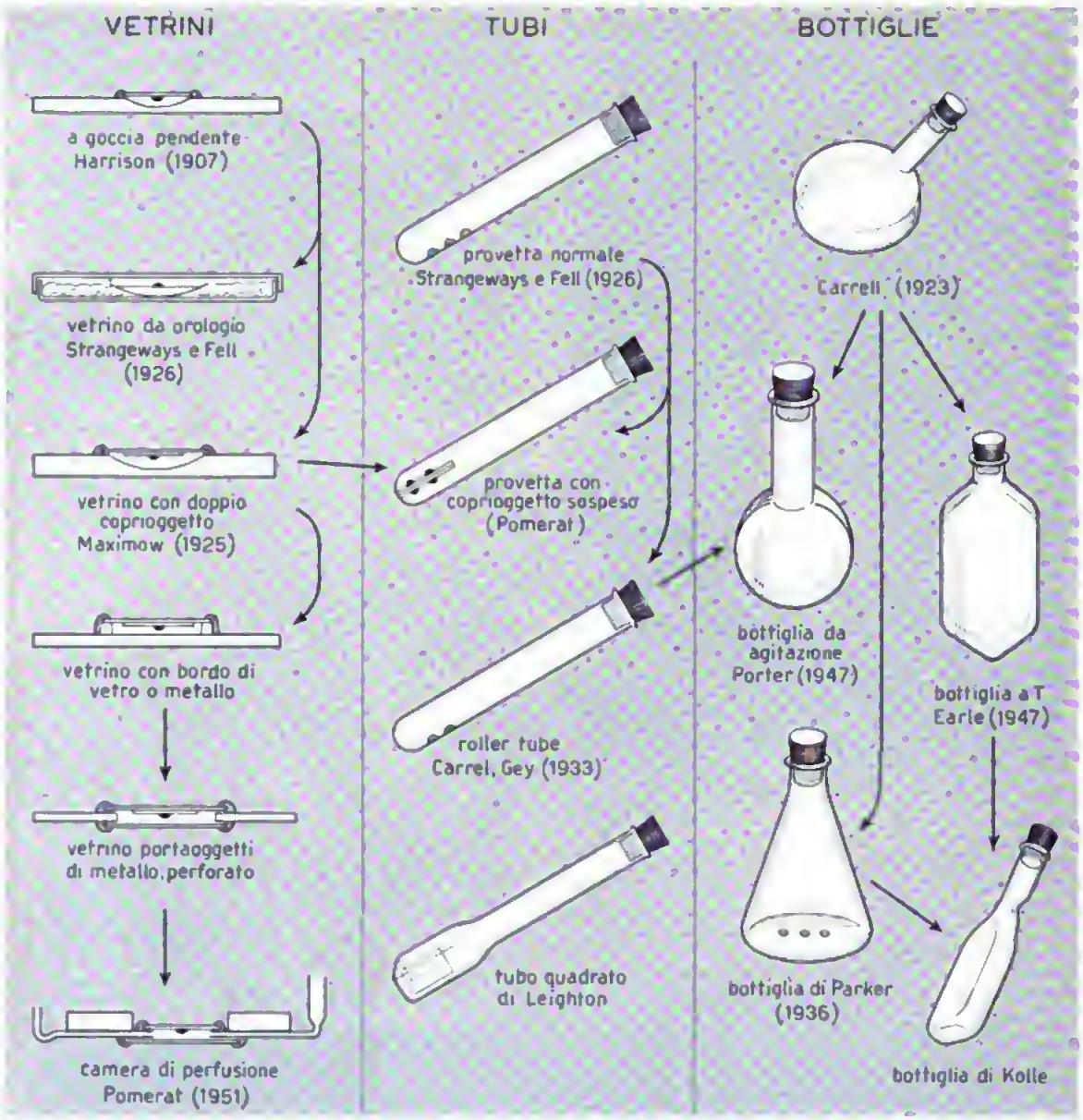


Fig. 31. Tipi di recipienti impiegati per la c. di t.

principalmente ad accumulo di prodotti acidi del catabolismo cellulare e determina la necessità di rinnovamento del terreno; ciò deve essere effettuato ad intervalli regolari di 2-3 giorni, sino alla confluenza della coltura. A questo punto la coltura va trasferita; il terreno è allontanato e le cellule sono staccate dalla superficie alla quale aderiscono, meccanicamente o con mezzi chimici. Il distacco meccanico si fa con la semplice agitazione oppure con l'aiuto di quello che, con termine difficilmente traducibile, gli AA. di lingua inglese chiamano *rubber policeman*: piccolo tubicino di gomma al silicone, infilato ad un'estremità su una bacchetta di vetro, che funge da impugnatura, saldato e appiattito a mo' di spatolina all'estremità opposta. Le cellule staccate meccanicamente sono poi sospese in una piccola quantità di terreno fresco e ben pipettate, in modo da ottenere una sospensione monocellulare. I mezzi chimici usati per il distacco sono rappresentati da enzimi proteolitici o da agenti chelanti. Tra i primi indubbiamente il più usato è la tripsina, che si usa in concentrazione dello 0,25% o dello 0,05% in una soluzione salina bilanciata a pH 7,4. L'agente chelante usato è il sale sodico dell'ac. etilendiaminotetracetico (versene), 1:5000 in soluzione tamponata priva di sali di Ca^{2+} e Mg^{2+}, a pH 7,4. Sia la tripsina che il versene, una volta staccate le cellule, sono allontanati mediante centrifugazione; le cellule sono sospese in terreno fresco ed una aliquota della sospensione è introdotta in un nuovo recipiente. È buona regola considerare che, a coltura confluita, da un dato recipiente se ne possono fare 4 uguali, anche se è esperienza comune di chi lavora in questo campo il fatto che in condizioni ottimali l'inoculo per la nuova coltura può esser pari anche a 1/10 della coltura confluita di partenza. Ciò è valido per le linee

Digitized by Google

continue; le cellule diploidi (primarie) vengono trasferite nel rapporto di 1:2.

I tipi più vari di recipiente sono stati usati per le colture cellulari, come risulta dalla fig. 31. Uno di quelli che si è dimostrato più pratico è la bottiglia di Kolle: questa, di forma appiattita, con due facce piane parallele, ha un volume di ca. 140 ml e offre, per l'attaccamento e la crescita, una superficie piana di ca. 60 cm^2; contiene, in posizione orizzontale, ca. 15 ml di liquido e, quando la coltura è confluita, ospita da 8 a 12 milioni di cellule, a seconda delle linee. Ciò consente di disporre di cellule in quantità sufficiente per ottenere in pochi giorni colture molto più abbondanti, a seconda delle esigenze del lavoro sperimentale, e richiede un consumo abbastanza limitato di terreno. Per prove di citotossicità o di sensibilità a virus, o per titolazioni, le colture vengono allestite in tubi rotondi, che sono posti ad incubare in posizione leggermente inclinata (fig. 32), mentre per esperienze che richiedano notevoli quantità di cellule le colture vengono fatte in bottiglie di Roux. Tutti i recipienti sopra indicati permettono l'osservazione a fresco delle cellule, a piccolo ingrandimento, con microscopio normale o invertito. Un altro tipo di recipiente da ricordare è rappresentato dai tubi quadrati di Leighton; il vantaggio è dato dal fatto che nel tubo, date le dimensioni e la sezione quadrata della sua parte inferiore, si può introdurre un comune vetrino coprioggetto; dopo la semina, le cellule aderiscono al vetrino e si moltiplicano su di esso; in qualsiasi momento il vetrino può essere tolto dal tubo, fissato e colorato con uno qualsiasi dei metodi istologici, esattamente come una sezione sparaffinata. Benché sia stato anche accuratamente messo a punto un metodo che permette di includere in celloidina il tappeto cellulare aderente alle pareti del recipiente di coltura, e sottoporre successivamente a colorazione istologica la lamina di celloidina contenente le cellule, i vantaggi offerti dai tubi quadrati sono ovvi.

Per la produzione di cellule in monostrato su scala industriale sono stati ideati vari tipi di apparecchi, i quali hanno tutti in comune uno sviluppo notevole della superficie disponibile per la crescita delle cellule, sì che la resa cellulare in rapporto al terreno utilizzato è di gran lunga superiore a quella che si realizza nei recipienti descritti sopra, adatti per il mantenimento delle linee cellulari e per le esigenze dei laboratori di controllo e ricerca.

Esempi di tali sistemi industriali sono: 1) una serie (fino a 100) di grosse bottiglie, fissate in posizione obliqua a un supporto comune azionato da un unico motore (fig. 33): questo imprime loro un leggero movimento rotatorio, per cui le cellule inoculate aderiscono uniformemente a tutta la superficie interna della bottiglia, finendo col ricoprirla di una crescita monostratificata continua; 2) un grosso recipiente di vetro, cilindrico, nel quale sono disposte fittamente una sull'altra, a poca distanza tra loro, una serie di lastre di vetro sorrette da un supporto metallico (fig. 34), le quali offrono altrettante superfici per l'attaccamento e la crescita delle cellule.

3. *Colture in sospensione.* – Di introduzione più recente rispetto alle precedenti sono le colture di cellule in sospensione nel terreno. Le colture sospese presentano notevoli vantaggi rispetto a quelle stazionarie, quali ad es. la maggiore facilità di trasferimento (con l'eliminazione dell'uso della tripsina e del versene, entrambi piuttosto traumatizzanti per le cellule), la possibilità di ottenere colture con popolazione cellulare più uniforme e la maggiore facilità ed attendibilità di tutti i lavori quantitativi. Anche per questo tipo di coltura sono stati usati recipienti di varia forma (provette, matraccini, palloni a fondo tondo o piatto, etc.) e grandezza, siliconati o no. Le cellule sono tenute in sospensione mediante agitazione, meccanica o magnetica, e la moltiplicazione è seguita mediante determinazioni del numero di cellule (o altro idoneo parametro) per ml di terreno al momento dell'inoculo e a intervalli di tempo successivi. Per questo tipo di coltura è particolarmente importante il rapporto tra numero di cellule, fase liquida e fase gassosa nell'interno del recipiente.

Molte linee continue possono essere adattate a crescere in sospensione, mentre alcune cellule, ad es. i linfociti, crescono in sospensione sin dal momento dell'isolamento.

Anche le colture sospese hanno avuto applicazione industriale; per la loro produzione su larga scala sono stati usati

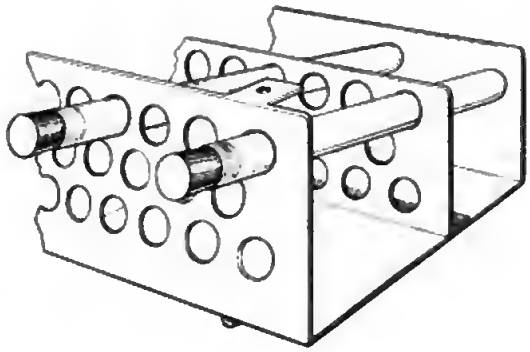


Fig. 32. Portaprovette che consente l'incubazione dei tubi di coltura in posizione inclinata di ca. 10° rispetto ad un piano orizzontale.

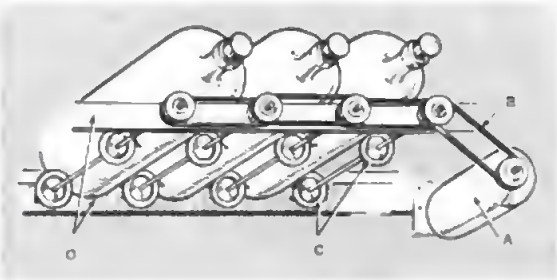


Fig. 33. Schema di apparecchio ad uso industriale per la produzione di cellule in monostrato. Il motore (A), collegato mediante cinghia di trasmissione (B) alle numerose rotelline (C) fissate ad un supporto comune (D), imprime un leggero movimento rotatorio alle bottiglie di coltura.

bottiglie da vuoto da 10 l, fermentatori della capacità fino a 30 l e oltre, etc. Poiché l'agitazione deve essere moderata, si sono rivelati sufficienti agitatori magnetici e, nel caso di recipienti più grandi, agitatori a palette azionati elettricamente.

Un sistema di coltura che può considerarsi intermedio tra le colture stazionarie e le colture sospese è la coltura cosiddetta su *microcarrier*: in essa le cellule aderiscono alla superficie di palline di DEAE-Sephadex (di 100 μ di diametro), dando luogo ad una crescita monostratificata confluente sulle palline stesse. La quantità di cellule ottenute è relativamente grande rispetto allo spazio necessario e al terreno usato.

Questa tecnica consente di ottenere, nelle condizioni considerate ottimali per una crescita uniforme, cellule che non possono essere coltivate in sospensione. L'esempio migliore è fornito dalle cellule diploidi umane; essa è applicabile anche alle colture primarie, benché con queste si ponga il problema di migliorare i procedimenti di estrazione delle cellule dagli organi, dato che i detriti sono più difficili da eliminare rispetto alle colture monostratificate stazionarie.

L'applicazione più utile prevedibile è per la produzione di vaccini virali da cellule diploidi umane.

4. *Tecnica dei cloni.* – Partendo dal principio che i terreni che vengono adoperati per le c. di t. non sono inizialmente adatti alla moltiplicazione cellulare, e lo divengono solo dopo essere stati in qualche modo *condizionati* dalle attività metaboliche delle cellule inoculate (e dando quindi grande importanza al microambiente che si stabilisce attorno alle singole cellule), ricercatori del gruppo di Earle riuscirono a isolare il clone 929 dalla linea L di Earle, introducendo una singola cellula in una pipetta capillare e immettendo poi la pipetta in un

Digitized by Google

recipiente contenente altro terreno: in questo modo i prodotti del metabolismo della cellula rimanevano vicino alla cellula stessa, riuscendo a modificare l'ambiente immediatamente circostante e permettendone la moltiplicazione.

In seguito, nel 1955, Puck introdusse la tecnica di isolamento dei cloni in piastre di Petri, mediante l'uso del *feeder layer* (consistente in uno strato di cellule irradiate). Le cellule irradiate, incapaci di moltiplicarsi ma capaci di metabolizzare, *condizionano* il terreno e permettono la moltiplicazione di altre cellule, le quali, in numero limitato, sono inoculate successivamente nelle stesse piastre; lo stesso Puck riuscì poi a eliminare l'uso del *feeder layer* e a mettere a punto la tecnica dei cloni, quale viene oggi eseguita: partendo da una coltura monostratificata, si prepara una sospensione cellulare a numero di cellule noto per ml di terreno, e da questa, per diluizioni seriali, una sospensione con 1000-2000 cellule/ml. Frazioni di 0,1-0,05 ml di questa sospensione (ca. 100 cellule) sono aggiunte a 5 ml di terreno, preincubato a 37 °C in atmosfera di CO_2, in piastre di Petri di 6 cm di diametro. Si incubano le piastre a 37 °C, in termostato a CO_2, per 7-10 giorni. Dopo questo tempo, volendo contare le colonie, si allontana il terreno e si colorano le piastre con Jenner-Giemsa, in modo che le colonie divengano macroscopicamente visibili. La percentuale di cellule seminate che dà origine a colonie è definita come «efficienza di piastramento» ed è un'utile base di riferimento per esperienze varie. Il clone HeLa S3 ottenuto da Puck ha, in queste condizioni, un'efficienza di piastramento vicina al 100%. Volendo invece propagare la discendenza di una colonia, si segna sull'esterno della piastra la posizione della colonia prescelta; si elimina quindi il terreno, e si appoggia sulla superficie interna della piastra, in corrispondenza di detta colonia, un cilindretto di acciaio inossidabile, il cui bordo inferiore sia stato cosparso con un sottile strato di grasso al silicone per assicurarne la perfetta adesione (e tenuta). Si mette nel cilindretto un po' di tripsina e si staccano le cellule della colonia secondo la tecnica abituale, quindi si trasferiscono in un recipiente pulito, con terreno fresco.

5. *Colture in agar.* – Sono stati anche usati due sistemi di coltura in agar. Il primo (Wallace e Hanks, 1958) utilizza un terreno per c. di t. contenente l'1-2% di agar, in piastre di Petri o in tubi (agar inclinato a becco di clarino, come in batteriologia). È stato usato per espianti o per linee continue, per lo studio di alcuni problemi connessi con la differenziazione cellulare o con le malattie infettive e per conservare linee cellulari con poco dispendio di tempo e materiale. Inoculi standardizzati possono essere seminati da sospensioni a concentrazione cellulare nota, con l'aiuto dell'ansa di platino (v. BATTERIOLOGIA, *tecnica*).

Il secondo (Macpherson e Montagnier, 1964) rappresenta praticamente una tecnica di elonaggio con arricchimento selettivo, in quanto consente lo sviluppo delle cellule di *hamster* «trasformate» dal virus del polioma, mentre inibisce quello delle stesse cellule non trasformate; il vantaggio è evidente se si considera che le cellule «trasformate» rappresentano solo l'1-5% della popolazione totale e che ben poche colonie «trasformate» si ottengono con terreno liquido in una piastra nella quale possono crescere al massimo 100-150 colonie singole. Anche alcune linee cellulari continue (HeLa, L) sono capaci di formare colonie in agar.

Tecnicamente, si preparano piastre di Petri contenenti terreno per c. di t. con 0,5% di agar. Quando questo terreno è solidificato (cosiddetta base) vi si stratificano sopra 1,5 ml di terreno con 0,3% di agar, contenente 10^3-5 · 10^5 cellule, infettate in precedenza (per 1 h a 37 °C) con il virus del polioma. Dopo la solidificazione di questo secondo strato, le piastre sono poste a incubare in termostato a CO_2 per 7-10 giorni, tempo sufficiente per lo sviluppo delle colonie «trasformate».

6. *Coltura di linfociti in presenza di fitoemoagglutinina.* – La fonte più comune per la coltura dei linfociti umani è il sangue periferico, e il problema che si pone è quello di ottenerne una sospensione di linfociti con il massimo grado di purezza, cioè priva per quanto possibile di globuli rossi e di polimorfonucleati. Anche in questo campo si sono fatti notevoli progressi negli ultimi anni, e i metodi attualmente in uso per risolvere il problema citato sono essenzialmente riconducibili a due principi: *a*) allontanamento dei globuli rossi mediante sedimentazione spontanea a 37 °C del sangue defibrinato e addizionato di gelatina o di plasmagel; quindi lento passaggio della sospensione di leucociti ottenuta attraverso una colonna di microsferule di plastica o di fibre di nylon, alle quali i monociti e i polimorfonucleati aderiscono, risultandone alla fine una sospensione di linfociti pura al 90-98%; *b*) separazione mediante gradiente di densità. I metodi basati su questo principio danno risultati migliori dei precedenti; ne descriviamo dettagliatamente uno: 1 ml di sangue defibrinato, diluito 1:4 con un opportuno tampone, è stratificato in tubo da centrifuga su 2 ml di reagente per gradiente di densità così preparato: *Ficoll* (Pharmacia, Uppsala) al 9% in H_2O d., 60 parti + metrizoato di sodio (*Triosil* ®) al 34% in H_2O d., 25 parti. Si centrifuga per 20 min a 400 *g*: i linfociti, raccolti in uno strato anulare ben separato all'interfaccia *Ficoll-Triosil*, si prelevano delicatamente con pipetta Pasteur e si lavano in abbondante tampone mediante centrifugazione per 10 min a 1000 g/min. La purezza della sospensione così ottenuta raggiunge il 98-100%.

Alcune tecniche sfruttano entrambi i principi e sono prefe-

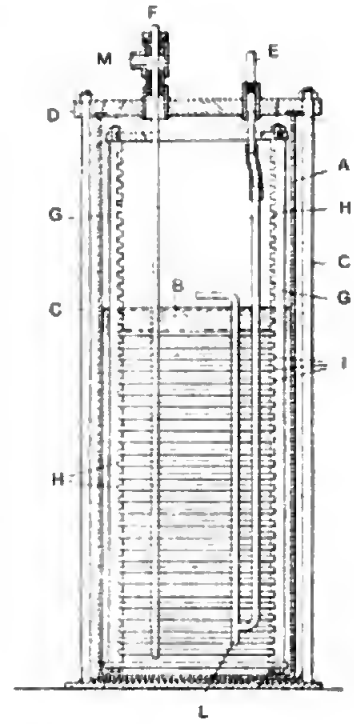


Fig. 34. Schema dell'apparecchio di Weiss e Schleicher, per la produzione industriale di cellule in monostrato. Il recipiente cilindrico (A), in vetro pyrex, contiene il terreno di coltura (B). All'esterno vi è un supporto, consistente in aste metalliche (C) sulle quali è fissato il coperchio (D). I tubi rispettivamente per il gas (E) e per il terreno e le cellule (F) passano attraverso il coperchio. All'interno del recipiente di pyrex vi è un supporto (G), formato da aste metalliche fornite di tacche (H) sulle quali poggiano le lastre di vetro (I). La sospensione cellulare, introdotta attraverso il tubo F, viene agitata per 15 min mediante immissione di miscela sterile aria-anidride carbonica, fatta circolare con l'aiuto di una pompa (L): si ottiene così una dispersione omogenea delle cellule che, finita l'agitazione, sedimentano e si attaccano sulla superficie delle lastre. Dopo 2 h, si avvia di nuovo l'immissione della miscela gassosa. Il foro di scarico del gas (M) è situato sul tubo F. A crescita ultimata, il terreno è aspirato via e sostituito con terreno di mantenimento o con tripsina, a seconda che si vogliano utilizzare le cellule *in situ* per la moltiplicazione di virus o che si vogliano staccare e raccogliere.

Digitized by Google

ribili in particolari stati patologici, caratterizzati da diminuzione dei leucociti.

Per la coltura, i linfociti sono sospesi nel terreno alla concentrazione di 1-2 × 10^6/ml. La PHA viene aggiunta nella quantità indicata dal produttore (non si tratta di un reagente puro e l'attività viene dosata per ogni preparazione; ad es., della « PHA P » della Difco, sciolta secondo le istruzioni, bisogna aggiungere 1,1 μl/ml di coltura). Frazioni di 2 ml di sospensione cellulare sono distribuite in tubi, i quali sono incubati in termostato a CO_2 in posizione verticale. L'« attivazione » è valutata in base a vari criteri (numero di blasti, numero di mitosi, incorporazione di timidina marcata, etc.).

Colture di linfociti sono state fatte anche a partire da organi linfoidi di animali da laboratorio; in questo caso si tratta di ottenere il massimo numero di cellule in condizioni che consentano una buona percentuale di vitalità delle stesse. Per la coltura la concentrazione cellulare iniziale è di ca. 10^5/ml; la stimolazione può essere ottenuta con PHA o con antigene, a seconda dell'impostazione dell'esperimento.

Ricordiamo che i linfociti non aderiscono alle pareti del recipiente di coltura.

Terreni di coltura

I terreni usati per le c. di t. possono essere naturali, sintetici e semisintetici (cioè terreni sintetici con aggiunta di liquidi biologici, quali siero, liquido amniotico, estratto di embrione, etc.). Si deve subito precisare che nonostante siano stati fatti molti studi nel campo della nutrizione cellulare, particolarmente dal gruppo di Morgan e da Eagle e coll., non esiste a tutt'oggi un terreno completamente sintetico, che consenta l'attaccamento delle cellule e la loro moltiplicazione. Solo la linea L di Earle è stata coltivata con successo in assenza di siero.

In fase di studio assolutamente iniziale sono ancora i terreni necessari per funzioni specializzate: si sa, ad es., che la Vit. A è indispensabile per la crescita degli epiteli ciliati e che la sopravvivenza di certi tessuti è legata alla presenza di ormoni adeguati nel terreno (estrogeni per alcuni organi sessuali femminili, tessuto ipofisario per la corteccia surrenale, etc.).

Tutti i terreni per c. di t. sono costituiti da: *a*) una soluzione salina bilanciata, con l'1-2‰ di glicoso, isotonica col siero di sangue della specie animale dalla quale derivano le cellule, e più o meno tamponata in modo da mantenere il pH a livelli fisiologici; essa fornisce anche una concentrazione adeguata di ioni inorganici indispensabili; *b*) una miscela di aminoacidi e vitamine; *c*) siero, in percentuale variabile dal 5 al 20% o più (umano, di vitello, di cavallo).

Un'eventualità da tener presente nell'uso del siero è la sua tossicità e quindi la necessità di una prova per escluderla: la cosa migliore è quella di saggiare l'efficienza di piastramento (v. sopra) di una linea nota in presenza del siero da usare (bisogna tuttavia tener presente che un siero può essere tossico per una linea cellulare e non tossico per un'altra). Il rischio della tossicità è minore se si usano *pools* di più sieri o se il siero è inattivato (mediante riscaldamento a 56 °C per 30 min). Il siero di cordone ombelicale umano e quello di vitello fetale, oltre ad essere particolarmente buoni per la crescita delle colture, non danno praticamente mai fenomeni tossici.

Nei terreni naturali gli aminoacidi sono forniti da un idrolisato di lattalbumina e le vitamine da estratto di lievito; nei terreni sintetici, la lattalbumina e l'estratto di lievito sono sostituiti da un miscuglio a composizione nota di aminoacidi e da una miscela di vitamine, anch'essa di nota composizione.

Uno dei migliori terreni sintetici è rappresentato dal *Minimum Essential Medium* (MEM) di Eagle (1959).

Il sistema tampone più largamente usato per le c. di t. è fornito dal bicarbonato. Questo è incluso nelle soluzioni saline bilanciate in quantità variabile dallo 0,35‰ (Hanks) al 2,2‰ (Earle), a seconda che la soluzione debba equilibrarsi con l'aria oppure con un'atmosfera a contenuto di CO_2 dell'ordine del 5%, quale si realizza nei termostati a CO_2. Il bicarbonato funziona da tampone col CO_2 presente nello spazio gassoso al di sopra delle cellule: questo spiega perché quando si usano terreni a basso contenuto di bicarbonato le bottiglie delle colture debbano essere chiuse ermeticamente e perché i rapporti reciproci tra cellule, volume del terreno e volume dello spazio gassoso sovrastante siano di regola abbastanza critici (particolarmente nel caso di inoculi cellulari molto bassi e delle colture in sospensione).

Soluzioni saline tamponate esclusivamente con fosfati non sono usate in terreni di coltura, ma servono piuttosto come solventi per la tripsina e il versene, per lavare le cellule o come diluenti per virus, tossine, etc., che debbano essere aggiunti alle colture. Il prototipo di tali soluzioni è il PBS (*Phosphote Buffered Saline*) di Dulbecco. In alcuni casi particolari al bicarbonato è stato sostituito come sistema tampone quello costituito dalla base organica *tris*-idrossimetilaminometano (detta comunemente *Tris*) e da ac. cloridrico; tuttavia anche in questi casi si è osservato che le cellule crescono meglio a bottiglia ermeticamente chiusa, il che indicherebbe che il CO_2 ha un suo ruolo preciso nel metabolismo cellulare. Con un tampone a base di *Tris* e citrato si sono avuti buoni risultati anche nel clonaggio delle cellule. In qualche caso è stato usato come tampone l'ortofosfito.

Recentemente hanno dato buona prova nelle colture cellulari due tamponi relativamente nuovi: l'ac. N-*tris*(idrossimetil)metil-2-aminoetansolfonico (TES) e l'ac. N-2-idrossietilpiperazina-N'-etansolfonico (HEPES); sono tuttavia troppo costosi per essere usati abitualmente, e probabilmente per questo motivo l'esperienza che se ne ha è limitata.

Per rendere più pratica e rapida la preparazione dei terreni, i quali, oltre ad essere tuttora piuttosto complessi, sono soggetti a facile deterioramento, si ricorre ad alcuni accorgimenti tecnici: le soluzioni saline vengono preparate e sterilizzate sotto forma di soluzioni madri concentrate 10 o 20 volte, avendo cura di tenere separati quei componenti (quali fosfati e sali di calcio) che in tali condizioni darebbero luogo a precipitati; le vitamine sono preparate e sterilizzate sotto forma di miscele 100 volte concentrate e conservate a —20 °C, distribuite in piccole quantità, in modo da evitare eccessivi congelamenti e scongelamenti; analogamente la glutammina è preparata in soluzione 100 volte concentrata e conservata, già sterile, a —20 °C, in piccole quantità. Le miscele di aminoacidi si conservano bene a +4 °C. Il terreno finale è così rapidamente preparato, aggiungendo sterilmente all'opportuna quantità di acqua bidistillata già sterile le aliquote necessarie delle varie soluzioni madri e per ultimo il siero; conservato a +4 °C, può essere usato per un paio di settimane. Esistono in commercio già pronte le varie soluzioni madri, come pure terreni pronti per l'uso o sotto forma di polveri solamente da sciogliere e filtrare.

Conservazione delle cellule alle basse temperature

Il mantenimento delle colture cellulari richiede una cura costante ed è piuttosto dispendioso; inoltre le cellule, sottoposte ai continui trasferimenti resi necessari dalla loro rapida crescita, tendono nel corso del tempo a cambiare le proprie caratteristiche. Per questi motivi si è fatto ricorso all'uso delle basse temperature per conservare le colture in uno stato di vita latente, e dopo molti infruttuosi tentativi si è giunti a definire le condizioni che ne consentono la conservazione con garanzia pressochè assoluta di sopravvivenza. Queste condizioni sono essenzialmente: 1) l'aggiunta al terreno, nel quale le cellule sono sospese per essere congelate, di glicerina o (preferibilmente) dimetilsulfossido (dal 5 al 15%); 2) temperatura di con-

Digitized by Google

servazione di —70 °C o più bassa; 3) raffreddamento graduale (in 40-60 min).

Alla temperatura di —70 °C (quale è assicurata da appositi *freezers*) le cellule conservano la loro vitalità per alcuni mesi, mentre una sopravvivenza più sicura e di più lunga durata è assicurata da temperature inferiori a —90 °C; in pratica si usano cassette refrigerate con azoto liquido, nelle quali si raggiunge una temperatura compresa tra —150 e —180 °C.

Le cellule da congelare devono essere in condizioni ottime e in fase di crescita esponenziale; sono staccate dalle pareti del recipiente di coltura con la tecnica abituale (v. sopra) e sospese in terreno di crescita con aggiunta di glicerina (o dimetilsulfossido), alla concentrazione di 1-4 × 10^6/ml. Aliquote di 2-3 ml sono distribuite in fiale da vuoto, che sono poi chiuse alla fiamma e raffreddate immediatamente. È stato visto che l'ambito di temperatura critica per la sopravvivenza è compreso tra 0 e —25 °C e che in quest'ambito la velocità di raffreddamento ottimale è di 1-2 °C/min: è da anni disponibile commercialmente un apparecchio che consente il raffreddamento al ritmo di 1 °C/min fino a —25 °C; raggiunta questa temperatura, le fiale sono poste nel *freezer* a —70 °C (o —80 °C) o nella cassetta ad azoto liquido. Un'altra tecnica proposta è di raffreddare le cellule infialate per 1 h a +4 °C e per 1 h a —20 °C, e trasferirle quindi nella cassetta ad azoto liquido. Altri AA., infine, pongono direttamente a —80 °C o in azoto liquido le fiale, immediatamente dopo averle sigillate alla fiamma.

Per ripristinare le colture, una fiala viene rapidamente scongelata in bagnomaria a 37 °C, le cellule trasferite nel recipiente di coltura e, dopo aggiunta del terreno, messe a incubare a 37 °C. Le colture di collezione sono generalmente scongelate e ricongelate ogni 6 mesi.

Trasporto delle cellule

Le c. di t. possono essere spedite a lunga distanza con qualche precauzione. È consigliabile usare sempre la via aerea e prendere le opportune misure contro i possibili sbalzi di temperatura durante il viaggio. Le colture in monostrato, inoltre, devono essere private completamente del terreno (o, in alternativa, i recipienti vanno riempiti totalmente), ad evitare che il liquido, oscillando, favorisca il distacco delle cellule.

Colture di tessuti di insetti

Un brevissimo cenno viene fatto in questa sede anche alle c. di t. di insetti. I numerosi tentativi in questo campo sono stati coronati da successo nel corso degli ultimi 10 anni, dopo che si è riusciti a definire le condizioni ottimali per la coltura (le quali riguardano essenzialmente il pH, la concentrazione del cloruro di sodio e i rapporti ionici Na/K e Ca/Mg); si dispone attualmente di alcune linee continue di cellule di insetti.

Oltre che dall'esigenza di studiare i virus patogeni per gli insetti, per la patologia umana l'interesse verso tali colture è derivato dal fatto che gli arbovirus (v.), patogeni appunto per l'uomo e per alcuni animali superiori, sono veicolati da insetti nei quali si moltiplicano.

Applicazioni

Le cellule in coltura sono state un materiale molto sfruttato per studi di morfologia, a proposito dei quali è appena il caso di accennare all'enorme mole di lavoro svolto associando alla tecnica di coltura quella della ripresa microcinematografica; numerose sono state anche le ricerche nel campo dell'istogenesi e dell'organogenesi, le quali si sono valse quasi esclusivamente della tecnica dell'espianto, che può considerarsi la tecnica tradizionale di c. di t. e praticamente l'unica nota fino al 1945. Questi argomenti sono stati già ampiamente trattati (v. sopra).

Più recentemente determinazioni quantitative di alcuni componenti cellulari sono state ottenute mediante l'associazione di una colorazione cellulare specifica (ad es., la colorazione di Feulgen per il DNA) con la misurazione ottica della quantità di luce assorbita oppure mediante la misura dell'assorbimento della luce U. V. da parte di strutture capaci di tale assorbimento. Lo studio di cellule in coltura con il microscopio a interferenza ha consentito di determinare l'indice di refrazione del citoplasma e di calcolare quindi la concentrazione in esso delle sostanze solide e la massa cellulare secca. L'applicazione alle c. di t. delle tecniche autoradiografiche ha fornito molte informazioni sulla localizzazione intracellulare di particolari componenti e sulle modificazioni quantitative di questi in condizioni diverse; un esempio è la sintesi del DNA, seguita attraverso l'incorporazione di timidina marcata nel nucleo. L'estensione alle cellule coltivate *in vitro* dei metodi della microscopia elettronica ha ampliato le conoscenze sulla morfologia cellulare a livello ultramicroscopico e ha portato un contributo notevolissimo specie allo studio dei rapporti cellula-virus. Recentissima anche l'applicazione del microscopio a scansione allo studio della superficie delle cellule in coltura (figg. 35, 36, 37).

Nel campo della biologia e della fisiologia cellulare è stato possibile studiare la crescita di una popolazione cellulare omogenea in condizioni standardizzate, seguendo con grande precisione l'aumento del numero delle cellule, delle proteine totali, del DNA, dell'RNA, etc. Sono stati fatti studi in c. di t. sulla sintesi del collagene e sulla fisiologia dei mucopolisaccaridi. La letteratura riporta anche pochi casi di produzione di ormoni *in vitro* in colture di cellule, animali e umane, derivate da tumori di ghiandole endocrine o anche da ghiandole normali (ipofisi, surrene, tiroide e paratiroidi).

La tecnica di c. di t. *in vitro* ha avuto altre interessanti applicazioni che ne hanno messo in evidenza l'importanza anche in campi collaterali della ricerca scientifica.

In farmacologia, le c. di t. sono state usate per saggiare l'azione sulle cellule di varie sostanze farmacologicamente attive. In particolare il Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC) degli U.S.A. ha introdotto il test su c. di t. nel suo programma di *screening* per l'attività antitumorale di tutti i composti sintetici.

Indiscutibile è il contributo dato alla radiobiologia con lo studio dell'azione diretta delle radiazioni sulle cellule: nozioni fondamentali sugli effetti delle radiazioni sulla dinamica della popolazione cellulare, su diversi meccanismi sintetici intracellulari e sulla radiosensibilità intrinseca delle cellule sono state in tal modo acquisite (v. sopra: *ricerche sperimentali su cellule in coltura*).

Nel campo della batteriologia, una mole notevole di lavoro ha avuto per oggetto l'allergia tubercolinica e la moltiplicazione, nelle cellule coltivate *in vitro*, di micobatteri, specie del bacillo tubercolare e di quello della lebbra. Ricordiamo anche gli studi sull'accrescimento, il ciclo vitale e il metabolismo delle rickettsie, microrganismi intracellulari, e quelli sul micoplasma (PPLO): sembra che alcuni membri di questo gruppo si comportino come agenti tossici intracellulari, distruggendo le cellule mediante alterazioni metaboliche derivanti dalla loro interazione con le cellule stesse.

Le c. di t. sono state anche molto usate per lo studio dell'azione sulle cellule delle tossine batteriche. Particolarmente estese le ricerche con la tossina difterica, che hanno avuto come logica conseguenza l'introduzione di un metodo per la titolazione della tossina e dell'antitossina difterica su c. di t., quelle sull'azione della neurotossina di Shiga e, più recentemente, dell'α-tossina di *Cl. welchii*.

Digitized by Google

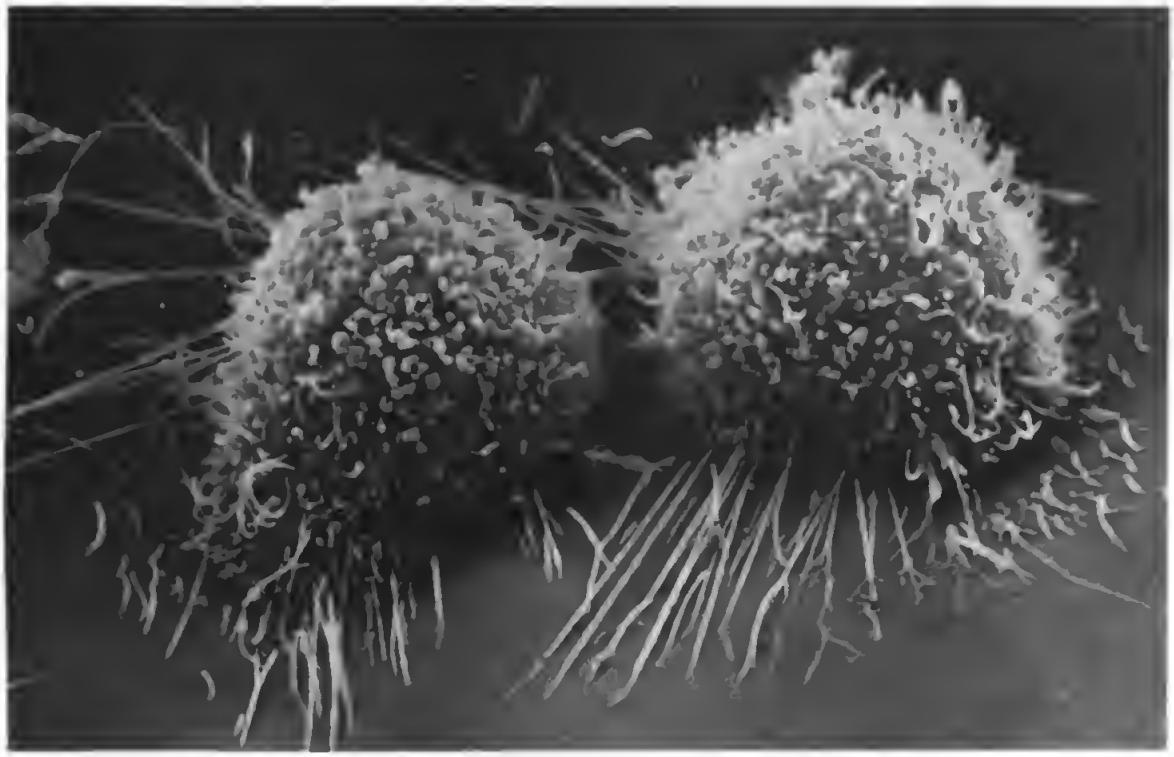


Fig. 35. Cellule di ovaio di *hamster* cinese coltivate *in vitro* e osservate al microscopio elettronico a scansione. La superficie cellulare è provvista di numerosi prolungamenti filiformi e di corte e tozze evaginazioni. Alcuni prolungamenti servono per fissare le cellule al substrato (7900 ×). (*Da J. Shay*).

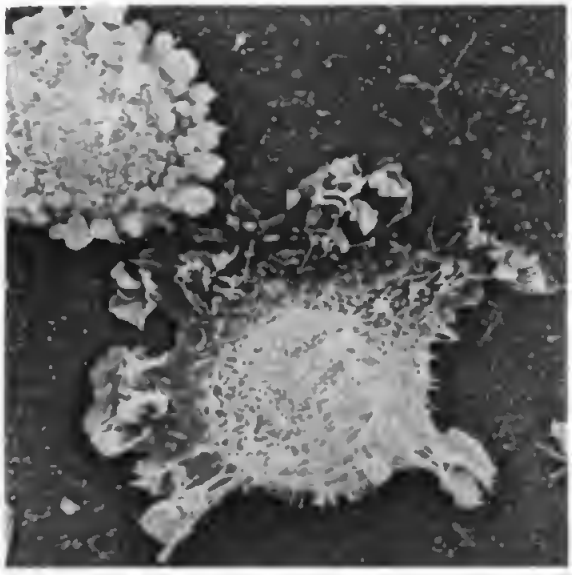


Fig. 36. Cellule di ovaio di *hamster* cinese coltivate *in vitro* e osservate al microscopio elettronico a scansione. La superficie cellulare è sollevata in ampie e sottili lamine, microvilli e bolle. La cellula in alto a sinistra è in tarda fase G1, quella in basso in fase G2 (5800 ×). (*Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter*, in *An Atlas of Scanning Electron Microscopic Anatomy, 1975, Lea-Febiger & Vallardi, Philadelphia, Milano*).

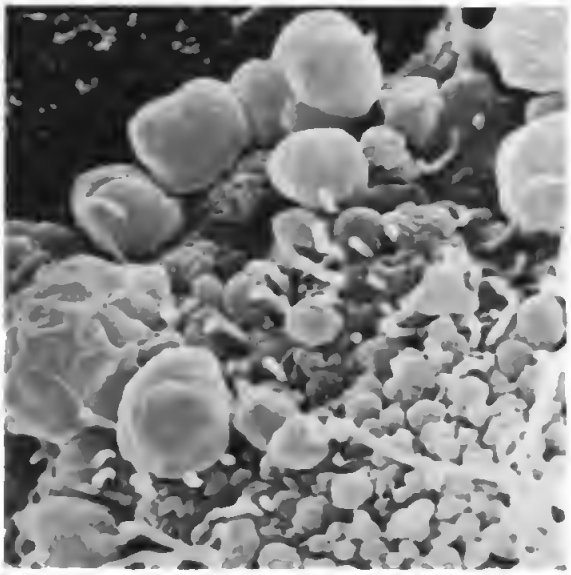


Fig. 37. Particolare della superficie di una cellula coltivata *in vitro* e osservata al microscopio elettronico a scansione. Numerose bolle e pochi microvilli caratterizzano la superficie di questo elemento cellulare (14.200 ×). (*Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter*, in *An Atlas of Scanning Electron Microscopic Anatomy, 1975, Lea-Febiger & Vallardi, Philadelphia, Milano*).

Digitized by Google

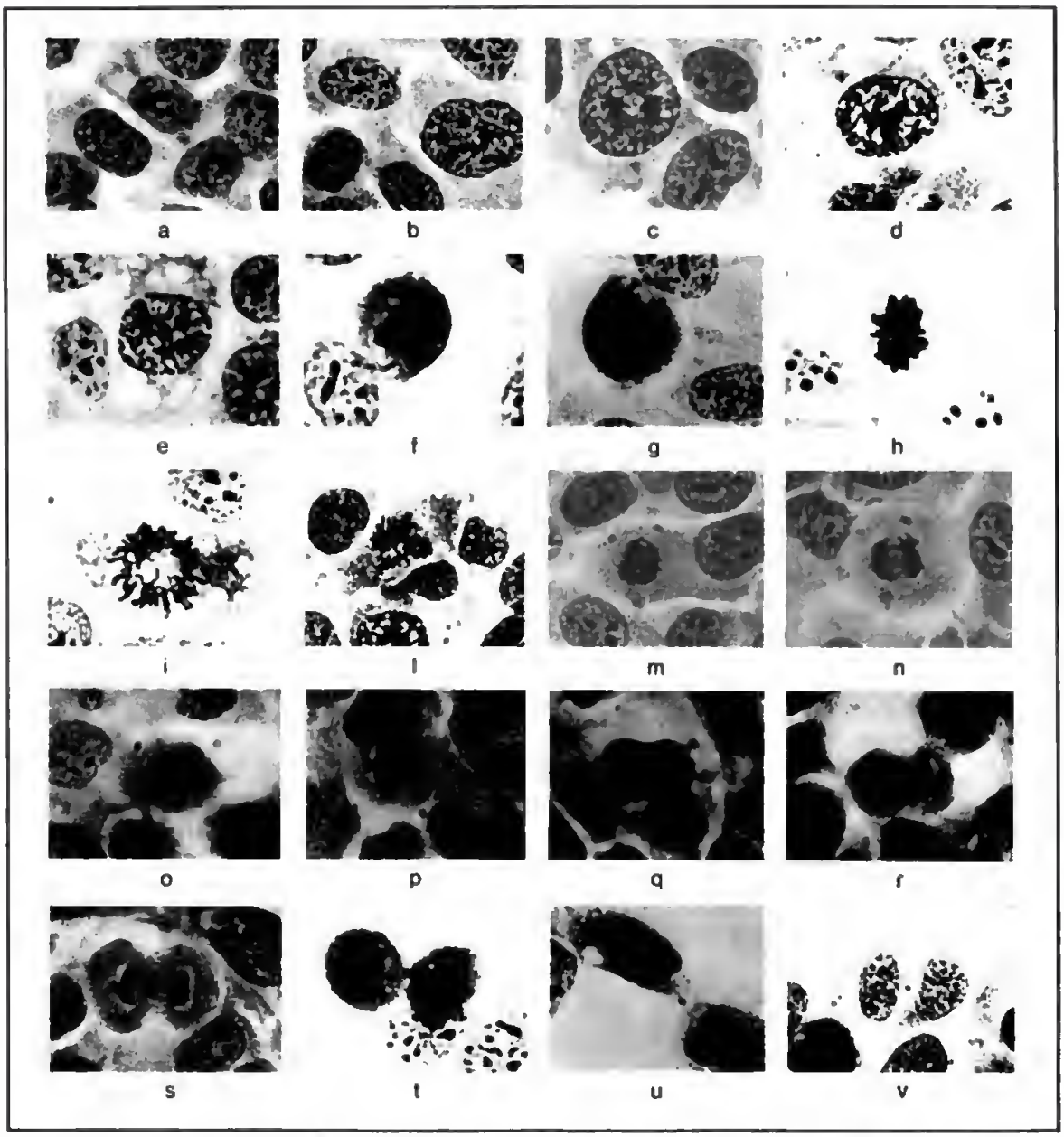


Fig. 38. Il meccanismo più diffuso di riproduzione cellulare è quello delle divisione indiretta o cariocinesi. Questa, che consente di dare a ognuna delle due cellule figlie un corredo cromosomico uguale (e uguale a quello della cellula madre), si attua attraverso una serie di eventi che interessano principalmente il nucleo della cellula e che vengono abitualmente suddivisi in quattro fasi. Le cellule delle colture *in vitro* offrono un ottimo materiale per una osservazione morfologica del fenomeno, in tutte le sue fasi. *Profase*: segna il primo passaggio dal nucleo a riposo o intercinetico al nucleo in riproduzione. Dalla cromatina, che nel nucleo in riposo si presenta sotto forma di zollette o di un sottile reticolo (*a*, *b*), cominciano ad individuarsi i cromosomi, in forma di filamenti che, dapprima lunghi e sottili, vanno progressivamente ispessendosi ed accorciandosi (*c*, *d*). Nella tarda profase i nucleoli si riducono e poi scompaiono (*e*); nella prometafase scompare anche la membrana nucleare e compare il fuso. *Metafase*: i cromosomi appaiono disposti al centro della cellula, dando origine a due immagini tipiche, a seconda che la cellula sia vista di lato (cromosomi in piastra equatoriale) o dall'alto (*f*, *g*, *h*, *i*). In questa fase i cromosomi sono attaccati al fuso mediante il centromero o costrizione principale, che ha una posizione fissa per ogni cromosoma; ognuno di essi nella metafase si divide longitudinalmente in due, cosicché da ogni cromosoma se ne originano due uguali. *Anafase*: i due cromosomi uguali si dirigono ognuno verso uno dei due poli opposti del fuso, che in questa fase ha forma cilindrica (*l*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q*, *r*, *s*). *Telofase*: attorno ai due gruppi di cromosomi migrati ai poli si riforma la membrana nucleare (*t*, *u*). Al principio sono ancora riconoscibili i cromosomi che si guardano nelle due cellule gemelle; poi essi perdono la loro individualità, mentre ricompaiono i nucleoli. Come unico segno della recente divisione rimane riconoscibile, spesso a lungo, il cosiddetto «corpuscolo intermedio» (*t*, *u*, *v*). 800 .

Digitized by Google

Molti protozoi parassiti, compresi alcuni agenti etiologici di malattie tropicali, sono stati coltivati in c. di t.

Ancora più vaste le applicazioni allo studio dei virus: è noto infatti che questi microrganismi non sono in grado di svilupparsi in terreni di coltura, ma si riproducono solo dentro le cellule viventi; nelle cellule coltivate *in vitro* i virus si moltiplicano, determinando spesso lesioni caratteristiche, morfologiche e metaboliche. Tanto le colture primarie quanto quelle continue si prestano perciò alla rivelazione e all'identificazione di virus, costituendo un sussidio diagnostico indispensabile nelle indagini epidemiologiche. Con l'aiuto delle c. di t. molti virus già noti sono stati isolati da malati, e molti fino allora sconosciuti sono stati scoperti. Va da sé che le c. di t. si prestano ottimamente per titolazioni sia di virus che di antisieri specifici.

Inoltre, come già accennato, sulle colture di cellule è possibile ottenere grandi quantità di virus, che, opportunamente attenuati o uccisi, vengono usati per la preparazione di vaccini; in particolare, l'uso della coltura primaria di rene di scimmia per la preparazione del vaccino polio ha subito negli anni '50 un impulso notevolissimo.

A questo punto bisogna aggiungere che molto interesse hanno suscitato, quale substrato adeguato per la produzione di vaccini virali, le colture cellulari diploidi umane. Esse presentano, infatti, sulle colture primarie di rene di scimmia, una serie di vantaggi, tra i quali uno dei principali ci sembra quello di poter essere facilmente congelate e rimesse in coltura al momento opportuno. In questo modo, mentre lo stock è congelato, le cellule possono essere completamente studiate (prima di essere usate per la moltiplicazione del virus) dal punto di vista ad es. del cariotipo e della presenza di virus latenti o di attività tumorigena; inoltre, una medesima linea diploide può fornire una quantità di cellule tale che pochissime linee basterebbero a produrre vaccini virali sufficienti alla popolazione mondiale! Una tale uniformità di substrato per la moltiplicazione di virus destinati ai vaccini non è neppure pensabile con colture primarie di rene di scimmia, poiché in esse le cellule derivano da un intero organo e organi di individui diversi sono usati di volta in volta.

I *minimum requirements* ai quali le cellule diploidi umane devono soddisfare per poter essere usate nella preparazione dei vaccini virali sono stati dettagliatamente stabiliti ad Abbazia (Jugoslavia) nel 1963, in un simposio internazionale dedicato appunto a questo argomento. È superfluo sottolineare che rigide norme si applicano per l'accettabilità di una linea diploide dal punto di vista cariologico.

Tuttavia, nonostante anche i risultati favorevoli di uno studio collaborativo internazionale organizzato dall'OMS nel 1961 sulla linea WI-26, le cellule diploidi umane non sono state ancora usate così estesamente per la produzione dei vaccini come da molti si era preconizzato: nel 1967 soltanto ca. 1 milione di persone aveva ricevuto vaccini virali (contro poliomielite, morbillo, rosolia, adenovirus tipo 4) preparati su WI-38 (Conference on Cell Cultures for Virus Vaccine Production, 1967).

La moltiplicazione di alcuni arbovirus è stata studiata in una linea cellulare continua ottenuta dalla zanzara *Aedes aegypti*. Questo indirizzo di ricerca deve tuttavia considerarsi ancora ai suoi albori.

Le c. di t. hanno avuto un ruolo di primo piano nel rinnovato interesse per lo studio dei virus tumorali, dopo che Dulbecco e Vogt nel 1960 osservarono che colture *in vitro* di cellule embrionali di *hamster* e di topo, infettate con il virus del polioma, andavano incontro a « trasformazione » tumorale: questa era evidenziata, *in vitro*, da modificazioni morfologiche delle cellule, accompagnate dalla tendenza delle stesse a una crescita disordinata, pluristratificata e priva di orientamento e, *in vivo*, dalla capacità di produrre tumori dopo inoculazione in animali da laboratorio (topo, *hamster* siriano e cinese, coniglio, cavia, furetto). Il virus del polioma, assieme all'SV 40 e ad alcuni adenovirus (questi ultimi particolarmente importanti perché molto diffusi nella popolazione umana), è oggi un modello molto usato di virus tumorale a DNA (v. anche: VIRUS ONCOGENI).

La possibilità di ottenere la moltiplicazione delle cellule *in vitro* e di disporre di preparati microscopici nei quali si possano osservare con eccezionale chiarezza i vari stadi della mitosi (fig. 38) è stata ampiamente sfruttata per studiare in modo più completo il corredo cromosomico umano normale e per mettere in evidenza le alterazioni a livello cromosomico che in alcuni casi accompagnano le malattie ereditarie dell'uomo: è stato così acquisito da molti anni che il numero medio normale di cromosomi nell'uomo è di 46 (e non 48, come universalmente ammesso in precedenza) e che, solo per fare qualche esempio, le cellule degli individui affetti da sindrome di Klinefelter (v. KLINEFELTER, SINDROME DI) hanno un cromosoma sessuale X in più (sono cioè XXY, ma anche XXXY e XXXXY), mentre nel mongolismo (v. DOWN, SINDROME DI) vi è un cromosoma somatico in più (trisomia del cromosoma 21). Questi studi, i quali hanno tratto enorme vantaggio anche dalla scoperta che il trattamento con soluzioni ipotoniche dà immagini ben disperse dei cromosomi, si giovano di colture primarie di breve durata ottenute da materiale bioptico (per lo più cute) oppure da midollo osseo (prelevato mediante puntato sternale) o, infine, da linfociti di sangue periferico stimolati *in vitro* con fitoemagglutinina.

Un altro aspetto importante delle c. di t. è quello derivato dagli studi sulla fusione cellulare, osservata per la prima volta da Barski e coll. nel 1960 in colture miste di due linee cellulari di topo, come è già stato ampiamente riferito (v. sopra: *ibridazione di cellule somatiche*). Tra i contributi che la fusione cellulare ha portato nel campo della virologia, ricordiamo che la coltura mista, in presenza di virus Sendai inattivato, di cellule derivate dal tessuto cerebrale dei pazienti e di cellule cosiddette *indicator* (cellule di rene di cercopiteco in coltura primaria e in coltura continua, cellule HeLa, cellule diploidi umane WI-38) ha consentito recentemente (1970, 1972) ad alcuni ricercatori di affermare la natura virale di infezioni cerebrali, quali la panencefalite sclerosante subacuta, la sclerosi multipla e la leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Nel campo della genetica la fusione cellulare ha fornito informazioni importanti sui meccanismi fondamentali di controllo che operano nell'espressione genica delle cellule differenziate, mentre la fusione di cellule con *markers* cromosomici diversi ha aperto l'interessante prospettiva del mappaggio dei geni corrispondenti a date caratteristiche rilevabili: anche in questo campo sono stati già ottenuti dei risultati.

Bibliografia

Chang R. S., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **87**, 440.
Collotti C., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1960, **11**, 13.
Collotti C., Piccoli F. *et al.*, *Ann. Ist. Sup. Sanità*, 1968, **4**, 633.
Conference on Cell Cultures for Virus Vaccine Production, Nov. 6-8, 1967. *Nat. Cancer Inst. Monogr. n. 29*, 1968.
Earle W. R., Evans V. J. *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1951, **12**, 563.
Evans C. A., Middleton V. L., *J. Clin. Path.*, 1970, **23**, 822.
Evans V. J., Earle W. R., *J. Nat. Cancer Inst.*, 1947, **8**, 103.
Grace T. D. C., *Advances Virus Res.*, 1969, **14**, 201.
Hsu T. C., *J. Hered.*, 1952, 43, 167.
Meryman H. T., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, **85**, 503.

Digitized by Google

Meulen V. T., Koprowski H. *et al.*, *Lancet*, 1972, II, 1.
Parker R. C., *Methods of Tissue Culture*, 1961, 3 ed., Hoeber, New York.
Paul J., *Cell and Tissue Culture*, 1970, 4 ed., Livingstone, Edinburgh, London.
Penso G., Vicari G., *Rendic. Ist. Sup. Sanità*, 1959, **22**, 516.
Poste G., *Advances Virus Res.*, 1970, **16**, 303.
Proc. Sympos. on the Characterization and Uses of Human Diploid Cell Strains, held at Opatija, Jugoslavia, 1963, Institute of Immunology, Zagreb.
Puck T. T., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1956, **103**, 273.
Tashjian A. H., *Biotechnol. Bioengin.*, 1969, **11**, 109.
Van Hemert P. *et al.*, *Biotechnol. Bioengin.*, 1969, **11**, 875.
Vicari G., *et al.*, *Brit. J. Exp. Path.*, 1960, **41**, 179.
Vogt M., Dulbecco R., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1960, **46**, 365.
Willmer E. N., *Cells and Tissues in Culture* (*Methods, Biology and Physiology*), 1965-1966, Academic Press, New York.

CLELIA COLLOTTI

COLURIA

F. *cholurie*. - I. *cholurio*. - T. *Cholurie*. - S. *colurio*.

Con questo termine, che nel significato strettamente etimologico indica la presenza nelle urine dei costituenti caratteristici della bile, nell'accezione più seguita si intende in particolare l'eliminazione urinaria dei pigmenti biliari (v. BILIARI PIGMENTI), mentre si impiega il termine di *cololurio* (v.) per indicare quella dei sali biliari (v. BILIARI ACIDI). V. BILE; FEGATO E VIE BILIARI; ITTERO.

RED.

COMA

F. *coma*. - I. *coma*. - T. *Koma*. - S. *coma*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 791). - **Etiopatogenesi e fisiopatologia** (col. 793): *Coma da lesioni intracraniche*. - *Coma da cause extracraniche*. - *Coma alcolico*. - *Coma da barbiturici e da altri tossici esogeni*. - *Coma diabetico*. - *Coma iperosmolare*. - *Coma da acidosi lattica*. - *Coma ipoglicemico*. - *Coma uremico*. - *Coma epatico*. - *Coma respiratorio*. - *Comi endocrini*. - **Anatomia patologica** (col. 800). - **Alterazioni elettroencefalografiche** (col. 800). - **Evoluzione degli stati comatosi** (col. 800). - **Il medico di fronte al paziente in coma** (col. 801). - **Terapia** (col. 803).

Definizione e classificazione

Il *coma* è uno stato patologico caratterizzato da durevole e più o meno grave compromissione, fino alla perdita completa della coscienza, della motilità e della sensibilità, con conservazione, parziale o totale, delle funzioni vegetative. Questa definizione, che da un lato permette di differenziare il c. da altre condizioni di perdita di coscienza, quali la sincope (in cui la soppressione della coscienza è brusca e di breve durata e di regola si accompagna a cospicue alterazioni delle funzioni circolatoria e respiratoria) e i cosiddetti equivalenti epilettici (in cui la perdita di coscienza è estremamente fugace), tiene conto d'altra parte dei vari livelli di gravità con cui si manifestano quelle condizioni che nella comune accezione della terminologia medica vengono indicate come c. Da casi, infatti, in cui la coscienza e la motilità volontaria non sono del tutto perdute, e il tono muscolare e la sensibilità in parte conservati, e in cui sono conservate alcune attività riflesse, quali il riflesso corneale, il pupillare, quello della deglutizione e i riflessi tendinei, si va fino ai casi più gravi, in cui la coscienza, la motilità e la sensibilità sono totalmente soppresse, il tono muscolare è perduto, il riflesso corneale è assente, le pupille non reagiscono alla luce, ed inoltre il rilasciamento del palato molle conduce alla respirazione stertorosa, e la saliva, se si mette il malato di fianco, scola dalla bocca, e in cui, infine, l'accumularsi dei secreti nella gola e nella trachea produce il noto rantolo tracheale premortale.

Sono state proposte varie classificazioni per distinguere, in base alla gravità del quadro clinico, diversi gradi di c.: secondo una delle più seguite si considerano fondamentalmente quattro stadi, tenendo presente, tuttavia, che i confini tra l'uno e l'altro sono tutt'altro che netti, rappresentando il più spesso, piuttosto che limiti, momenti di passaggio tra diversi livelli di gravità.

a) *Coma profondo* (*grado IV*). — Il paziente non può essere risvegliato neppure dagli stimoli più violenti. Soltanto stimoli portati su particolari sedi, come la pressione sul processo stiloide al collo, sui nervi sopraorbitari, sulle radici delle unghie oppure il pizzicamento di masse muscolari o di tendini, possono provocare movimenti di difesa. Non vi sono movimenti volontari e la muscolatura è flaccida. Compaiono movimenti involontari delle mani e delle dita, come il «pizzicare» le lenzuola o il tentare di afferrare oggetti immaginari. I riflessi osteotendinei, il riflesso corneale e perfino quello pupillare possono scomparire. Si può osservare un caratteristico disturbo dell'atto della deglutizione (v.): un liquido non appena introdotto nella bocca refluisce dalle labbra, ma se esso viene portato ben dentro nella cavità orale, a livello cioè del tratto posteriore della lingua, allora il riflesso della deglutizione ha luogo normalmente. Nello stadio più profondo del c. anche quest'ultimo riflesso può essere abolito e i liquidi che raggiungono la faringe provocano crisi di soffocamento e accessi di tosse. Si ha incontinenza di urine e di feci. Il polso è di solito molto frequente, non di rado si rilevano modificazioni gravi del respiro, fino al respiro periodico vero e proprio; la pressione arteriosa può abbassarsi fino a livelli di shock.

b) *Coma poco profondo o stato semicomatoso* (*grado III*). – Stimoli particolarmente intensi provocano a volte riflessi di difesa, sia pure vaghi e imprecisi; anche stimolazioni tattili persistenti possono indurre una risposta analoga; la reazione verbale è limitata a gemiti o borbottii. Non appena lo stimolo viene a cessare, il paziente ricade immediatamente nel suo stato di torpore. I riflessi sono presenti, vi è incontinenza urinaria. Non vi sono di regola movimenti volontari.

c) *Coma leggero o coma vigile* (*grado II*). – Il paziente è in stato stuporoso, vale a dire è in grado di avvertire stimoli dolorosi e tattili, come pure rumori intensi e forti stimolazioni luminose. La risposta usuale è il tentativo di allontanare l'agente stimolante. Stimoli persistenti e ripetuti possono addirittura provocare il risveglio, al punto che il paziente risponde brevemente alle domande od obbedisce a ordini elementari. Sono presenti movimenti volontari. Il controllo degli sfinteri, assente in alcuni casi, in altri è del tutto normale.

d) Lo stato patologico di *sonnolenza* costituisce, infine, secondo la classificazione accettata dai neurologi della Mayo Clinic, lo stato comatoso di *I grado*.

Questa ormai classica suddivisione non può più essere considerata completa. Infatti, dopo l'introduzione dei moderni metodi di rianimazione, vanno considerati anche il *c. dépassé* e il *c. prolungato*.

Il *c. dépassé* (Mollaret e Goulon, 1959) è una condizione di vita del tutto particolare di soggetti comatosi, nei quali il sistema nervoso della vita di relazione e quello autonomo sono distrutti funzionalmente e gravemente compromessi anatomicamente e la sopravvivenza, assicurata dalla respirazione artificiale e dagli analettici, cessa automaticamente una volta che venga arrestato il controllo respiratorio e/o circolatorio.

Il c. è molto profondo, i riflessi tendinei sono aboliti

Digitized by Google

e quelli cutanei plantari indifferenti. I globi oculari sono immobili, le pupille, in midriasi bilaterale e simmetrica, non reagiscono affatto, il riflesso corneale è abolito, come pure il riflesso della deglutizione. Ogni movimento respiratorio spontaneo è assente, il collasso cardiovascolare è immediato non appena s'interrompa la perfusione di noradrenalina, la temperatura è relativamente sensibile alle variazioni termiche ambientali. L'EEG non mostra alcun segno di attività elettrica cerebrale.

Si tratta di stati irreversibili i quali si collocano in un certo senso al di là del c. più profondo (IV grado), donde il nome di *c. dépassé*, e che terminano inevitabilmente e a breve scadenza (5-10 giorni) con la morte somatica.

Il *c. prolungato* è anch'esso una condizione di sopravvivenza artificiale (durata minima: 3-4 settimane), resa possibile dai nuovi metodi di rianimazione (v.); in esso le manifestazioni della vita di relazione sono abolite irreversibilmente e totalmente, mentre le funzioni della vita vegetativa, a differenza che nel *c. dépassé*, non sono compromesse in maniera grave. Spesso dopo un breve periodo iniziale di torpore (*sidération vegetative*), la vita vegetativa può riprendere stabilmente e in misura notevole, sì da concedere a questi individui una relativa autonomia nei confronti dei mezzi di assistenza controllata del respiro e del circolo.

Si tratta di stati che possono durare anche molti mesi e perfino anni. Il paziente, sia pure eccezionalmente, può uscirne anche dopo molti e molti mesi, attraverso un lentissimo recupero della coscienza.

Etiopatogenesi e fisiopatologia

Il c. può essere dovuto a lesioni a sede intracranica oppure a cause extracraniche, fra le quali un ruolo principale hanno le intossicazioni da tossici esogeni di vario genere o da gravi deviazioni metaboliche (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA DEL COMA

C. DA LESIONI INTRACRANICHE:

- *malattie cerebrovascolari*
- *traumi cranici*
- *ematoma sottodurale*
- *ascesso cerebrale*
- *malattie flogistiche dell'encefalo e delle meningi*
- *tumori cerebrali*
- *epilessia*

C. DA CAUSE EXTRACRANICHE:

- *intossicazioni*
  - tossici esogeni: alcol, barbiturici, neurolettici, ossido di carbonio, etc.
  - deviazioni metaboliche: diabete, c. iperosmolare, c. da acidosi lattica, c. ipoglicemico, uremia, insufficienza epatica, insufficienza respiratoria
- *disturbi endocrini*
  - c. ipopituitarico
  - c. tireotossico
  - mixedema
  - iperparatiroidismo
  - insufficienza surrenale acuta
- *malattie sistemiche gravi*
  - infezioni (tifo, polmonite, etc.)
  - insufficienza circolatoria acuta (shock)

Coma da lesioni intracraniche

Le attività psicosensoriali e psicomotrici (linguaggio, percezioni, attività motorie, memoria, operazioni logiche, affettività) fanno capo a regioni cerebrali molto specializzate, a sede prevalentemente corticale. È facilmente intuibile come vaste lesioni distruttive della corteccia, quali possono verificarsi, ad es., nel corso di una grave emorragia cerebrale ovvero per estesi rammollimenti di origine trombotica, possano dar luogo all'insorgenza di c. Ma anche lesioni meno estese, che interessino la sostanza reticolare, possono essere causa di c., in quanto ne risultano compromesse le funzioni che il sistema reticolare ascendente svolge nei meccanismi di integrazione delle afferenze provenienti dalla periferia sensitiva e sensoriale e nella regolazione della veglia e del sonno (v. RETICOLARE FORMAZIONE; TRONCO ENCEFALICO). Tumori, rammollimento con edema cerebrale, ematomi, ascessi, encefalopatia di Wernicke, sono tutte condizioni che determinano, mediante compressione, torsione o soffusione emorragica, uno stato di sofferenza del tronco cerebrale, che sfocia nel c. anche in assenza di lesioni corticali (v. CRANIO; ENDOCRANICI TUMORI; ENCEFALOPATIE VASCOLARI; ENCEFALICI ASCESSI; ENCEFALITI; EPILESSIA).

Coma da cause extracraniche

Tratteremo in particolare del c. dovuto a intossicazioni e di quello da alterazioni metaboliche. Per il c. da malattie sistemiche gravi si rinvia il lettore alle voci relative (tab. I).

In condizioni normali le cellule nervose traggono il proprio fabbisogno energetico dall'ossidazione del glicoso (v. CERVELLO; NERVOSO SISTEMA). I dati oggi in nostro possesso indicano che l'utilizzazione del glicoso da parte del tessuto nervoso non è affatto un ciclo metabolico preferenziale o comunque facoltativo bensì strettamente obbligatorio per il mantenimento della normale funzione dei neuroni. Le scorte di ossigeno e di glicoso presenti nel tessuto nervoso sono inoltre così piccole in rapporto al suo fabbisogno energetico, che il normale funzionamento del tessuto nervoso stesso è strettamente subordinato al costante, ininterrotto rifornimento di tali sostanze ad opera del circolo sanguigno. Si comprende quindi come ogni qualvolta sia compromesso l'afflusso al cervello di ossigeno e/o di glicoso ovvero quando venga a essere ostacolato il normale svolgimento dei processi ossidativi del glicoso nell'ambito delle cellule nervose si creino i presupposti per l'insorgenza di turbe della coscienza fino al c. vero e proprio.

Tra i c. da cause extracraniche, quelli che seguono presentano particolare interesse per la frequenza e rilevanza clinica e per i problemi di diagnosi differenziale.

Coma alcolico

Insorge quando l'alcolemia supera i 5 g ‰. Il meccanismo attraverso il quale l'intossicazione alcolica può provocare insorgenza di c. è tuttora mal conosciuto: si è parlato di azione tossica dell'etanolo a livello delle membrane cellulari e forse delle formazioni sinaptiche; si è supposto ancora che l'ossidazione dell'etanolo distrarrebbe dal metabolismo ossidativo dei glicidi il sistema NAD-$NADH_2$; è stata anche prospettata l'ipotesi che l'acetaldeide, formatasi in quantità eccessiva dall'ossidazione dell'etanolo, possa interferire con le aldeidi grasse della mielina. Si è pensato infine che, almeno in alcuni casi, il c. sia dovuto all'ipoglicemia causata dall'azione di blocco esercitata dall'alcol sulla gliconeogenesi.

Coma da barbiturici e da altri tossici esogeni

Di solito nei soggetti in c. da ingestione di barbiturici il livello ematico di queste sostanze raggiunge 80-200 μg/ml. Detti composti inibiscono l'ossidazione del $NADH_2$,

Digitized by Google

indispensabile per la sintesi dell'ATP e per la conversione dell'ac. piruvico ad acetilcoenzima A. L'effetto inibitore dei barbiturici sulla sintesi dell'ATP si riflette negativamente sul meccanismo della pompa del sodio e quindi sui processi di ripolarizzazione della cellula nervosa. La diminuita formazione di ATP provoca ancora, nel c. da barbiturici, abolizione della sintesi di acetilcolina. Effetto analogo esercita sul metabolismo cellulare l'intossicazione da cloralio e da dinitrofenolo.

Anche il *c. da salicilici* sarebbe provocato da disordini metabolici nell'ambito della fosforilazione ossidativa.

Nell'intossicazione da *cianuro* e da *idrogeno solforato* il c. è dovuto alla grave anossia cellulare che queste sostanze provocano fissandosi sulla catena dei citocromi. Nell'intossicazione da *ossido di carbonio* questa sostanza si lega stabilmente con l'emoglobina, dando luogo a formazione di carbossiemoglobina: di conseguenza, la capacità di trasporto dell'ossigeno da parte delle emazie si riduce enormemente, con caduta della pressione parziale dell'ossigeno nel sangue. La grave anossia cerebrale che ne deriva costituisce la causa determinante del *c. da CO*.

Coma diabetico

Il c. diabetico è il risultato di perturbazioni metaboliche multiple, l'una all'altra connessa e reciprocamente aggravantisi, presenti in misura diversa nell'uno o nell'altro caso. L'iperglicemia e l'iperchetonemia rappresentano la premessa metabolica indispensabile, cui fanno seguito lo squilibrio idroelettrolitico e l'alterazione dell'equilibrio acido-base.

Come è noto l'insulina, oltre a stimolare la sintesi del glicogeno dal glicoso, esercita principalmente un'azione « permeabilizzante » sulla membrana delle varie cellule dell'organismo, favorendo l'ingresso in esse del glicoso e degli aminoacidi e, di conseguenza, la sintesi rispettivamente di glicogeno e di proteine. A livello del tessuto adiposo, inoltre, l'insulina da un lato favorisce l'assunzione da parte delle cellule del glicoso e la trasformazione di questo in grassi neutri, dall'altro inibisce la lipolisi e la conseguente produzione di acidi grassi (v. anche DIABETE MELLITO; INSULINA). Quando, come nel diabete, vi è carenza d'insulina, in primo luogo diminuisce il glicoso intracellulare, mentre aumenta il livello del glicoso extracellulare (iperglicemia). Contemporaneamente aumenta la lipolisi, cui consegue accentuazione della scissione degli acidi grassi e in definitiva aumento della formazione di corpi chetonici. L'iperglicemia e l'elevata chetonemia provocano a loro volta un aumento della pressione osmotica extracellulare, causa da un lato di profonda disidratazione cellulare, dall'altro di accentuata diuresi osmotica, con grave perdita quindi di liquidi e di elettroliti.

Tenendo, tuttavia, conto che le cellule nervose sono ormai quasi concordemente ritenute non insulino-dipendenti e che i corpi chetonici non sono di per sé tossici nei confronti del sistema nervoso, né vi è correlazione tra stato di coscienza e grado della chetoacidosi, si può affermare che l'iperglicemia e l'iperchetonemia non sono *di per sè responsabili* del c. diabetico; esse peraltro costituiscono la premessa e il passaggio obbligato per giungere all'acidosi e alla grave deplezione idrica ed elettrolitica. Soltanto queste ultime alterazioni metaboliche infatti turbano in misura determinante l'omeostasi della cellula nervosa e in particolare provocano nelle cellule cerebrali la comparsa di deficienze funzionali, cui si deve in definitiva la perdita di coscienza (v. anche ACIDO-BASE EQUILIBRIO; ACIDOSI E ALCALOSI; DIABETE MELLITO).

In particolare due eventi sembrano essere alla base della sofferenza della cellula nervosa nel c. diabetico: l'*acidosi intracellulare* e la *deplezione potassica*, condizioni queste reciprocamente aggravantisi fino a determinare un vero e proprio circolo chiuso: l'acidosi intracellulare provoca per parte sua fuoruscita dalla cellula di ioni K^+; la deplezione potassica, dovuta alle gravi perdite idriche ed elettrolitiche, provoca acidosi intracellulare e iperidratazione cellulare, in quanto per ogni 3 ioni K^+ che fuoriescono dalla cellula vi entrano 1 ione H^+ e 2 ioni Na^+.

Questi eventi si traducono nell'interno della cellula cerebrale, come del resto a livello di tutte le cellule dell'organismo, nella compromissione dei processi ossidativi del glicoso; la cellula cerebrale, così sensibile alle turbe del metabolismo ossidativo del glicoso, manifesta la sua sofferenza con la perdita progressiva della coscienza, fino al c. conclamato.

Coma iperosmolare

Si tratta di un c. piuttosto raro; con questo termine vengono oggi raggruppate tutte quelle sindromi nelle quali turbe della coscienza e in particolare uno stato di c. insorgono in conseguenza di un aumento patologico dell'osmolarità dei liquidi extracellulari.

L'instaurarsi di iperosmolarità dei liquidi extracellulari realizza, beninteso quando essa raggiunga valori veramente elevati, un richiamo osmotico così intenso da provocare una grave disidratazione delle cellule. Anche a livello cerebrale si può verificare una grave sofferenza delle cellule nervose, fino a provocare la comparsa di c.

L'aumento dell'osmolarità è sostenuto, a seconda dei casi, da:

1) aumento della concentrazione ematica degli elettroliti, in particolare del sodio;

2) aumento della concentrazione plasmatica di una sostanza a distribuzione prevalentemente extracellulare; si tratta per lo più di soggetti diabetici, nei quali la glicemia può raggiungere valori di 7-10 g‰ e oltre. Si parla allora di c. diabetico iperosmolare non chetoacidosico. Molto più raramente l'iperosmolarità è dovuta a soluti somministrati a scopo terapeutico, il glicoso stesso e il mannitolo;

3) associazione di iperglicemia e iperelettrolitemia.

È giustificato parlare di aumento dell'osmolarità quando essa superi 350 mOsm/l; non è raro però, in questo tipo di c., riscontrare valori superiori anche a 400 mOsm/l.

Per quanto riguarda il meccanismo attraverso il quale l'iperosmolarità può provocare sofferenza delle cellule nervose, a parte la grave disidratazione cellulare, si è fatto notare da alcuni AA. che il sangue, in molti di questi pazienti, diviene estremamente viscoso, con valori di ematocrito anche del 90%; ne consegue un estremo rallentamento della corrente sanguigna, che può costituire, indipendentemente da modificazioni biochimiche, un fattore di prim'ordine nel determinare lesioni trofiche cerebrali.

Nella tab. II sono riportate le principali cause di c. iperosmolare.

TAB. II. COMI IPEROSMOLARI

Con iperglicemia	c. diabetico iperosmolare non chetoacidosico; iperglicemia da somministrazione protratta di glicoso in soggetti ustionati, in labile equilibrio idrico.
Con ipernatremia senza danno cerebrale primitivo	perdite idriche extrarenali (colpo di calore, malattie gastrointestinali); perdite idriche renali; apporto idrico insufficiente; apporto eccessivo di sodio.
Con ipernatremia con danno cerebrale primitivo	diabete insipido; ipernatremie neurogene.

Coma da acidosi lattica

Si tratta di un c. molto raro, nel quale la sofferenza cerebrale è legata all'elevazione della lattacidemia. Questa condizione

Digitized by Google

è contrassegnata da una caratteristica alterazione dello ionogramma plasmatico, alterazione rappresentata dal cosiddetto « buco anionico ». In condizioni normali la somma dei due principali cationi (Na^+, K^+), espressa in mEq/l, è pressappoco uguale alla somma dei principali anioni (Cl^-, HCO^-_3, proteine), fatta uguale a 12 mEq/l la concentrazione delle proteine. In alcune condizioni patologiche si può avere accumulo nel sangue, a spese di anioni normali, di anioni patologici, vale a dire si determina un « vuoto » di anioni normali o « buco anionico ». Ciò può verificarsi nel c. diabetico, per la presenza di anioni chetonici, nell'insufficienza renale acuta per la presenza di anioni inorganici (PO_4^{3-}, SO_4^{2-}), e infine nell'iperlattacidemia, per accumulo di anione lattico.

Coma ipoglicemico

Le cellule nervose sono particolarmente sensibili all'ipoglicemia; privato di glicoso esse divengono incapaci di utilizzare l'ossigeno. Il ridotto afflusso di glicoso al cervello può essere inizialmente compensato da un aumento del flusso sanguigno; a lungo andare però e con l'accentuarsi dell'ipoglicemia, anche questo meccanismo non è più in grado di mantenere un apporto di glicoso sufficiente a garantire l'integrità della struttura e della funzione della cellula nervosa.

Quando la glicemia è normale, il cervello consuma 3,3 ml di ossigeno e 4,3 mg di glicoso per 100 g/min, vale a dire il cervello di un soggetto normale consuma in media in un minuto 46 ml di ossigeno e 60 mg di glicoso. Turbe della coscienza possono già comparire quando, in ragione dell'ipoglicemia, il consumo di glicoso scende a 45 mg e quello di ossigeno a 2,6 ml/100 g/min. Il c. infine si instaura per un consumo di ossigeno inferiore o uguale a 2 ml/100 g/min ovvero di 30 mg di glicoso per min.

Il grado delle varie alterazioni delle cellule nervose legate all'ipoglicemia, dall'iniziale danno della pompa del sodio con turbamento dell'omeostasi ionica cellulare fino alla necrosi delle strutture cerebrali, dipende volta a volta dalla rapidità con cui l'ipoglicemia si è instaurata, nonchè dalla sua intensità o durata. Come è noto esistono nel cervello depositi di glicogeno e di glicoso approssimativamente equivalenti a 2 g di glicoso. Si deve ad essi se, anche quando la glicemia è pressoché nulla, come ad es. avviene nel c. insulinico, le funzioni cerebrali non risultino subito irreparabilmente danneggiate. Questi depositi infatti, in presenza di un basso consumo cerebrale di ossigeno, quale del resto si verifica nel c. insulinico, si esauriscono soltanto dopo 90 min ca. Questo è appunto l'intervallo di tempo oltre il quale un c. insulinico diviene irreversibile, probabilmente perché, in seguito all'esaurimento dei depositi di carboidrati, vengono ossidati perfino i componenti strutturali ed enzimatici delle cellule nervose.

V. anche: DIABETE MELLITO; INSULINA.

Coma uremico

Nell'insufficienza renale i fattori potenzialmente neurolesivi sono molteplici. Ove si aggiunga che a determinare la comparsa delle manifestazioni nervose nell'insufficienza renale possono concorrere numerose cause extrarenali (ipertensione arteriosa, alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, somministrazione di medicamenti, dieta incongrua, età avanzata, etc.), si può ben comprendere come la presenza contemporanea di così numerose variabili abbia reso difficile o addirittura insolubile il problema di accertare l'effetto neurolesivo di ognuno degli elementi in causa.

A proposito della parte sostenuta dall'urea, ad es., si ammette che questa sostanza possa si essere responsabile, in soggetti uremici, di torpore, ansietà, confusione mentale e perfino dell'insorgenza di c., ma si pensa pure che all'eventuale azione tossica esercitata dall'urea debba necessariamente affiancarsi l'effetto lesivo di altri fattori, ad es. lo squilibrio idroelettrolitico. Sono stati anche chiamati in causa, pur senza che siano state formulate prove convincenti della loro azione elettivamente dannosa sul sistema nervoso, altri fattori, quali l'alterato equilibrio acido-base, l'accumulo nel sangue di creatinina, aminoacidi, acidi e amine aromatiche, fenolo, indolo e indacano, etc.

In realtà, allo stato attuale, si può concludere che il c. uremico è dovuto al concorso di più fattori, i quali intervengono in misura diversa da caso a caso. È certo possibile che la loro azione dannosa nei confronti delle strutture cerebrali si estrinsechi ostacolando l'assunzione dell'ossigeno da parte delle cellule nervose. A questo proposito ricordiamo che il consumo di O_2 da parte del cervello di soggetti uremici è in media di ml 2,3/100 g/min (valori normali 3,3 ml/100 g/min). (V. anche NEFROPATIE MEDICHE; UREMIA).

Coma epatico

Data la larga varietà di funzioni espletate dal fegato è estremamente improbabile che esista soltanto una causa di c. epatico. In realtà, in soggetti in c. epatico, si riscontra molto di frequente elevato livello ematico di *radicali ammonici*. Per quanto non sia stato constantemente dimostrato uno stretto rapporto tra disturbi della coscienza e iperammoniemia, questa alterazione biochimica è di così comune riscontro in questo tipo di c. da non sembrare dovuta a semplice coincidenza, tanto più che è possibile scatenare la sindrome in soggetti con cirrosi epatica, somministrando sia sali di ammonio che di urea ovvero una dieta ad alto contenuto proteico. Si tratta appunto di condizioni che possono provocare aumento dell'ammoniemia.

L'ammoniaca che si produce nell'organismo proviene per la maggior parte dall'intestino e costituisce il catabolita finale della degradazione delle proteine contenute nel lume intestinale a opera degli enzimi batterici o di quelli secreti dalla parete intestinale stessa. Tra le proteine che danno luogo a maggior formazione di ammoniaca vanno annoverate le proteine del sangue e ciò spiega la frequenza del c. epatico, in soggetti con cirrosi del fegato, in seguito a episodi di emorragia gastrointestinale.

Il metabolismo dell'ammoniaca segue principalmente tre vie:

1) il ciclo metabolico che culmina nella formazione di urea (ciclo di Krebs e Henseleit), il quale si svolge esclusivamente in sede epatica;

2) il ciclo della glutammina, il quale è ubiquitario, ma si svolge soprattutto a livello muscolare e cerebrale. La glutammina funge da vettrice dell'ammoniaca al fegato, dove questo composto s'ingrana nel suddetto ciclo dell'ureogenesi, e al rene, dove l'ammoniaca, liberata ad opera di una glutamminasi, viene eliminata con le urine;

3) il ciclo, ancora discusso, dell'ac. γ-aminobutirrico, a sede esclusivamente cerebrale.

Nel corso dell'insufficienza epatica si verifica, almeno nella maggioranza dei casi, un'intossicazione ammoniacale. L'ammoniaca, una volta accumulatasi nell'organismo, si lega rispettivamente all'ac. ossalacetico e all'ac. α-chetoglutarico, composti ambedue appartenenti al ciclo tricarbossilico di Krebs, interferendo quindi, sul metabolismo ossidativo degli idrati di carbonio e rendendo ragione pertanto della sofferenza delle strutture nervose.

Va inoltre ricordato che l'alcalosi e la depleziore potassica, quali possono verificarsi in seguito a somministrazione di sostanze saluretiche, favoriscono l'insorgenza del c. epatico da intossicazione ammoniacale. L'aumento del pH infatti sposta l'equilibrio

$$NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$$

Digitized by Google

in favore dell'ammoniaca non ionizzata, molto più diffusibile e neurotossica.

Ricordiamo, per completezza, che oltre all'intossicazione ammoniacale, è stato invocato, nella patogenesi del c. epatico, anche l'aumento della concentrazione ematica degli aminoacidi, della bilirubina libera, delle porfirine. (V. anche CIRROSI EPATICA; FEGATO E VIE BILIARI, *insufficienza epatica*).

Coma respiratorio

Nella genesi del c. respiratorio intervengono principalmente, nell'ordine, l'ipercapnia, l'ipossia, l'acidosi, lo squilibrio elettrolitico. Questi disordini sono intimamente associati e interdipendenti e probabilmente, almeno nella maggior parte dei casi, agiscono sommandosi l'uno agli altri.

Va tuttavia messo in rilievo che è l'ipercapnia che costituisce in realtà il fattore predominante nella genesi del c. respiratorio. La predominanza dell'ipercapnia rispetto all'ipossia, nella patogenesi delle turbe nervose da insufficienza respiratoria, è documentata anche dal fatto che in condizioni associate a semplice ipossia (vizi congeniti di cuore, permanenza prolungata ad elevate altitudini, etc.) non compaiono di regola manifestazioni neuropsichiche importanti. Al contrario il c. respiratorio può instaurarsi o può aggravarsi quando si voglia correggere, con la sola somministrazione di ossigeno, senza ventilazione meccanica, la componente ipossica del coma stesso.

Principalmente due sarebbero i meccanismi attraverso i quali l'ipercapnia esercita un'azione depressiva sulle cellule nervose, in particolare su quelle dei centri respiratori, fino a provocare il c.: l'edema cerebrale e l'acidosi intracellulare. L'ipercapnia determina infatti spiccata vasodilatazione cerebrale, cui corrisponde un notevole aumento del flusso di sangue al cervello: si verifica così aumento della pressione del liquor e in alcuni casi turgore delle vene retiniche, fino alla comparsa di papilledema. Il quadro dell'ipertensione endocranica è a volte così evidente da far avanzare in alcuni casi perfino il sospetto di neoplasia cerebrale. Secondo alcuni AA., però, le manifestazioni nervose in corso di c. respiratorio, anziché ad edema cerebrale, sarebbero legate all'acidosi intracellulare provocata dall'ipercapnia. In realtà alterazioni dell'EEG, identiche a quelle provocate da inalazioni di CO_2, possono essere prodotte anche dall'iniezione endovenosa di acidi; le stesse modificazioni dell'EEG, osservate nell'animale da esperimento nel corso di narcosi con CO_2, possono migliorare con l'iniezione endovenosa di bicarbonato di sodio, il quale, pur facendo aumentare la P_{CO_2} cerebrale, neutralizza in misura più o meno importante l'abbassamento del pH nel cervello. Nell'animale da esperimento è stato inoltre osservato che quando in corso di narcosi con CO_2 il pH cerebrale scende, in seguito al progressivo aumento della P_{CO_2}, al disotto di 6,6-6,8, si determina attraverso il danno della pompa del sodio un'alterazione dell'omeostasi ionica della cellula nervosa, con efflusso di potassio nello spazio extracellulare e migrazione del sodio nell'interno delle cellule nervose. Di pari passo s'instaurano le alterazioni dell'EEG.

Per quanto riguarda la parte sostenuta dall'ipossia nella fase ipercapnica dell'insufficienza respiratoria, rileviamo che essa costituisce un fattore aggravante dell'ipercapnia stessa. L'ipossia, infatti, favorisce l'accumulo di metaboliti acidi a livello cerebrale e inoltre, provocando aumento del flusso di sangue al cervello, costituisce un'altra causa, a lato dell'ipercapnia, di congestione ed edema cerebrale.

Comi endocrini

Ricordiamo in primo luogo il *c. ipopituitarico*, nel quale sembrano rivestire ruolo patogenetico fondamentale l'insufficienza surrenale e quella tiroidea, secondarie all'ipofunzione ipofisaria, e gravi turbe dell'equilibrio elettrolitico, in particolare l'iponatremia.

La patogenesi del *c. tireotossico* risiede nella compromissione, ad opera degli ormoni tiroidei in eccesso, dei processi di fosforilazione ossidativa, vale a dire l'energia prodotta nel corso dei processi ossidativi non viene immagazzinata in legami fosforici ad alta energia, bensì viene dispersa come calore. Ne deriva una carenza di ATP, spinta fino a gradi estremi, le cui conseguenze è facile comprendere.

Per quanto riguarda il *c. da mixedema* sono stati invocati più meccanismi: l'insufficienza respiratoria, legata ad ipoventilazione per ipofunzione dei muscoli respiratori, la diminuita attività dei centri termoregolatori ipotalamici, l'ipoglicemia, l'alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico, contrassegnato principalmente da iposodiemia e ipocloremia.

Un'altro c. di natura endocrina è quello legato ad una *crisi iperparatiroidea*, nel corso della quale l'elevata calcemia sarebbe responsabile di grave danno a carico del sistema nervoso stesso.

Infine, il c. da *iposurrenalismo acuto* è dovuto alle eccessive perdite di sodio e di cloro e quindi di liquidi, cui consegue un grave turbamento dell'omeostasi ionica e idrica a livello intracellulare. Lo shock e l'eventuale ipoglicemia costituiscono fattori che aggravano ulteriormente la sofferenza cellulare.

Anatomia patologica

A parte i casi di c. dovuto a lesioni intracraniche, la neuropatologia dei c. in genere e di quelli dismetabolici in particolare non presenta di solito aspetti peculiari. Vero è che, ad es., nel c. uremico l'edema cerebrale costituisce reperto frequente e così pure nel c. epatico, nel quale l'edema cerebrale si associa a colorazione itterica delle leptomeningi e del liquor. È pur vero, però, che si tratta di reperti per nulla patognomonici, ai quali, anche sul piano istologico, non corrispondono aspetti caratteristici che permettano di risalire all'uno o all'altro tipo di c.

Un cenno a parte merita l'anatomia patologica del c. *dépassé*: in questi casi la consistenza del cervello è notevolmente diminuita, fino a giungere talvolta alla vera e propria liquefazione della sostanza nervosa. Sul piano istologico si nota la scomparsa di neuroni, a carico della sostanza grigia della corteccia, dei nuclei della base, del cervelletto, del tronco. Caratteristica è in questi casi la reazione gliale e infiammatoria.

Alterazioni elettroencefalografiche

Non esiste un EEG specifico del c. In soggetti in stato comatoso si possono peraltro trovare alterazioni dell'EEG di vario genere, dalle frequenze rapide, superiori a 12 c/sec, fino a frequenze estremamente lente, dalle onde delta monomorfe alle onde delta polimorfe, e così via.

Tuttavia alcune figure o famiglie di tracciati predominano in alcune costellazioni cliniche (figure trifasiche nei c. metabolici; silenzio periodico nell'intossicazione barbiturica grave) e rivestono così importanza evocatrice in tema di etiologia.

Il solo tracciato per così dire tipico è costituito dalla linea costantemente isoelettrica del c. *dépassé*; si tratta di un tracciato nullo, persistente per giorni, isoelettrico anche dopo amplificazione intensa.

Evoluzione degli stati comatosi

Uno stato di c. può stabilirsi più o meno rapidamente. Può parlarsi di *c. latente* o imminente nel caso in cui è prevedibile che lo stato di c. inevitabilmente subentri qualora non si rimuovano in tempo le cause responsabili.

Può definirsi *precoma* la condizione che immediatamente

Digitized by Google

precede l'instaurarsi del c., condizione spesso difficile a differenziare dal 1° stadio del c. (v. sopra). E analogamente si può parlare di *postcoma* per indicare quello stadio immediatamente successivo al c., in cui alle fluttuazioni dello stato di veglia e dell'attività cosciente si accompagnano ancora modificazioni metaboliche e la non completa normalizzazione del quadro elettroencefalografico.

Il c. può evolvere verso la completa risoluzione, oppure verso la sopravvivenza con sequele di diversa natura e gravità o infine verso l'esito letale, in funzione del danno alle strutture nervose, della gravità del quadro clinico, dell'età del soggetto, dell'etiologia, nonché della qualità e della tempestività del trattamento terapeutico.

Si distinguono c. a evoluzione acuta, subacuta o cronica. Sono c. acuti quelli che hanno una durata che non va oltre una decina di giorni; gli altri durano settimane, mesi, o anche anni. Ma a misura che il c. si prolunga il quadro iniziale generalmente si corregge e in parte si compensa, le funzioni vegetative si stabilizzano ed è allora che gli eventuali deficit funzionali passano in primo piano. Le moderne tecniche di rianimazione e di assistenza respiratoria consentono oggi la sopravvivenza, e il passaggio alla cronicità, di casi di c. acuto altrimenti mortali a breve scadenza.

Nei c. non completamente reversibili residuano deficienze funzionali di diversa natura e gravità, che possono interessare in diversa misura la sensibilità, la motilità e le funzioni psichiche superiori. Da deficit parziali si può giungere a gravi compromissioni funzionali, alle quali si è già accennato a proposito del c. prolungato (v. sopra), e che possono anche assumere il quadro dello stupore da decerebrazione o della regressione psicomotoria completa.

Il medico di fronte al paziente in coma

In presenza di un paziente in c. dovranno anzitutto essere prese alcune misure elementari di pronto soccorso, quali il controllo della pervietà delle vie aeree, un immediato tamponamento di eventuali emorragie esterne e la prevenzione o terapia d'urgenza di un eventuale shock. Nel caso che il paziente debba essere trasportato in ambiente adatto, prima e nel corso del trasferimento si dovrà usare, tra le altre precauzioni, quella di evitare movimenti passivi del rachide, del collo e della testa, nell'eventualità di una frattura vertebrale, eventualità che comunque andrà accuratamente controllata con i mezzi d'indagine clinica e radiologica a disposizione. Il medico dovrà porsi poi il problema della diagnosi etiologica del c., iniziando con l'interrogare i familiari, o comunque altri eventuali testimoni, sulle condizioni in cui il paziente è stato trovato, e sui suoi precedenti patologici; eventualmente si dovrà porre il problema di una terapia iniziale che non interferisca con una diagnosi e non sia controindicata in nessun tipo di c. (ad es. ossigenoterapia e glicoso per via endovenosa).

Sarà opportuno che il medico, superata la situazione di massima urgenza, cominci un esame obiettivo piuttosto accurato, focalizzando la sua attenzione sui seguenti punti.

Cute e mucose visibili: potrà essere presente cianosi, che ovviamente deporrà per una difettosa ossigenazione, oppure potrà osservarsi il caratteristico color rosso ciliegia dell'intossicazione da CO. La presenza sulla cute di petecchie deporrà per una sindrome di Waterhouse-Friedrichsen, per il tifo, o per alcuni tipi di intossicazione (da Warfarin®, da alcuni pesticidi, etc.). Andrà quindi valutata l'idratazione della cute e del sottocutaneo: segni di disidratazione possono essere presenti nel c. uremico e in quello diabetico; nel c. ipotiroideo il sottocutaneo presenterà la caratteristica consistenza mixedematosa. La cute sarà calda e sudata nel c. tireotossico, mentre sarà fredda e sudata nel c. ipoglicemico e ove coesista shock.

Apparato cardiovascolare: polso e pressione hanno un'importanza più nei riguardi della prognosi immediata che della diagnosi.

La frequenza del polso è bassa in presenza di ipertensione endocranica o se coesiste blocco cardiaco, mentre una frequenza molto alta può far pensare a un c. da anossia cerebrale conseguenza di un ritmo ectopico.

La pressione arteriosa è bassa nell'intossicazione da alcol, da barbiturici, in presenza di shock, nel c. iposurrenalico. Può essere elevata nelle emorragie intracraniche e talvolta nelle infezioni setticemiche da gramnegativi ove non coesista shock settico.

Apparato respiratorio: la frequenza e il tipo del respiro rivestono la massima importanza nella diagnosi etiologica del c.

Nel complesso un'ipoventilazione, se associata a una acidosi respiratoria, indica un'insufficienza respiratoria periferica, da alterazioni bronchiali o polmonari, o un'insufficienza respiratoria centrale, da inibizione farmacologica o da compromissione organica dei centri respiratori.

Un'iperventilazione, eventualmente con un'alcalosi respiratoria, può far pensare a una iperpnea psicogena, a un c. epatico o da intossicazione da salicilati; può anche aversi un'iperventilazione da acidosi metabolica, ad es. nel c. diabetico o in quello uremico.

Un respiro superficiale e con bassa frequenza suggerisce un'intossicazione da barbiturici, morfinici o altri depressori del S.N.C. e dei centri respiratori. Nell'acidosi diabetica si può osservare il respiro a tipo Kussmaul, mentre in diverse affezioni traumatiche o vascolari dell'encefalo si osserva respiro stertoroso a tipo Cheyne-Stokes. Può essere presente un'apnea postiperventilatoria, che suggerisce una distruzione corticale delle zone frontali, mentre nelle gravi lesioni pontomesencefaliche o nelle emorragie intraventricolari si osserva la cosiddetta «iperpnea neurogena centrale», caratterizzata da aumento della frequenza e della profondità della respirazione. Il «respiro apneustico» caratterizzato da un arresto del respiro di 2-4 sec all'acme dell'inspirazione depone per una lesione del ponte a livello dell'emergenza del trigemino. Una respirazione del tutto disordinata, «atassia respiratoria», suggerisce una lesione bulbomidollare e della formazione reticolare che abbia distrutto o alterato gravemente i centri respiratori, con perdita quindi della reciproca regolazione tra inspirazione ed espirazione.

Assieme alla valutazione del respiro andrà attentamente valutata la presenza di singhiozzo, frequente nelle lesioni del midollo allungato e nei traumi toracici o addominali. Anche la presenza dello sbadiglio è molto importante, ed è molto frequente nella sindrome d'ipertensione endocranica e nelle lesioni espansive che occupino la fossa cranica posteriore.

Di grande importanza diagnostica è la valutazione dell'odore dell'alito, che potrà essere acetonico nel c. diabetico, urinoso nel c. uremico, col caratteristico *foetor hepaticus* nel c. da insufficienza epatica.

Apparato nervoso: come primo passo nell'esame neurologico del paziente in c., è opportuno che il medico osservi con attenzione per qualche tempo il paziente in stato d'incoscienza, valutandone la posizione e gli eventuali movimenti attivi.

La totale assenza di movimenti e di una postura definita, associata a un profondo stato comatoso, depone per un'interruzione midollare, mentre una rigidità da decorticazione (braccia in flessione e gambe in estensione) indica una lesione della capsula interna, del talamo o ampie lesioni della sostanza bianca degli emisferi. La presenza di una rigidità da decerebrazione può essere invece secondaria ad accidenti vascolari mesencefalici o pontini. La flaccidità di un emicorpo depone per accidenti cerebrovascolari recenti. Andrà anche ricercata la risposta motoria del paziente in c. a stimoli dolorosi applicati in varie parti del corpo. Sotto stimoli piuttosto intensi è possibile rilevare rigidità da decorticazione o rigidità da decerebrazione; queste posture possono essere complete o parziali e possono talora combinarsi e alternarsi nel tempo.

Digitized by Google

Potrà essere presente tremore, grossolano, o a tipo *flapping*, o a tipo di mioclonia multifocale, specialmente nel c. da malattie metaboliche.

La presenza di convulsioni a tipo focale indica la relativa integrità del sistema piramidale.

Un altro gruppo di sintomi, da ricercare sempre con accuratezza, sono quelli relativi alla motilità oculare estrinseca e intrinseca. Per quanto riguarda la motilità estrinseca, la presenza di una deviazione laterale dello sguardo è sempre indice di una lesione distruttiva asimmetrica che abbia colpito i centri oculomotori. Tali lesioni possono essere a carico dell'emisfero o del tronco dell'encefalo. Una fissità dello sguardo in avanti può indicare una sofferenza biemisferica diffusa; una deviazione verticale coniugata o una paralisi dello sguardo verso l'alto indicano in genere delle compromissioni del tronco encefalico con lesioni delle commissure posteriori o del fascicolo longitudinale mediale.

Nel paziente in c. andrà sempre esplorato il riflesso corneale, che se presente richiede in genere uno stimolo più intenso che nel soggetto normale. La chiusura delle palpebre e la deviazione in alto dello sguardo (fenomeno di Bell) indicherà l'integrità delle vie di collegamento tra ponte e mesencefalo. La mancanza della chiusura delle palpebre indicherà una lesione del nucleo del facciale o della via afferente o efferente del riflesso.

La massima cura andrà quindi posta nell'esame dei riflessi pupillari; data l'importanza del mesencefalo nell'integrazione di questi riflessi, la loro conservazione depone per un'assenza di alterazioni in questa sede. Nelle lesioni mesencefaliche ampie generalmente si osservano una midriasi e una mancanza bilaterale della risposta alla luce: ugualmente si osservano midriasi e mancanza del riflesso pupillare nell'avvelenamento da atropina o scopolamina, nelle anossie gravi, e nel c. ipoglicemico, mentre nelle intossicazioni da morfina, eroina e oppiacei in genere si possono osservare la caratteristica miosi e un'apparente abolizione del riflesso pupillare alla luce.

Un'analoga miosi può osservarsi nelle lesioni del ponte, in cui le pupille sono puntiformi e poco reagenti, mentre nelle lesioni diencefaliche le pupille sono meno miotiche e conservano il riflesso alla luce visibile anche senza l'aiuto di una lente; lo stesso quadro si osserva generalmente nel c. da malattie metaboliche.

È anche molto importante osservare i movimenti oculari spontanei nei pazienti affetti da c.; questi indicano una relativa conservazione delle funzioni pontomesencefaliche: la scomparsa di questi movimenti è un segno prognosticamente sfavorevole, indicando l'interessamento di ponte e mesencefalo.

Un altro segno da ricercare con accuratezza è il nistagmo, spontaneo o provocato, che permette di ottenere importanti informazioni sull'integrità dei nervi oculomotori e dei centri nervosi preposti ai movimenti oculari.

Va ricordato che nel c. da barbiturici o da idantoinici i movimenti oculari sono assenti, ma le reazioni pupillari intatte.

Esami di laboratorio. – Il paziente in c. va cateterizzato; il campione di urina deve essere subito esaminato per la presenza di glicoso, acetone e proteine. Andrà anche controllato il peso specifico delle urine.

Nel caso si sospetti un avvelenamento da barbiturici o morfinici e sia possibile un controllo colorimetrico o gascromatografico per l'identificazione di queste sostanze, andrà sempre raccolto un campione di urina, di sangue ed eventualmente di contenuto gastrico per l'invio al laboratorio.

Sarà anche opportuno, per fini diagnostici o terapeutici, eseguire la determinazione della glicemia e dell'azotemia, l'esame emocromocitometrico completo, la determinazione del pH ematico, del Po_2 e della riserva alcalina, del sodio, del potassio e del calcio.

Altre ricerche di estrema importanza sono l'EEG e l'esame del liquido cerebrospinale: andranno attentamente valutate pressione e caratteristiche del liquor.

Terapia

Non è qui possibile soffermarsi, sia pur brevemente, sui vari presidi terapeutici che vanno adottati nei diversi tipi di c. Ogni paziente in c., purché non si tratti di c. postepilettico o di c. ipoglicemico, nei quali è necessario un trattamento immediato, deve essere ospedalizzato al più presto.

Una volta ricoverato, il paziente in c. riceverà immediatamente una terapia sintomatica indirizzata al controllo dei sintomi più allarmanti, vale a dire dell'insufficienza respiratoria (somministrazione di ossigeno eseguita con l'apposita maschera o per cannula nasale, dopo aver praticato un'accurata aspirazione dei secreti eventualmente presenti nelle vie aeree; va tenuto sempre conto di eventuali parziali controindicazioni [ad es. c. ipercapnico]; se necessario si ricorrerà a farmaci stimolanti i centri respiratori, o alla somministrazione di O_2 con una percentuale di CO_2 del 5%), dello shock, dei disturbi del ritmo cardiaco, delle alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base. Sarà anche opportuno cateterizzare il paziente per evitare la comparsa di ritenzione urinaria. Sarà attuata infine la profilassi e la cura delle manifestazioni infiammatorie.

Alla terapia sintomatica verrà ovviamente affiancata quella etiologica; verrà tentato quindi, in caso d'intossicazione esogena, l'allontanamento della sostanza tossica; saranno somministrati, ove esistano, antidoti, saranno eventualmente attuate l'exsanguinotrasfusione, la dialisi peritoneale, l'emodialisi con il rene artificiale.

Nei c. dismetabolici saranno intraprese le misure atte a correggere la deviazione metabolica (somministrazione di insulina nel c. diabetico, correzione dell'ipossia e dell'ipercapnia mediante ventilazione meccanica nell'insufficienza respiratoria, etc.).

Bibliografia

Baumann J., Fischgold H. *et al.*, *Les comas*, 1965, L'Expansion, Paris.
Bernier J. J., Paupe J., *Glucides*, 1963, Masson, Paris.
Derot M. *et al.*, *Les entretiens de Bichat*, 1965.
Evreux J. Cl. *et al.*, *Précis de toxicologie clinique*, 1968, Masson, Paris.
Fischgold H., Mathis P., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1959, suppl. 11.
Laborit A., *Neurophysiologie*, 1969, Masson, Paris.
Mayo Clinic, *Clinical Examination in Neurology*, 1957, Saunders, Philadelphia, London.
Mollaret P., Goulon M., *Rev. Neurol.*, 1959, **101**, 116.
Pericoli-Ridolfini F., *Policlinico (Prat.)*, 1969, **76**, 865.
Polli E. *et al.*, *I comi metabolici*, in *68° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1967.
Quastel J. H., *Atti VII Congr. Int. Neurol. Roma*, 1961.
Vigoroux R. P., *Conc. Med.*, 1969, **91**, 83.

SERGIO VULTERINI

COMEDONE: V. ACNE VOLGARE (I, 274).

COMMENSALISMO: V. ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE (II, 1454).

COMMOZIONE

F. *commotion*. - I. *concussion*. - T. *Kommotio*. - S. *commoción*.

Per commozione s'intende (con significato puramente materiale) la perturbazione delle funzioni di uno o più organi cagionata da una qualsiasi violenza esterna. A seconda dell'organo interessato si avrà così una c. cerebrale o, più propriamente, encefalica, una c. spinale, toracica, renale, testicolare, laringea e via dicendo. Si può comunque parlare di una c. generale nei casi di grave shock traumatico.

Il quadro clinico delle varie c. sarà quindi improntato all'ipofunzionalità dell'organo interessato, quantunque, in grado più o meno notevole, il sistema nervoso partecipi quasi sempre alle diverse sindromi commotive con segni di regola deficitari.

Digitized by Google

La più frequente e la più drammatica delle sindromi commotive è quella cerebrale che si traduce clinicamente con perdita di coscienza, con abolizione o diminuzione delle varie sensibilità, della motilità e della reflessività, con ipotonia muscolare generalizzata, pallore, midriasi spesso rigida, iposfigmia, aritmie cardiache e respiratorie, talvolta incontinenza sfinterica.

Il decorso delle c. in genere è variabilissimo: si va dalle c. fugaci a quelle durevoli e sfumanti nei quadri contusivi, alle c. gravissime premortali.

La patogenesi delle sindromi commotive, specie di quella cerebrale, è ben lungi dall'esser chiarita; sono state invocate, ora turbe puramente meccaniche, dinamiche, ora alterazioni circolatorie, ora stati acuti d'edema. Rispecchia appunto questi dubbi l'anatomia patologica della c.: considerata dapprima addirittura negativa, venne quindi rappresentata con molteplici e disseminate lesioni soprattutto vasali (piccole emorragie, vasodilatazioni paralitiche, microcontusioni con rotture capillari, etc.); pertanto la c. fu persino considerata come una particolare manifestazione della contusione, oppure, viceversa, le lesioni accertate furono ritenute conseguenze remote e non sostrato causale ed immediato della c. stessa.

Oggi la c. sta di nuovo riportandosi nei suoi antichi limiti: infatti si è ritornati a definirla come uno stato, fuggevole, di c.-shock con alterazione funzionale più o meno grave dell'organo colpito, disgiunto, però, da un obbligatorio reperto istopatologico.

Nel caso della c. cerebrale, alla cui base, come abbiamo visto, vi è un disturbo di coscienza, le alterazioni funzionali concernono verosimilmente la sostanza reticolare del tronco cerebrale direttamente o indirettamente interessata dal trauma.

C., nel senso di stato d'animo, non è voce correntemente usata nel linguaggio tecnico psichiatrico; si adopera più comunemente emozione, shock emotivo, trauma psichico, etc.

Bibliografia

Bouchard Ch., *Trattato di patologia generale*, 1900, UTET, Torino.
Della Beffa A., *I traumi cranici*, 1963, Vallardi, Milano.
Ferrio L., *Terminologia medica*, 1946, 3 ed., UTET, Torino.
Marchand L., *Syndromes commotionnels*, in *Nouveau Traité de médecine*, XIX, 1925, Masson, Paris, p. 269.

MARIO NISTAI*

COMPARTIMENTI, TEORIA DEI

La teoria dei compartimenti è impiegata nello studio dei fenomeni di cinetica biologica, cioè per lo studio della variazione nel tempo della concentrazione o della quantità di un dato materiale negli organismi viventi o in materiali biologici.

Un sistema è formato da un insieme di enti e dalle relazioni tra questi.

Nei sistemi compartimentali gli enti che li compongono possono essere raggruppati in un numero finito di componenti omogenei, detti compartimenti. Un *compartimento* (o scompartimento) rappresenta un volume ideale (volume di distribuzione) oppure una sostanza (un composto, uno stato chimico, un radicale) oppure una localizzazione o una quantità di materiale che si comporti in modo omogeneo dal punto di vista cinetico; ossia un compartimento può considerarsi costituito da un insieme di molecole che presentano la stessa probabilità di passare dallo stato in cui si trovano negli altri stati possibili. Esempi di compartimenti sono dati dal plasma circolante, dall'albumina presente nel plasma, dal volume costituito dall'insieme dei globuli rossi presenti nel sangue o in una provetta, dall'adenosintrifosfato (ATP) presente nel volume in cui avviene la reazione ATP → ADP + P, dal fosfato marcato che è presente nell'ATP e si libera nella precedente reazione e così via. È peculiare di un compartimento che la sostanza che lo caratterizza si mescoli in esso in modo uniforme e rapido rispetto al passaggio in altri compartimenti.

La relazione tra i compartimenti è lineare e il sistema è detto *lineare* se vale il *principio di sovrapposizione*, che afferma l'additività delle risposte degli scompartimenti di un sistema. Un modo per accertare operativamente se un sistema segua il principio di sovrapposizione consiste nell'introdurre nel sistema, sempre per la stessa via e a tempi differenti, dosi diverse di una data sostanza, ad es. le dosi X_0, $2X_0$, $3X_0$...: in tal caso nel generico compartimento *n* si dovranno osservare, a tempi uguali, valori che stanno tra loro come 1, 2, 3, ...

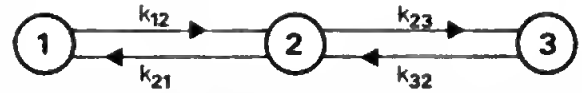
Un sistema a compartimenti lineare ha come *modello matematico* (v. MODELLI MATEMATICI) un sistema di equazioni differenziali lineari a coefficienti costanti. Se in un generico scompartimento *i* la quantità o la concentrazione del materiale al tempo t è indicata con X_i (t), la sua variazione nel tempo è descritta dall'equazione

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = \Sigma_j k_{ji} X_j(t) - \Sigma_j k_{ij} X_i(t) \qquad \text{(I)}$$

($i \neq j$; $i = 1,..., n$; $j = 1,..., n$), ove Σ_j indica la sommatoria estesa ai valori di j e k_{ij} indica la «costante di trasferimento» tra lo scompartimento *i* e lo scompartimento *j*, cioè indica la frazione del materiale presente in *i* che passa in *j* nell'unità di tempo (pertanto la dimensione delle costanti di trasferimento è pari a t^{-1}). L'equazione precedente dice che la velocità di X_i dipende linearmente dall'arrivo del materiale proveniente dagli altri compartimenti e dalle uscite del materiale in *i*.

Il sistema (I) può essere rappresentato da un *grafico*, in cui i compartimenti sono indicati da cerchi e le costanti di trasferimento da frecce. Un esempio è dato dal sistema

(sistema catenario irreversibile), oppure dal sistema



(sistema catenario reversibile).

Per risolvere il sistema (I) occorre conoscere le sue condizioni iniziali, cioè quale valore assumono i vari compartimenti al tempo zero e come e dove viene introdotto il materiale.

Se il materiale è introdotto nel compartimento 1 nella quantità X_0 in modo impulsivo (cioè tutto in una volta e molto rapidamente), si avrà per $t = 0$: $X_1(0) = X_0$, $X_i(0) = 0$. L'ingresso potrebbe però avvenire anche secondo modalità descritte da una funzione di alimentazione F(t) (ad es. con velocità costante oppure secondo una funzione mono- o pluriesponenziale) e allora nel sistema (I) per lo scompartimento 1 si aggiungerà la funzione F(t). In questi casi la soluzione di (I) è data da

$$X_i(t) = \Sigma_r A_{ir} e^{-a_r t} \qquad \text{(II)}$$

cioè da una funzione formata da r ($r = 1,..,m$) termini esponenziali; alcuni termini possono corrispondere a costanti (uno

Digitized by Google

o più esponenti a_r sono uguali a 0) o a funzioni sinusoidali (una o più coppie di esponenti sono formate da coppie di numeri immaginari coniugati).

Per *risolvere* un sistema compartimentale, una volta accertati il suo carattere lineare (mediante l'impiego del principio di sovrapposizione) e il suo carattere compartimentale (mediante la verifica che le sue risposte sono di carattere multiesponenziale come la [II] e quindi il suo modello matematico è del tipo del sistema [I]), si procede lungo le seguenti tappe:

a) formulare un modello compartimentale adeguato, cioè che contenga il numero minimo di compartimenti compatibile con i dati sperimentali e con le conoscenze di carattere fisiologico, biochimico, farmacologico e patologico del sistema e che presenti corretti collegamenti tra i vari compartimenti;

b) ottenere una o più funzioni multiesponenziali come la (II), che rappresentano una risposta del sistema, e determinare i valori dei suoi coefficienti (gli A_{ir}) e dei suoi esponenti (gli a_r);

c) in base a tale determinazione e alla conoscenza delle condizioni iniziali, che implicano determinate relazioni tra gli A_{ir} (ad es. nella equazione [II] la condizione X_i [0] implica $\Sigma A_{ir} = 0$), valutare il numero dei parametri indipendenti in funzione dei quali si esprimono le costanti di trasferimento; il sistema è risolvibile, cioè tutte le costanti di trasferimento possono essere determinate, solo se il numero di queste ultime non supera quello dei parametri indipendenti valutabili sperimentalmente;

d) determinare il numero dei compartimenti del sistema in base al numero dei termini esponenziali che si ricavano da una risposta ottenuta da uno scompartimento del sistema o da una combinazione di scompartimenti: il numero dei termini esponenziali così ottenuti indica il numero di compartimenti attraversati dal materiale (compreso il compartimento da cui si ricava la risposta);

e) determinare il valore delle costanti di trasferimento (con le relative deviazioni standard); ciò è possibile a partire dalla conoscenza della o delle equazioni multiesponenziali ottenute sperimentalmente, procedendo sia con metodi grafici, sia in modo diretto mediante l'impiego di calcolatori elettronici.

Anche la fase b) può essere ottenuta mediante l'impiego di calcolatori digitali che, con una procedura dei minimi quadrati, effettuano il cosiddetto *fitting* dei dati sperimentali a una funzione multiesponenziale (di cui sia stato prefissato il numero dei termini), minimizzando gli scarti quadratici tra i valori sperimentali e quelli calcolati.

La t. dei c. trova importanti applicazioni nei sistemi *in stato stazionario* (*steady state*), in cui i materiali passano da uno scompartimento all'altro mentre i valori dei vari compartimenti rimangono costanti. Se si introduce un *tracciante* in un sistema siffatto, la cinetica del tracciante sarà descritta da un sistema di equazioni del tipo (I), in cui X_i (t) e X_j (t) indicano quantità di tracciante presente in *i* e in *j*, e ogni costante di trasferimento $k_{ji} = F_{ji}/X_i$ corrisponde al rapporto tra il flusso tra i compartimenti *j* e *i* e la quantità di sostanza non marcata (sostanza madre) presente in *j*. Si noti che tale sistema è lineare anche se la cinetica della sostanza madre non lo è. Accanto alle equazioni per il tracciante, si avranno per ogni compartimento, nelle condizioni di stato stazionario, delle equazioni esprimenti l'equilibrio tra flussi di entrata e flussi di uscita, cioè per un compartimento *i* qualsiasi si avrà $\Sigma_j F_{ji} = \Sigma_j F_{ij}$. In ogni compartimento di un sistema in *steady state* avrà luogo un continuo « rinnovamento » (*turnover*) di cui si potranno valutare il tempo di rinnovamento (t_r), la velocità relativa di rinnovamento (r) e il tasso di rinnovamento (R): infatti se F è quantità di materiale che compare o scompare nell'unità di tempo in un compartimento in cui è presente la quantità X di materiale, si avrà:

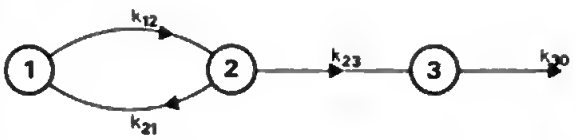
$$r = F/X = \Sigma_j k_{ij};\ t_r = 1/r = 1/\Sigma_j k_{ij};\ R = rX = X/t_r.$$

In *farmacocinetica* la t. dei c. viene largamente utilizzata al fine di ricavare tutte le informazioni contenute nei dati cinetici disponibili, avendo espresso in forma esplicita le ipotesi formulate, al fine di ottenere una notevole riduzione dei dati necessari ad esprimere il fenomeno analizzato (l'insieme dei valori sperimentali viene ad essere espresso dal modello compartimentale dei valori delle costanti di trasferimento), al fine di procedere a confronti, paragonando ad es. i valori delle costanti di trasferimento di un modello in situazioni normali o patologiche (e quindi anche con implicazioni di carattere diagnostico e terapeutico), al fine di simulare il comportamento del modello (ad es. per poter predire i livelli ematici e tessutali di un dato farmaco nel caso di ripetizione della dose e per ottimizzare gli intervalli tra le somministrazioni). Può poi essere interessante ricavare il volume centrale di distribuzione di una sostanza mediante extrapolazione al tempo zero della sua curva di concentrazione ematica oppure valutare la cinetica di assorbimento intestinale di un farmaco (determinando la sua cinetica ematica dopo somministrazione orale e dopo somministrazione endovenosa), oppure studiare l'effetto di un preparato a cessione protratta, e così via.

In *medicina* la t. dei c. viene impiegata per studiare la cinetica di sostanze impiegate a scopo diagnostico (quali ad es. la bromosulfonftaleina oppure il rosa Bengala marcato per lo studio della funzionalità epatica, il radiohippuran per lo studio della funzionalità renale, lo iodio radioattivo per quello della funzionalità tiroidea, o il calcio radioattivo in malattie ossee, e così via), oppure per affrontare problemi fisiopatologici, studiando ad es. la cinetica di metaboliti ed ormoni (ad es. glicoso, insulina, ACTH, corticoidi, etc.), anche per analizzare le caratteristiche di meccanismi omeostatici (quale ad es. la regolazione della glicemia) in condizioni normali e patologiche.

Strumenti importanti per la risoluzione di sistemi a compartimenti sono i *calcolatori analogici e digitali* (v. CALCOLATORI IN MEDICINA). La disponibilità di programmi (quali ad es. il SAAM, il CSMP) permette di risolvere i problemi connessi con le fasi b) ed e) prima indicate; comunque è necessario formulare un modello adeguato, che risulti risolvibile (v. fase c) e realizzare un disegno sperimentale adeguato, fornendo per lo più buone stime iniziali dei parametri che si vogliono calcolare.

Come esempio di applicazione in medicina di un sistema a scompartimenti si può citare l'analisi del radioepatogramma (ottenuto per iniezione endovenosa di rosa Bengala marcato con I^{131}): il modello scompartimentale è dato dalla figura seguente:



ove *1* = sangue; *2* e *3* = scompartimenti epatici. Il radioepatogramma è dato dalla somma di una quota dello scompartimento *1* (corrispondente al sangue che irrora il fegato) e dagli scompartimenti *2* e *3*. La cinetica ematica del tracciante può essere ottenuta con un contatore posto, ad es., sulla regione temporale: ciò permette di ricavare la curva dovuta alla somma della radioattività spettante agli scompartimenti *2* e *3*. Sulla base di tali due curve (cinetica ematica e cinetica epatica) si possono calcolare le 4 costanti di trasferimento che caratterizzano il sistema. Nella tab. I sono riportati i valori medi di tali costanti di trasferimento (di dimensione min^{-1}) ottenuti

Digitized by Google

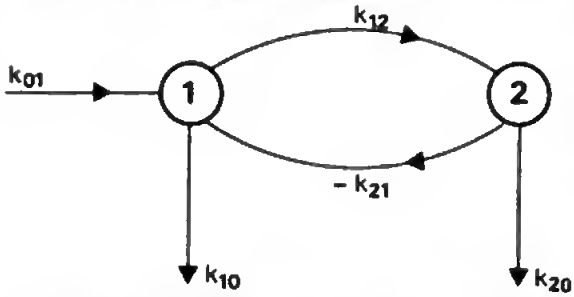
da un insieme di soggetti normali, di soggetti affetti da cirrosi e di soggetti affetti da colestasi (Turco e coll., 1966, 1968).

TAB. I

	N° soggetti	k_{12}	k_{21}	k_{22}	k_{20}
Normali	10	0,0745	0,0198	0,0074	0,0495
Cirrosi	10	0,0367	0,0183	0,0078	0,0924
Colestasi	12	0,0368	0,0305	0,0018	0,0039

L'analisi discriminatoria applicata ai valori ottenuti permette di mettere in evidenza l'importanza dei vari parametri ai fini diagnostici; si può notare come nella cirrosi e nella colestasi si abbia una diminuzione netta del valore di captazione del tracciante (k_{12}), mentre nella colestasi si hanno un aumento del riflusso del materiale dal fegato nel sangue (k_{21}) e una netta diminuzione del suo transito intraepatico (k_{22}) e della sua escrezione biliare (k_{20}).

Un altro esempio è dato dallo studio dell'omeostasi glicoso-insulina in soggetti normali, diabetici ed obesi, sottoposti a infusione o a iniezione impulsiva di glicoso (Segre e coll., 1972). Il modello impiegato è il seguente:



ove *1* = glicoso plasmatico (in mg%); *2* = insulina plasmatica (in μU/ml); k_{01} = costante di ingresso di glicoso nel plasma (in prevalenza dal fegato); k_{10} = velocità di scomparsa plasmatica (utilizzazione) del glicoso; k_{20} = velocità di scomparsa plasmatica dell'insulina; k_{12} e $-k_{21}$ sono le costanti di trasferimento tra *1* e *2* e viceversa e corrispondono all'effetto del glicoso sull'insulinemia e a quello dell'insulina sulla glicemia.

I valori medi ottenuti per le varie costanti di trasferimento (dimensione min^{-1}) nel caso dell'infusione di glicoso sono riportati nella tab. II.

TAB. II

	N° soggetti	k_{01}	k_{10}	k_{20}	k_{12}	$-k_{21}$
Normali	14	0,0419	0,0128	0,0225	0,0180	0,0209
Diabetici	7	0,0577	0,0131	0,0140	0,0069	0,0211
Obesi	8	0,0547	0,0166	0,0229	0,0274	0,0092

La variazione più rilevante riguarda i parametri k_{12} e $-k_{21}$: il diabete viene così caratterizzato da una cattiva risposta insulinemica allo stimolo dato dal glicoso, mentre l'obesità è caratterizzata da una risposta insulinemica eccessiva e da uno scarso effetto dell'insulina sulla glicemia.

Bibliografia

Atkins G. L., *Multicompartmental Models for Biological Systems*, 1969, Methuen, London.
Berman M., *Compartmental Analysis in Kinetics*, in Stacy R. W., Waxman B. D. eds., *Computers in Biomedical Research*, II, 1965, Academic Press, London, cap. 7.
Jaquez J. R., *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, 1972, Elsevier, Amsterdam.
Raspé G. ed., *Schering Workshop in Pharmacokinetics*, 1969, Pergamon, Oxford.
Rescigno A., Segre G., *Drug and Tracer Kinetics*, 1966, Blaisdell, Waltham.
Röpke H., Riemann J., *Analog-Computer in Chemie und Biologie*, 1969, Springer, Berlin.
Segre G., *Compartmental Analysis of Labeled Drug Kinetics*, in Roth L. J. ed., *Isotopes in Experimental Pharmacology*, 1965, Univ. Chicago Press, Chicago, p. 157.
Segre G., *Protoplasma*, 1967, **63**, 328.
Segre G., *Quad. Ricerca Sci.*, 1968, **47**, 68.
Segre G., Turco G. L., Vercellone G., *Diabetes*, 1972, **22**, 94.
Sheppard C. W., *Basic Principles of the Tracer Method*, 1962, Wiley, New York.
Sympos. on the Use of Radioisntopes in the Study of Drug Kinetics, *J. Nucl. Biol. Med.*, 1968, **12**, fasc. 1.
Turco G. L., Ghemi F. *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, 1966, **67**, 983.
Turco G. L., Ghemi F. *et al.*, *J. Nucl. Biol. Med.*, 1968, **12**, 77.
Turco G. L., Ghemi F., Segre G., *Minerva Med.*, 1970, **61**, 3256.
Wagner J. C., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, 1971, Drug Intelligence Publ., Hamilton.

GIORGIO SEGRE

COMPLEMENTO

F. *complément*. - I. *complement*. - T. *Komplement*. - S. *complemento*.

SOMMARIO GENERALE

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO col. 810

REAZIONE DI FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO col. 819

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 810). - **Componenti del complemento** (col. 812). - **Fissazione del complemento** (col. 815). - **Implicazioni biologiche del sistema del complemento** (col. 817).

Definizione e generalità

La definizione e il significato della parola complemento [C'] hanno subito un'importante evoluzione nelle ultime due decadi. Per ca. 50 anni il termine *complemento* o *alessina* aveva designato una proprietà del siero non specifica, mal definita e termolabile, che cooperava con un anticorpo specifico nella distruzione di cellule estranee, quali eritrociti di pecora e batteri gramnegativi. Questo concetto, piuttosto limitato, si è molto ampliato in seguito alla messa a punto di metodi capaci di isolare le proteine del siero in uno stato funzionalmente puro e attivo; e oggi sappiamo che il sistema del C' comprende almeno 11 diverse proteine che agiscono su una membrana cellulare in una sequenza ben definita, che porta all'abolizione della capacità della cellula stessa di mantenere il proprio equilibrio osmotico, cioè alla lisi cellulare.

L'applicazione di questi nuovi metodi ha molto arricchito le nostre conoscenze sulle funzioni del C'. Diversi componenti del sistema del C' sono stati ora coinvolti in una grande varietà di processi biologici, e precisamente: *a*) distruzione di cellule neoplastiche e di trapianti; *b*) reazioni infiammatorie; *c*) immunoaderenza; *d*) certe

Digitized by Google

reazioni allergiche; *e*) fagocitosi; *f*) leucocitosi; *g*) conglutinazione; *h*) azione battericida; *i*) emolisi. Una migliore conoscenza dei modi di interazione di questi componenti ha chiarito in larga misura i meccanismi mediante i quali il C' media queste attività.

La complessità del sistema del C' fu segnalata per la prima volta da Ferrata, nel 1907, in seguito ad un esperimento relativamente semplice: egli dializzò il C' (sotto forma di siero fresco) contro una grande quantità di acqua e notò la formazione di un precipitato nel sacco da dialisi; dopo centrifugazione osservò che né il precipitato ridisciolto né il sopranatante da soli erano capaci di lisare eritrociti di pecora sensibilizzati; tuttavia se si mescolavano le due frazioni si aveva l'emolisi. Così fu scoperta la natura molteplice del sistema del C'. 9 diversi componenti sono stati ora isolati e nel corso di queste ricerche si sono definiti parecchi aspetti nuovi delle funzioni del C'. È stato provato che i componenti del C' si trovano nel plasma come proteine inattive; in seguito all'unione dell'anticorpo con l'antigene, sulla molecola dell'immunoglobulina anticorpale viene esposto un sito che porta all'attivazione, cioè alla trasformazione del primo componente in una molecola con proprietà enzimatiche. In seguito a tale attivazione viene attaccato il componente (o componenti) successivo, che a sua volta può fungere da elemento costituente di un nuovo enzima, il cui substrato è ancora un altro componente del C', (v. sotto).

Componenti del complemento

Gli studi sui 9 componenti del C' umano e di cavia indicano che essi sono tutti proteine di diverso peso molecolare e diversa concentrazione nel plasma (tab. I). Il primo componente, C'1, differisce dagli altri per essere composto di un complesso calcio-dipendente di 3 diverse proteine, C'1q, C'1r e C'1s. C'1 differisce anche dagli altri in quanto è l'unico ad avere un sito di combinazione per le immunoglobuline, che è situato nella molecola C'1q. In seguito a questa combinazione, si attiva l'enzima C'1r che a sua volta attiva il proenzima C'1s nella sua forma enzimaticamente funzionale di esterasi. Questi sono gli stadi iniziali che mettono in moto una serie di eventi in successione, come è rappresentato nella fig. 1. In questo schema, *S* indica un sito antigenico sul globulo rosso, che si combina con una molecola di anticorpo *A*, capace di attivare la sequenza del C'. Si può notare che il simbolo *SA* o SA_2 si riferisce al fatto che una molecola sola di IgM 19S o due molecole di IgG 7S bastano a scatenare la sequenza emolitica. In tutti e due i casi è in gioco un antigene multivalente, poiché gli apteni monova-

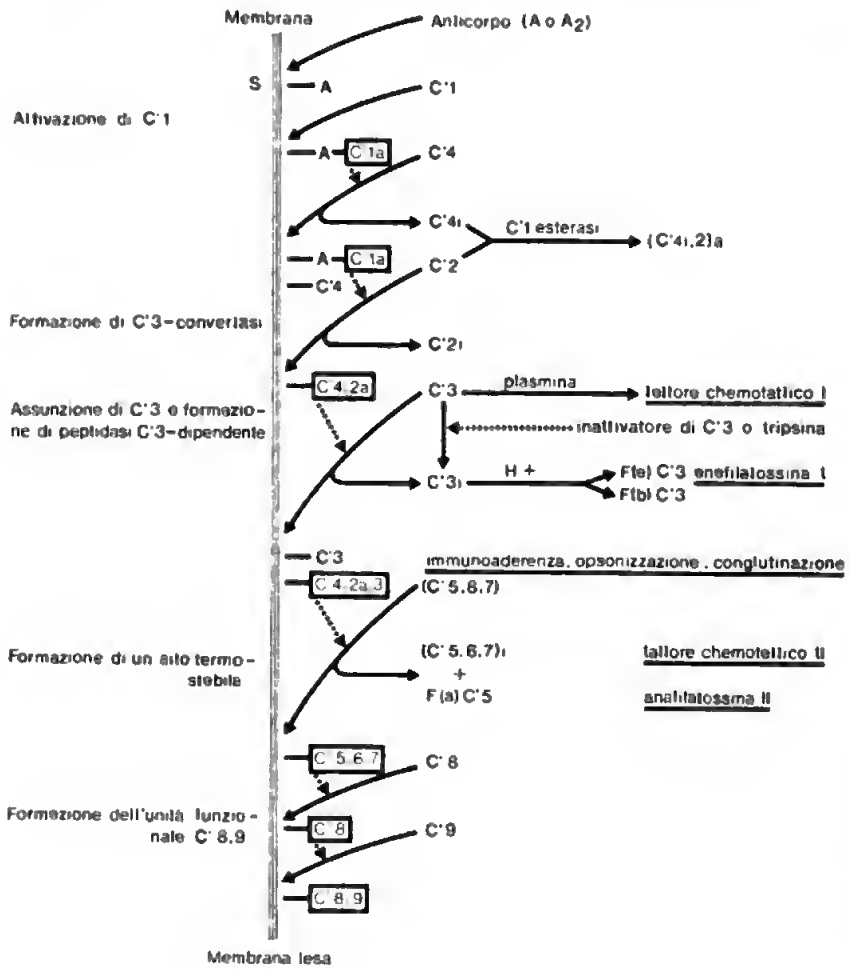


Fig. 1. Ricapitolazione schematica degli eventi molecolari, compresa la formazione di prodotti di reazione biologicamente attivi, durante l'azione del C' su membrane sensibilizzate. Le frecce ricurve indicano i substrati e i loro prodotti derivanti dall'azione enzimatica. Il simbolo *i* indica che i frammenti sono emoliticamente inattivi. (*Da Miescher e Müller-Eberhard, ridisegnata*).

Digitized by Google

lenti inibiscono piuttosto che attivare il sistema del C'. L'attivazione di questo sistema si accompagna ad una scissione di legami covalenti nelle proteine del C', con formazione di frammenti più piccoli, come esemplificato nel caso di C'3, C'4, C'5 e forse anche in altri casi. Attualmente si considera la scissione come un modo per esporre temporaneamente un sito di combinazione per la tappa successiva nella sequenza. Alcuni dei frammenti, come C'3a e C'5a, hanno la proprietà di anafilatossina, cioè possono provocare la contrazione dei muscoli lisci e aumentare la permeabilità vasale. Recentemente si è anche provato che questi frammenti possiedono attività leucotattica per i leucociti polimorfonucleati. Come indicato nella fig. 1, il sistema del C' può partecipare nella produzione di reazioni infiammatorie e nel sequestro di particelle estranee mediante l'opsonizzazione e forse l'immunoaderenza.

La sequenza illustrata nella fig. 1 è basata sull'idea che una successione di reazioni con le caratteristiche indicate può verificarsi ad un singolo sito e che da essa derivano alterazioni irreversibili della membrana. Questo concetto non esclude la possibilità che una cellula subisca un tale tipo di lesione in più siti. Tuttavia si può ammettere che i siti siano reciprocamente indipendenti l'uno dall'altro e distribuiti a caso; si può dunque applicare la funzione della distribuzione di Poisson per avere un'equazione che correli il numero medio di lesioni per cellula al logaritmo negativo del grado di lisi, ad es. $-\ln(1-y) = z$, dove y = grado di emolisi. Se $z = 1$, si può scrivere l'equazione come $y = 1-e^{-1}$. Poiché $e^{-1} = 0{,}368$, sarà $y = 1-0{,}368$ o 0,632; ne segue che il numero di molecole effettive di un componente del C' che determina il 63% di lisi è equivalente al numero di cellule nella miscela di reazione.

Alcuni altri aspetti dello schema della fig. 1 meritano una breve disamina. I componenti del C' sono proteine, che contengono quantità variabili di carboidrati. Ad es. C'3, C'4 e C'5 hanno un contenuto in carboidrati del 2,7%, 14% e 19% rispettivamente. Non si sono messi in evidenza componenti lipidici. La composizione in aminoacidi, nei casi nei quali è nota, non è fuori del comune, salvo per C'1q che ha ca. il 19% di residui di glicina. C'2 e C'3 possono essere inattivati reversibilmente da reagenti sulfidrilici come il *p*-cloromercuribenzoato.

Nell'uomo si sono trovate deficienze genetiche di C'2 e C'3, nel topo di C'5 e nel coniglio di C'6. Come si è detto, C'1q possiede il sito di riconoscimento anticorpale che inizia l'intera sequenza. Quando C'1 si trasforma in $C'\bar{1}$ (per la terminologia v. tab. II) acquista un'attività

TAB. I. PROPRIETÀ DEI COMPONENTI DEL COMPLEMENTO UMANO

Componente	Concentrazione nel siero, μg/ml	Costante di sedimentazione	Peso molecolare approssimativo	Mobilità elettroforetica
C'1q	190	11,1	400.000	γ2
C'1r	—	7,0	—	β
C'1s	22	4,0	79.000	α2
C'2	20-40	5,5	117.000	β2
C'3	1200	9,5	185.000	β1
C'4	430	10,0	240.000	β1
C'5	75	8,7	—	β1
C'6	—	5-6	—	β2
C'7	—	5-6	—	β2
C'8	<10	8,0	150.000	γ1
C'9	<10	4,5	79.000	α

TAB. II. GLOSSARIO DELLE ABBREVIAZIONI

E	Eritrocita
S	Singolo sito di attivazione del complemento
A	Anticorpo
C'	Complemento
C'1, C'2...C'9	Componenti del complemento
SAC'1234...*n* / SAC'1-*n*	Complessi intermedi formati dalla reazione dei primi *n* componenti del complemento
C'*n*, a, b, c...	Frammenti di componenti del complemento prodotti per scissione di un legame peptidico
catene α, β, γ... di C'*n*	Catene polipeptidiche di componenti del complemento
C'$\bar{n}$	Componente del complemento che ha acquisito un'attività enzimatica o un'attività biologica di altro tipo
C'*ni*	Componente del complemento che ha perduto una data attività

La nomenclatura è quella raccomandata dal « Comitato dell'O.M.S. sulla Nomenclatura del Complemento » (Bull. WHO, 1968, 39, 935).
Un trattino sovrapposto significa che il prodotto intermedio indicato ha attività enzimatica.
Il simbolo *i* indica che i frammenti sono emoliticamente inattivi.

esterasica, valutabile in base alla scissione di un substrato quale l'estere etilico della N-acetil-L-tirosina.

Nel caso dei 4 componenti successivi, C'2, C'3, C'4 e C'5 e forse degli altri, un altro meccanismo entra in azione. Il C' nativo, inattivo, è attivato acquisendo la capacità di legare i siti recettori situati sulle membrane cellulari, le molecole γ-globuliniche, o il componente successivo della sequenza. Se il legame avviene su una membrana cellulare, la sequenza della reazione continua nel senso di promuovere la citolisi. Venendo meno questo legame, esso può assumere la forma inattiva indicata con *i*. Alcuni degli enzimi che si formano durante la sequenza della reazione possono essere costituiti dai componenti precedenti. Ad es. l'enzima formato nella fase C'1, 4b, 2a (C'3-convertasi) scinde C'3 nel piccolo frammento C'3a anafilatossico e nel frammento più grande C'3b. Se non viene legato, quest'ultimo può trasformarsi in C'3b*i*; oppure può legarsi con C'1, 4b, 2a per formare C'1, 4b, 2a, 3b e agire sul componente successivo. L'enzima che attacca C'3 è detto C'3-convertasi. Un altro enzima importante nel sistema del C' è la peptidasi C'3-dipendente, che idrolizza i peptidi contenenti un aminoacido aromatico. Si ritiene che questo enzima si formi nella membrana cellulare con una molecola di C'3 e la C'3-convertasi. Il prodotto di questa reazione, la peptidasi C'3-dipendente, è considerato indispensabile per il processo emolitico.

La fase successiva della sequenza implica la scissione di C'5 nel frammento C'5a anafilatossico e nella molecola più grande C'5b. L'anafilatossina derivata dal componente C'5 differisce da quella di C'3a nel senso che i due frammenti non mediano crociatamente la tachifilassi, per cui un frammento di muscolo liscio come l'utero di cavia può giungere all'esaurimento in seguito a contrazioni ripetute indotte da C'3a eppure reagire ancora a C'5a, e viceversa. Per il resto, il meccanismo della partecipazione di C'5, C'6 e C'7 alla sequenza litica non è molto chiaro. I 3 componenti possono combinarsi reversibilmente e il complesso può acquistare una maggiore efficienza emolitica. L'aggiunta di C'8 può iniziare la lisi, che però è molto più rapida quando è presente anche C'9.

La presenza nel siero di inattivatori di C'3, C'4 e C'6 (tab. III) fa pensare all'esistenza di un meccanismo omeostatico per il controllo del sistema del C'; poco è noto tuttavia della loro natura o del loro meccanismo d'azione.

Digitized by Google

TAB. III. FATTORI (*) DIVERSI DA COMPONENTI DEL COMPLEMENTO CHE REAGISCONO NELLA SEQUENZA DEL COMPLEMENTO

Fattore	Abbreviazione o sinonimo in uso	Mobilità elettroforetica approssimativa	Rapporto con il complemento
Inattivatore di C'$\bar{1}$	Inibitore della C'1 esterasi	α2	Inattiva C'$\bar{1}$, sia fissato che libero in soluzione. Inibisce anche la callicreina e PF/Dil. (**)
Inattivatore di C'3 (Fattore Attivante del Conglutinogeno)	KAF	β1	Reagisce con C'3 fissato, facendolo reagire con la conglutinina e diminuendone le attività emolitica e di immunoaderenza
Inattivatore di C'6		β2	Inattiva il C'6 fissato
Conglutinina	K	β2	Aggrega i complessi intermedi contenenti C'3 fissato, sul quale ha agito il KAF (inattivatore di C'3)
Immunoconglutinine	IK	γ	Autoanticorpi verso C'3 e C'4 fissati
Plasmina	Fibrinolisina	β1	Agisce su C'$\bar{1}$s attivandolo in C'$\bar{1}$-esterasi e su C'3 in soluzione dando un frammento chemotattico
Properdina		γ	Insieme con anticorpi naturali, componenti del complemento e ioni magnesio, prende parte all'uccisione di alcuni batteri e alla neutralizzazione di alcuni virus

(*) Questi fattori dovrebbero essere designati con il loro nome completo; se si usano abbreviazioni, queste dovrebbero essere esplicitamente indicate.
(**) Miles A. A., Wilhelm D. L., 1965.

Fissazione del complemento

Storicamente, il termine fissazione del C' deriva dal concetto che il C' si combina o «si fissa» ad una grande varietà di aggregati antigene-anticorpo. Questa idea ha fornito la base per la messa a punto della reazione di fissazione del C' da parte di Bordet e di Wassermann al principio del secolo. Essi sfruttarono la «fissabilità» del C' creando una situazione potenzialmente competitiva secondo il seguente criterio, un po' semplicistico: nella reazione iniziale un antigene standardizzato, ad es. una sospensione di bacilli tifoidei, *Salmonella typhi*, era fatto reagire con il siero di un paziente in presenza di C' (di solito sotto forma di siero fresco di cavia). Dopo un opportuno intervallo di tempo si aggiungeva un sistema immune di riferimento, per lo più costituito da eritrociti di pecora sensibilizzati (sensibilizzazione significa presenza di anticorpo emolitico sulla membrana degli eritrociti): se il siero del paziente conteneva anticorpi contro *S. typhi*, questa prima reazione avrebbe «fissato» il C' lasciandone libera una quantità insufficiente a lisare gli eritrociti sensibilizzati; d'altra parte, l'assenza di anticorpi specifici nel siero del paziente avrebbe lasciato il C' libero e gli eritrociti si sarebbero emolizzati. Così, la presenza di emolisi nella reazione secondaria poteva essere interpretata nel senso di indicare l'assenza totale o la presenza di una quantità insufficiente di anticorpi antitifo. La reazione di fissazione del C' è stata usata ampiamente per scopi diagnostici clinici, ad es. nella diagnosi della sifilide e di una varietà di infezioni virali (v. sotto). La fissazione del C' è stata anche usata per rivelare antigeni e caratterizzarne le proprietà immunochimiche, in medicina forense, etc. Il principio che è alla base di queste numerose applicazioni è stato già illustrato: le immunoglobuline aggregate possono legare C'1q, dando inizio ad una catena complessa di reazioni in fasi successive, che comportano l'attivazione, il trasferimento e il legame di almeno 9 diversi componenti del C'. Quando questa sequenza si attua su una membrana cellulare, la cellula si lisa; è quindi evidente che la sequenza stessa può essere modificata o deviata da una reazione immunitaria nella fase liquida così che la successiva emolisi risulta impedita. Questo processo di deviazione o fissazione del C' può verificarsi in diversi modi. Con una quantità sufficiente di antigene e di anticorpo, sulle immunoglobuline aggregate vi saranno abbastanza siti per legare tutto il C'1 del siero di cavia, impedendosi così la lisi degli eritrociti sensibilizzati. Alcuni dei composti intermedi formati durante la sequenza dell'attivazione sono del tutto instabili, in particolare il prodotto intermedio SAC'$\bar{1}$ 4b2a (tab. II). Se in una reazione di fissazione del C' una quantità sufficiente di C'1, C'4 e C'2 è fissata durante la prima fase, l'emolisi non si verificherà per via della rapida inattivazione del complesso residuo C'$\bar{1}$ 4b2a sulla membrana dell'eritrocita. Ciò si verificherà anche quando gli altri componenti sono presenti in notevole eccesso. In una reazione di fissazione del C' tutti i reagenti devono essere accuratamente standardizzati perché si abbia la massima sensibilità e riproducibilità (v. sotto).

Ca. 20 anni fa si è introdotto un indirizzo nuovo negli studi sulla fissazione del C' con l'accorgimento di usare un grande eccesso di questo. In tal modo l'entità della prima fase poteva essere valutata mediante due titolazioni di C', eseguite rispettivamente prima e dopo l'interazione antigene-anticorpo in esame. L'applicazione di questo metodo ha chiarito molti aspetti della reazione di fissazione del C'. Si è trovato che il grado di utilizzazione del C' dipende non solo dalle quantità di anticorpo e di antigene, ma anche dal loro rapporto. Sulla base di questo e di altri risultati è stato mostrato che la fissazione del C' era una funzione dell'aggregazione e poteva essere considerata come una reazione di microprecipitazione, eseguita con ca. l'1% dei livelli di anticorpo e di antigene

Digitized by Google

usati negli esperimenti di immunoprecipitazione. La necessità dell'aggregazione è stata chiaramente dimostrata dal reperto che la γ-globulina, aggregata mediante il calore o chimicamente, fissava anch'essa il C' in completa assenza di antigene. Più recentemente, il ruolo dell'aggregazione è stato ulteriormente sottolineato dalla dimostrazione che l'aggregazione delle immunoglobuline di cavia mette in azione due vie di attivazione del C'. Una di queste è illustrata dalla sequenza rappresentata nella fig. 1; l'altra supera le prime fasi e inizia l'attacco sul sistema del C' allo stadio di C'3.

La reazione di fissazione del C' è stata anche largamente usata per determinare e caratterizzare gli antigeni. Mediante l'uso di antisieri di riferimento e di antigeni di composizione e struttura note, è stato possibile conoscere gli aspetti strutturali di altri antigeni a reattività crociata.

Vi sono parecchie importanti limitazioni all'uso della fissazione del C'. Una delle più rilevanti e più spesso trascurate riguarda la variabile efficienza di attivazione del C' da parte delle diverse immunoglobuline. Sinora solo molecole delle classi IgG e IgM sono state implicate in questo processo. Sembra inoltre che non tutte queste molecole possiedano la stessa attività specifica per l'attivazione del C'. Di conseguenza, le reazioni di fissazione del C' non possono essere usate per la misura quantitativa degli anticorpi. La fissazione del C' può ed è stata usata con grande successo nella rivelazione di anticorpi capaci di attivare il C', come ad es. nella tecnica delle placche emolitiche attualmente di moda. Un'altra limitazione all'uso di tali test è la proprietà anticomplementare di alcune preparazioni di anticorpo e di antigene. Ciò può essere dovuto in parte all'interazione di questi reagenti con uno o più componenti del C', o alla loro capacità a chelare il calcio e il magnesio, cationi bivalenti indispensabili per l'emolisi immune con siero di cavia come fonte di C'.

Per l'esecuzione pratica della reazione di fissazione del C', v. sotto.

Implicazioni biologiche del sistema del complemento

Si tratta di un campo di studio relativamente nuovo e di importanza crescente. Un passo in questa direzione è stato fatto con la scoperta che collegava il 3° componente del C' alla produzione di anafilatossina e di reazioni infiammatorie allergiche. Quando l'allora C'3 fu analizzato nei suoi 6 componenti, C'3, C'5, C'6, C'7, C'8 e C'9, risultò evidente che vi sono almeno due anafilatossine. Esse sono peptidi a basso peso molecolare, prodotti di scissione di C'3 e C'5, come indicato nella fig. 1. Hanno in comune la capacità di aumentare la permeabilità vasale e determinare la contrazione del muscolo liscio, spiegando così almeno in parte l'eritema e l'edema, notevoli nelle reazioni allergiche di tipo immediato. Sono riferiti parecchi dati che fanno pensare che il sistema del C' può prendere parte anche alla formazione di kinine (v. ANAFILASSI). La proprietà leucotattica delle anafilatossine C'3 e C'5 probabilmente svolge una parte critica nella mediazione della vascolite emorragica della reazione di Arthus e forse di alcuni tipi di glomerulonefrite: in assenza di C' emolitico i leucociti polimorfonucleati non migrano nella sede dell'evento immune e non si verifica il caratteristico danno tessutale (v. ARTHUS, REAZIONE DI).

L'attività delle anafilatossine sembra essere tenuta a freno da inibitori termolabili associati con le globuline sieriche. L'inattivazione di entrambe le anafilatossine C'3 e C'5 è, a quanto pare, un processo enzimatico che detossifica la molecola staccando l'arginina C-terminale.

L'attivazione del C' è indispensabile per la fagocitosi, meccanismo di difesa cellulare contro i batteri grampositivi ed una varietà di altri organismi parassiti. L'uccisione della spirocheta della sifilide (*Treponema pallidum*) dipende dal C', come pure le reazioni battericide verso i batteri gramnegativi e i fenomeni citotossici nei riguardi di alcune cellule neoplastiche. A componenti del C' sono state attribuite anche la distruzione allergica delle piastrine e la neutralizzazione di virus, benché in quest'ultimo caso non si disponga di dati che consentano conclusioni definitive.

Sono state riferite una quantità di deficienze ereditarie del C', ma non tutte sono state messe in relazione a malattia. Sono stati trovati parecchi individui il cui siero è praticamente privo di C'2 senza nessuna evidente conseguenza patologica; questo è anche il caso dei conigli carenti in C'6 e dei topi carenti in C'5. È stata invece riferita una deficienza di C'3 in individui con malattie infettive ricorrenti. Riguardo a C'3, è interessante notare l'esistenza di un polimorfismo genetico; sinora sono stati individuati 8 allotipi differenti rispetto alla carica superficiale netta, come dimostrato dall'elettroforesi ad alto voltaggio, ma apparentemente simili nelle proprietà antigeniche ed emolitiche.

Uno degli esempi più sicuri della partecipazione del C' a una malattia è quello dell'edema angioneurotico ereditario, che è caratterizzato dall'insorgenza improvvisa di edema delle mucose di ogni parte del corpo e particolarmente della parte superiore dell'apparato respiratorio; quest'ultimo, se abbastanza grave, può essere mortale. Benché la o le cause scatenanti di questi accessi non siano note, è stato ben dimostrato che gli individui soggetti all'edema angioneurotico ereditario hanno livelli deficienti dell'inibitore C'1, fattore regolatore diretto a limitare la caduta del C'. Questa limitazione è molto meno efficace nei pazienti con edema angioneurotico ereditario, e di conseguenza la sequenza sembra seguire il suo corso, almeno riguardo C'2 e C'4. Il livello di questi componenti è molto diminuito durante la fase attiva della malattia. L'edema che ne deriva può essere in parte determinato da uno dei fattori già trattati, ma il suo esatto meccanismo di formazione non è noto. Il livello di C'2 e C'4 aumenta durante le remissioni, mentre quello dell'inibitore C'1 rimane basso, ponendo così le basi per un ulteriore accesso.

L'artrite reumatoide offre un altro esempio di danno tessutale associato con le funzioni del C'. Parecchi studi hanno mostrato chiaramente una diminuzione nel livello di attività di diversi componenti del C' nel liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide. In uno studio del genere sono state segnalate le seguenti diminuzioni, rispetto al liquido sinoviale di controlli sani o di pazienti con malattie articolari degenerative: attività totale del C' —54%; C'1 —50%; C'4 —85%; C'2 —80%; C'3 —50%.

Reperti analoghi sono stati riferiti nel lupus eritematoso sistemico. Studi sistematici hanno dimostrato che un elevato livello di anticorpi antilupus e un basso livello di attività del C' accompagnano le recrudescenze della malattia; durante le remissioni si verifica la situazione opposta. In casi mortali si è dimostrata nei glomeruli la presenza di C'3, associato a depositi di γ-globuline.

Sono ora noti molti casi nei quali un danno tessutale immunologicamente mediato è stato messo in relazione con una modificata attività del C'. La dimostrazione che i singoli componenti del sistema del C' partecipano alle reazioni infiammatorie con conseguente edema e leucotassi è una forte indicazione a favore della capacità potenziale del sistema del C' attivato di provocare malattia. Tuttavia, vi sono solo pochi casi nei quali le fasi del pro-

Digitized by Google

cesso immunopatologico sono state spiegate nei loro dettagli. La vasta attività in questo campo fa prevedere che molti aspetti interessanti delle funzioni del C' saranno presto noti.

Bibliografia

Kabat E. A., Mayer M. M., *Complement and Complement Fixation*, in *Experimental Immunochemistry*, 1948, Thomas, Springfield.
Miescher P. A., Müller-Eberhard H. J., *Textbook of Immunopathology*, 1968, Grune & Stratton, New York, London.
Miles A. A., Wilhelm D. L., *Brit. J. Exp. Path.*, 1965, 36, 71.
Müller-Eberhard H. J., *Ann. Rev. Biochem.*, 1969, 38, 389.
Osler A. G., *Bact. Rev.*, 1958, 22, 246.

ABRAHAM G. OSLER

REAZIONE DI FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

SOMMARIO

Introduzione (col. 819). - **Titolazione del complemento** (col. 819): *Tecnica*. - **Titolazione dell'emolisina** (col. 823). - **Tecniche di fissazione del complemento** (col. 824): *Fissazione quantitativa*. - *Fissazione del complemento per la diagnostica sierologica*.

Introduzione

La tecnica di fissazione del C' serve a identificare un anticorpo quando si ha a disposizione un antigene noto, o, viceversa, a identificare un antigene quando si dispone del corrispondente anticorpo noto. Essa è basata sulla capacità che gran parte dei complessi antigene-anticorpo hanno di fissare il C', e consiste essenzialmente nella misurazione del C' residuo (non fissato dal sistema in esame) per mezzo di un sistema rivelatore, rappresentato in genere da emazie di montone sensibilizzate con il corrispondente anticorpo (emolisina). L'eventuale grado di emolisi del sistema rivelatore è inversamente proporzionale alla quantità di C' fissata dal sistema antigene-anticorpo in esame, quantità che a sua volta dipende dai livelli di antigene e di anticorpo presenti nel sistema stesso. La reazione di fissazione del C' è illustrata schematicamente nella fig. 2.

La reazione di fissazione del C' presuppone l'impiego di quantità note sia di C' che di emolisina, onde la necessità di titolare in precedenza questi componenti. Nel capitolo che segue vengono dettagliatamente illustrate la titolazione del C' e la titolazione dell'emolisina, che rappresentano le fasi preliminari della reazione; e questo per chiarire le basi teoriche della reazione stessa e svilupparne gli aspetti relativi alla cinetica. In un capitolo successivo si illustreranno invece alcune delle tecniche più frequentemente impiegate nella pratica per la reazione di fissazione del C'.

Titolazione del complemento

L'unità di misura dell'attività emolitica del C', valutata in passato come la più piccola quantità di siero fresco in grado di provocare la lisi completa di una certa quantità di emazie sensibilizzate, è attualmente l'unità di emolisi al 50% ($C'H_{50}$), definita come la quantità di C' necessaria per ottenere la lisi al 50% delle emazie sensibilizzate.

L'impiego dell'emolisi al 50% a preferenza di quella totale è determinato dal tipo di relazione tra quantità di C' e percentuale di emazie lisate. Tale relazione non è lineare, ma segue una curva sigmoidale (fig. 3), per cui in prossimità dell'emolisi del 100% sono necessarie grandi variazioni nella quantità di C' per ottenere l'emolisi dell'ultimo 10% di emazie. Nella sua porzione centrale la curva presenta invece una certa

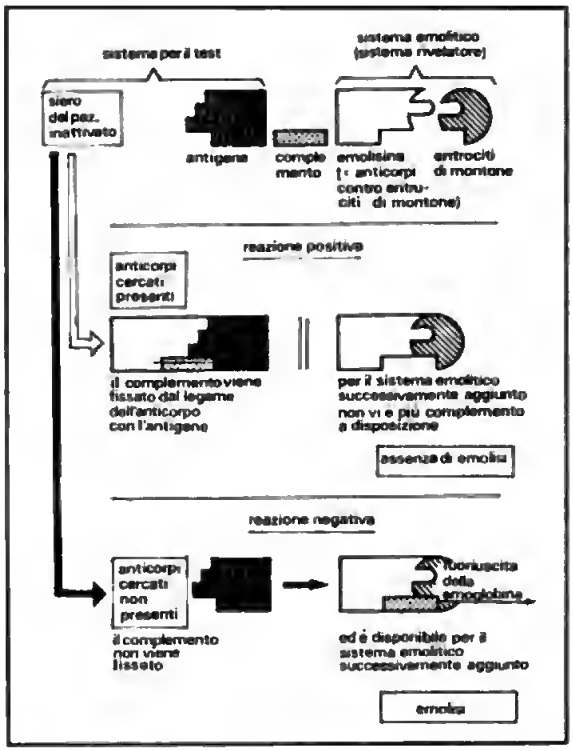


Fig. 2. Schema di una reazione di fissazione del C'. (*Da H. Schweinsberg, modificata*).

linearità, per cui in tale regione la reazione è più sensibile e ad ogni piccolo aumento di C' corrisponde un aumento immediato nella percentuale di emolisi. La $C'H_{50}$ è in ogni caso un'*unità arbitraria*, in quanto l'efficienza emolitica del C' dipende da vari fattori (v. sotto).

L'equazione della curva sigmoidale di emolisi è quella di von Krogh:

$$x = K \left(\frac{y}{1-y}\right)^{1/n} \qquad [1]$$

in cui x = ml di C' diluito e y = grado di emolisi. La costante K è la $C'H_{50}$ in quanto per $y = 0{,}5$, $\frac{y}{1-y} = 1$ e quindi $x = K$. Il valore $1/n$ determina la forma della curva e dipende da molti fattori sperimentali, tra cui principalmente la concentrazione di emazie; generalmente corrisponde a 0,2 ± 10%.

Al fine della valutazione dei dati sperimentali l'equazione di von Krogh viene utilizzata nella sua forma logaritmica:

$$\log x = \log K + \frac{1}{n} \log \left(\frac{y}{1-y}\right) \qquad [2]$$

Mettendo in grafico $\log x$ sulle ordinate e $\log \left(\frac{y}{1-y}\right)$ sulle ascisse si ottiene una retta (fig. 4) di pendenza $1/n$, che intercetta l'asse delle x al valore di $\log K$.

Generalmente si esegue la titolazione emolitica del C' in maniera da avere due punti nella regione di emolisi parziale, preferibilmente 20% e 80%. Mettendo in grafico i dati sperimentali in base all'equazione [2] si ottiene il valore di K, cioè la $C'H_{50}$, nonché quello di $1/n$, che, se non si discosta molto da 0,2, fornisce una prova della

Digitized by Google

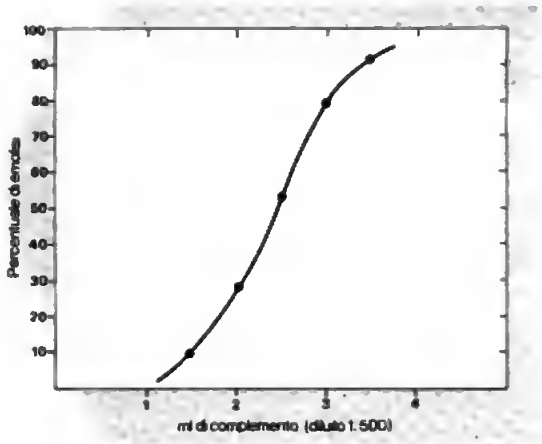


Fig. 3. Percentuale di emolisi di emazie di montone, sensibilizzate in maniera ottimale, in presenza di quantità crescenti di C' di cavia. Incubazione 1 h a 37°C. (*Da Kabat e Mayer, ridisegnata*).

validità della titolazione effettuata. Per comodità esistono anche delle tavole in cui vengono dati i valori di $\frac{y}{1-y}$.

L'efficienza emolitica del C' è influenzata da diversi fattori; i principali sono: la concentrazione di emolisina, la concentrazione di emazie, il volume della reazione, la temperatura ed il pH, la concentrazione di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+}. Tutte queste condizioni devono essere standardizzate intorno ai loro valori ottimali, onde ottenere un valore di ca. 0,2 per I/n e quindi la riproducibilità dei risultati in prove successive.

Per quanto riguarda l'effetto della concentrazione di emolisina, in genere l'attività emolitica del C' aumenta con il grado di sensibilizzazione delle emazie, fino a raggiungere un livello che si mantiene costante anche in corrispondenza di concentrazioni più elevate di emolisina. Talora con alcuni sieri tale aumento di attività emolitica non raggiunge un *plateau*. Il comportamento dei due tipi di siero è illustrato nella fig. 5; per la titolazione del C' è necessario usare sieri del primo tipo e la sensibilizzazione viene effettuata con una quantità di emolisina scelta nella porzione orizzontale della curva. L'aumento della concentrazione delle emazie determina un aumento della dose $C'H_{50}$. Così pure, l'attività emolitica del C' varia inversamente con il volume totale della miscela di reazione e con la forza ionica del diluente; una particolare importanza hanno i livelli di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} presenti in quest'ultimo. Infine l'attività emolitica del C' diminuisce con l'aumento del pH, i cui valori ottimali si aggirano tra 7,2 e 7,5.

Tecnica

L'unità emolitica di C', $C'H_{50}$, viene definita come la quantità (ml) di C' capace di lisare $2,5 \times 10^8$, su un totale di 5×10^8, emazie sensibilizzate in maniera ottimale, in presenza di concentrazioni ottimali di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+}, ad una forza ionica di 0,147, e dopo 1 h di incubazione a 37 °C, in un volume totale di 7,5 ml.

1. *Reagenti.* – *a) Tampone al Veronal®*: sciogliere 83,0 g di NaCl e 10,19 g di Veronal® sodico in ca. 1500 ml di acqua distillata. Aggiungere 31,2 ml di HCl 1 *N*, 5 ml di una soluzione madre contenente $MgCl_2$ 1 *M* e $CaCl_2$ 0,3 *M* e portare il tutto a 2 l con acqua distillata. Al momento dell'uso diluire 1 : 5 con acqua distillata; il pH deve essere ca. 7,5; come stabilizzante si può aggiungere 0,1 % di albumina bovina o di gelatina; *b) emazie di montone*: vengono prelevate sterilmente dalla vena giugulare e conservate in soluzione citratata di Alsever a 4 °C per un periodo massimo di 2 mesi. Al momento dell'uso si lavano tre volte nel tampone al Veronal® e si risospendono al 5 % nello stesso tampone. La sospensione viene filtrata per garza e la concentrazione delle emazie è determinata lisandone 1 ml esatto mediante l'aggiunta di 14 ml di soluzione di carbonato di sodio allo 0,1 % e misurandn la densità ottica (OD) del lisato a 541 mμ: un valore di 0,700 corrisponde ad una concentrazione di emazie di 1×10^8/ml. In base al valore di OD ottenuto si aggiusta il volume iniziale della sospensione secondo la formula

$$V_f = V_i \frac{OD}{0.700}$$

in cui OD è la densità ottica del lisato, V_i è il volume iniziale della sospensione e V_f è il volume finale da raggiungere per ottenere la OD di 0,700; *c) emolisina*: per la titolazione del C' è necessario avere un siero emolitico per emazie di montone con un titolo noto di emolisi al 50% (AbH_{50}). Per l'uso preparare una diluizione contenente 2 AbH_{50}/ml o, se il titolo è espresso in unità al 100%, 1 unità di emolisi al 100%/ml;

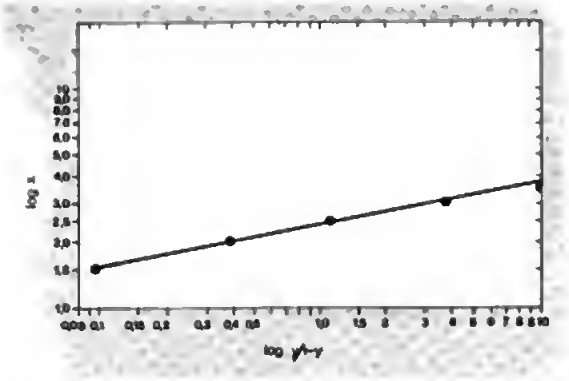


Fig. 4. Emolisi di emazie di montone, sensibilizzate in maniera ottimale, in presenza di C' di cavia. x = ml di C' di cavia (1 : 500); y = grado di emolisi. (*Da Kabat e Mayer, ridisegnata*).

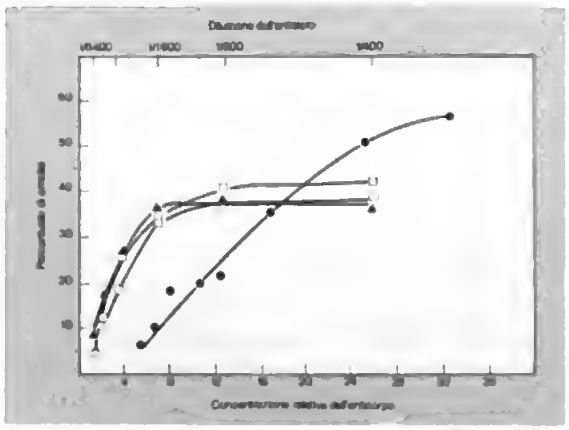


Fig. 5. Percentuale di emolisi ottenuta, a parità di condizioni, con una quantità fissa di C' e quantità gradualmente crescenti di antisieri emolitici di coniglio. ○, □, ▲ : sieri singoli, ottenuti dopo immunizzazione con stromi di emazie bollite; ● : *pool* di sieri ottenuti mediante immunizzazione con emazie intere lavate. (*Da Osler, Strauss e Mayer, ridisegnata*).

Digitized by Google

d) complemento: il siero fresco di cavia è un'ottima fonte di C'. Una volta preparato, il C' si conserva a — 20 °C o a — 70 °C. Oggi sono disponibili anche preparati commerciali di C' liofilizzato.

2. *Esecuzione della reazione.* – Si effettua in una serie di tubi da centrifuga a collo largo, da 40-50 ml, immersi in un bagno di ghiaccio fino al completamento di tutte le miscele. A ciascun tubo vengono addizionati 1 ml di emazie sensibilizzate (v. sotto), una certa quantità di tampone, tale che il volume finale della miscela dopo aggiunta del C' sia di 7,5 ml, e quantità diverse di una opportuna diluizione di C', con intervalli del 10-20%. Le miscele, comprese quelle di controllo, vengono quindi poste in bagnomaria a 37 °C per 60-90 min. I tubi sono poi centrifugati ed i valori di OD dei sopranatanti vengono letti a 541 mμ e corretti mediante sottrazione dei valori del bianco nonché dell'eventuale OD dovuta al colore del C'. La frazione di emazie lisate in ciascun tubo viene calcolata dividendo il valore corretto di OD per il valore di OD dei tubi di controllo con lisi completa. Si ottengono così i valori di y dell'equazione di von Krogh, si calcolano o si ricavano dalle apposite tabelle i valori di $\frac{y}{1-y}$, che si mettono in grafico, secondo l'equazione [2] (v. sopra), su carta logaritmica sull'asse delle ascisse contro log x sull'asse delle ordinate (x = concentrazione relativa di C'). Si traccia la retta e si calcola la $C'H_{50}$ in corrispondenza di $y = 0,5$, ovvero $\frac{y}{1-y} = 1$, nonché il titolo del C' che viene espresso in $C'H_{50}$/ml di siero. Per accertare la correttezza della titolazione si calcola altresì il valore di $1/n$, che deve essere uguale a 0,2 ± 10%.

Titolazione dell'emolisina

In pratica si segue la stessa procedura descritta sopra per la titolazione del C', con la differenza che si tiene fissa la quantità di C' e si varia quella dell'emolisina. L'unità di emolisina, AbH_{50}, viene definita come la quantità (ml) di antisiero, che in presenza di 12 $C'H_{50}$ di C', alla concentrazione ottimale di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} e ad una forza ionica di 0,147, è in grado di lisare in 15 min 5×10^8 emazie, su un totale di 1×10^8, in un volume totale di 5 ml, alla temperatura di 37 °C.

A ciascun tubo vengono addizionati 2 ml di una sospensione di 5×10^8 emazie/ml e 1 ml di diluizioni diverse di emolisina, preparate con un intervallo del 20%. Si incuba per 15 min in bagnomaria a 37 °C, quindi si aggiungono 2 ml di una diluizione di C' contenente 6 $C'H_{50}$/ml. Si mette a incubare di nuovo a 37 °C e dopo 15 min esatti si blocca la reazione con l'aggiunta di 10 ml di soluzione salina citratata fredda (4 °C), si centrifuga e si legge la OD dei sopranatanti a 541 mμ. Per la valutazione dei dati si utilizza ugualmente l'equazione di von Krogh, con la differenza che in questo caso x rappresenta la concentrazione di emolisina.

Tecniche di fissazione del complemento

Dopo la prima dimostrazione della reazione di fissazione del C' nel 1901 ad opera di Bordet e Gengou, numerose tecniche sono state messe a punto per l'esecuzione di questa reazione. Ne descriviamo adesso due di quelle più comunemente impiegate e precisamente la fissazione quantitativa del C' e la tecnica diagnostica. La prima viene adoperata esclusivamente per ricerche di base, mentre la seconda è la tecnica di elezione per la routine della diagnostica sierologica, soprattutto nel campo virologico ed in quello epidemiologico. Per i dettagli tecnici della reazione di fissazione del C' impiegata nella sifilide, v. la voce relativa.

Fissazione quantitativa

Questa tecnica permette un'analisi delle reazioni antigene-anticorpo mediante la fissazione del C', e dà risultati che hanno un livello di precisione paragonabile a quello della reazione di precipitazione quantitativa (v. PRECIPITAZIONE). In pratica, il metodo è basato sull'impiego di grandi quantità di C' e di quantità di antigene e di anticorpo tali che solo una parte del C' venga fissata, così che il C' rimasto libero possa essere titolato accuratamente mediante un'analisi fotometrica della sua attività emolitica. Abbastanza di recente è stata messa a punto una microtecnica, detta di *microfissazione*, basata sull'impiego di soluzioni diluite di C', la quale permette di ottenere una curva antigene-anticorpo completa con piccole quantità di anticorpo e di antigene. Ad essa si riferisce la descrizione che segue.

1. *Reagenti.* – *a) Tampone*: in un pallone tarato da 1 l sciogliere 81,6 g di NaCl e 12,1 g di tris (idrossimetil) amino-

TAB. IV. MICROFISSAZIONE QUANTITATIVA DEL COMPLEMENTO. ESEMPIO DI PROTOCOLLO E RISULTATI

Miscela	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Siero di coniglio anti-emoglobina suina (1:200), ml	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—
Tampone, ml	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0	5,0	4,0	6,0
Complemento (1:260), ml	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	—
Antigene (emoglobina suina), ml	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	1,0	—	—	—
(μg di antigene/ml)	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03	0,015	—	0,5	—	—	—
					16-18 h, 2-4 °C						
Emazie sensibilizzate (5×10^7/ml), ml	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
					1 h, 37 °C						
OD a 413 mμ	0,489	0,253	0,114	0,199	0,341	0,459	0,489	0,502	0,511	0,631	0,002
Fissazione del complemento, espressa come ΔOD	0,012	0,248	0,387	0,302	0,160	0,042					
% di fissazione: (ΔOD/OD del controllo) × 100	2	49	77	60	32	8					

Digitized by Google

metano in ca. 800 ml di acqua distillata. Aggiungere 6,6 ml di HCl concentrato, 33 ml di $MgSO_4$ 0,15 *M* e 15 ml di $CaCl_2$ 0,1 *M*. Portare il volume ad 1 l con acqua distillata; il pH deve essere 7,4. Al momento dell'uso diluire 1:10 con acqua distillata ed aggiungere 0,1% di sieroalbumina bovina o di gelatina; *b*) *emazie*: come per la titolazione del C', con la differenza del tampone. La sospensione finale al 5%, dopo lisi con carbonato di sodio, dovrà avere una OD di 0,700 a 541 mμ; *c*) *emolisina*: per la sensibilizzazione delle emazie 10 ml di una diluizione (generalmente 1:1000) di una buona emolisina del commercio vengono addizionati a 10 ml di una sospensione standardizzata di emazie, in una beuta da 500 ml. Dopo incubazione a 37 °C per 15 min si aggiungono 180 ml di tampone e la sospensione, contenente 5×10^7 emazie ml, viene conservata a 0 °C fino al momento dell'uso; *d*) *complemento*: il C' di cavia fresco (o quello liofilizzato del commercio) viene titolato secondo le modalità seguenti. Ad una serie di tubi da centrifuga da 40 ml tenuti in bagno di ghiaccio vengono addizionati 5 ml di tampone ed 1 ml delle diluizioni di C' (1/150, 1/175, 1/200, 1/250, 1/275, 1/300). Si mette a incubare a 4 °C per 16-18 h e quindi si aggiunge 1 ml della sospensione di emazie sensibilizzate. Dopo incubazione a 37 °C per 1 h si centrifuga e si legge la densità ottica dei sopranatanti a 413 mμ. Per la successiva reazione di fissazione del C' si adopera quella diluizione che dà il 90% di emolisi.

2. *Esecuzione della reazione*. – Ad una serie di tubi da centrifuga da 40 ml tenuti in bagno di ghiaccio si aggiungono nell'ordine 1 ml di antisiero diluito, 3 ml di tampone, 1 ml di C' diluito, e 1 ml di diluizioni seriali al raddoppio di antigene. Come controlli verranno preparati tubi con antigene (alla concentrazione più elevata) e C', con antisiero e C', con solo C' e con solo tampone, sempre in un volume finale di 6 ml. Si lascia a 4 °C per 16-18 h e quindi si aggiunge a ciascun tubo 1 ml di emazie sensibilizzate e si pone a 37 °C fino al momento in cui nei controlli del C' si ha un'emolisi di ca. 80-90%, il che si verifica entro 40-60 min. La reazione viene allora bloccata ponendo i tubi in bagno di ghiaccio, quindi si centrifuga e si legge la OD dei sopranatanti a 413 mμ. I risultati possono essere espressi o in base alla differenza tra la OD del controllo e la OD dei tubi sperimentali (Δ OD), oppure come % di C' fissato, ([Δ OD/OD controllo] × 100). Nella tab. IV viene presentato un protocollo tipico in un sistema di emoglobina suina con il corrispondente antisiero.

La diluizione di antisiero da usare nella microfissazione del C' viene trovata empiricamente provando più diluizioni del siero stesso scomplementato (1/200, 1/400, 1/800, 1/1600, etc.) con quantità scalari di antigene, da 0,001 a 1,0 μg. La diluizione di antisiero che dà una curva di fissazione del C' completa con una fissazione massima intorno al 70% verrà usata nelle successive titolazioni.

I dati ottenuti con la tecnica di fissazione o di microfissazione quantitativa del C', eseguita come sopra descritto con quantità fisse di antisiero e quantità scalari di antigene, possono essere messi in grafico segnando i valori dell'antigene sull'asse delle ascisse ed i valori di C' fissato sull'asse delle ordinate (fig. 6). Si ottengono così delle curve che sono peraltro molto simili ad una curva di precipitazione quantitativa. Anche qui infatti i valori massimi vengono ottenuti con un lieve eccesso di antigene (valutato secondo i criteri di una reazione di precipitazione) e, analogamente, se si aumenta ulteriormente la quantità di antigene impiegato si ha una inibizione della fissazione.

La curva di fissazione del C' ottenuta con un antigene purificato può essere utilizzata come una curva di taratura per la misurazione dello stesso antigene in materiali non purificati. Altra applicazione del metodo di fissazione quantitativa del C' è lo studio delle reazioni crociate di antigeni simili, che viene effettuato sia con la valutazione

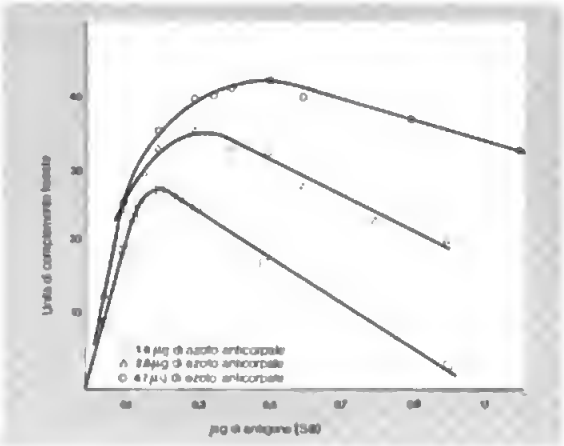


Fig. 6. Fissazione del C' di cavia, con quantità fisse di siero di coniglio antipneumococco tipo 3 e quantità gradualmente crescenti di polisaccaride capsulare di pneumococco dello stesso tipo, S III, a 37°C. (*Da Osler, Moyer e Heidelberger, ridisegnata*).

diretta delle curve di fissazione, sia mediante la tecnica dell'inibizione aptenica della fissazione stessa.

Fissazione del complemento per la diagnostica sierologica

È questa la tecnica impiegata per la diagnosi sierologica di varie malattie infettive, ad es. la sifilide, per la cui diagnosi è nota sotto il nome di reazione di Wassermann, o, nella sua modificazione più adottata, di reazione di Kolmer. I dettagli tecnici per l'esecuzione delle reazione di Wassermann sono descritti sotto la voce SIFILIDE.

Subito dopo l'introduzione della reazione di Wassermann, utilizzando gli stessi principi, la tecnica di fissazione del C' venne applicata per la diagnosi sierologica di numerose malattie batteriche, parassitarie e virali. La reazione eseguita originariamente in provette, nel volume totale di ca. 3 ml, venne successivamente adattata a volumi più piccoli (0,6 ml); oggi è eseguita in piastre a pozzetti, in volumi totali variabili da 0,4 ml fino a 0,1 ml nell'adattamento più recente eseguito col microtitolatore di Takatsy (Cooke Engineering Co., Alexandria, Va., U.S.A.). Tra queste varie metodiche descriveremo schematicamente la tecnica di Fulton e Dumbell, che è per l'appunto una tecnica su scala ridotta eseguita in piastre di « Perspex », la quale consente una notevole economia dei reagenti impiegati ed una certa rapidità di esecuzione, qualità che ne hanno determinato il largo impiego soprattutto nella diagnostica virologica ed epidemiologica. I materiali vengono distribuiti per mezzo di siringhe calibrate automatiche. La concentrazione di emazie è più bassa rispetto ai metodi tradizionali e la sensibilizzazione viene effettuata con dosi di emolisina piuttosto elevate, in modo che si verifichi agglutinazione nei pozzetti in cui non si ha emolisi; ciò facilita la lettura di una reazione di fissazione del C' positiva in quanto le emazie rimangono agglutinate al centro del pozzetto. Naturalmente, in base alle leggi dell'emolisi immune la diminuzione della concentrazione di emazie ed il loro grado di sensibilizzazione si riflettono sulla curva della dose-risposta e pertanto, prima di procedere alla esecuzione della reazione, le quantità dei vari reagenti da impiegare vengono standardizzate con due titolazioni a graticcio, una dell'emolisina e del C' e l'altra dell'antigene e di un antisiero di riferimento.

Digitized by Google

1. *Reagenti.* – *a*) *Tampone*: tampone al Veronal®, come descritto per la titolazione emolitica del C'; *b*) *emazie*: come descritto per la titolazione emolitica del C'. La sospensione finale deve essere al 4%; *c*) *emolisina*: si prepara una diluizione 1:10 e si conserva a 4 °C; *d*) *complemento*: come descritto per la titolazione emolitica del C'; *e*) *antigeni*: vengono conservati liofilizzati. Si ricostituiscono al momento dell'uso e vengono usati per non più di una settimana dalla ricostituzione; *f*) *antisieri di riferimento*: sono in genere miscele liofilizzate di sieri di convalescenti umani. Vengono ricostituiti al momento dell'impiego e vengono usati per un periodo massimo di una settimana dalla ricostituzione.

2. *Titolazione dell'emolisina e del complemento.* – Viene effettuata a graticcio in piastre di « Perspex ». Si prepara una serie di diluizioni del C' con intervalli del 20%, in tubi. Si mettono 0,2 ml di tampone in ciascun pozzetto (corrispondenti a 0,1 ml di antigene e 0,1 ml di antisiero nella prova finale). Si aggiungono quindi 0,1 ml delle varie diluizioni di C' come indicato nello schema (tab. V). Le piastre vengono incubate a 4 °C per una notte, coperte in modo da evitare l'evaporazione.

Il giorno dopo si prepara in tubi una serie di diluizioni al raddoppio di emolisina. Si aggiunge a ciascun tubo un uguale volume di sospensione al 4% di emazie lavate. Si effettua la sensibilizzazione in bagnomaria a 37 °C per 10 min o a temperatura ambiente per almeno 30 min.

Nel frattempo le piastre vengono tolte dal frigorifero e riscaldate in termostato a 37 °C per 30 min. Si aggiungono quindi 0,1 ml delle varie miscele di emazie sensibilizzate con diverse diluizioni di emolisina e si pone ad incubare a 37 °C per 30 min. Si agita il tutto dopo i primi 15 min e dopo 30 min, quindi si mettono le piastre a 4 °C per alcune ore o per una notte in modo che le emazie sedimentino, dopo di che si effettua la lettura. Ovviamente in questa prova sono compresi anche due controlli, uno costituito dal solo C', l'altro dalla sola emolisina: per quest'ultimo si usa una sospensione di emazie al 2%, incubata nelle stesse condizioni adottate per la sensibilizzazione.

La *dose sensibilizzante ottimale* di emolisina è quella diluizione che dà lisi completa con la più alta diluizione di C'. Nello schema riportato questa dose è ca. 1:75 e pertanto l'emolisina va usata a questa diluizione sia per la titolazione a graticcio dell'antigene e dell'antisiero di riferimento, sia per la fissazione del C' con i sieri dei pazienti.

La dose emolitica al 50% di C' ($C'H_{50}$) è la più alta diluizione capace di dare un'emolisi al 50%. Nelle prove successive la dose di C' da usare dovrà essere uguale a 2,5 $C'H_{50}$. Nello schema riportato la $C'H_{50}$ è in corrispondenza della diluizione 1:107 e pertanto il C' andrà usato in seguito alla diluizione di 1:43 (2,5 × 1:107).

3. *Titolazione dell'antigene e del siero di riferimento.* – Anche questa titolazione viene effettuata a graticcio e precisamente una serie di diluizioni al raddoppio dell'antigene viene provata contro una serie di diluizioni al raddoppio dell'antisiero di riferimento, come nello schema riportato nella tab. VI, nel quale, a titolo esemplificativo, sono riportati i risultati ottenuti dopo aver aggiunto, ovviamente, 0,1 ml della miscela emolitica. Tali risultati dimostrano che: *a*) la *diluizione ottimale dell'antigene*, cioè quella che fissa più C', è 1:20 e questa è la diluizione da usare nella prova di fissazione del C' con i sieri dei malati; *b*) il *titolo del siero*, espresso in base alla diluizione che dà una emolisi al 50% con la diluizione ottimale di antigene, risulta essere 1:160.

4. *Esecuzione della reazione.* – Ai fini diagnostici è spesso importante effettuare la titolazione con due campioni di siero per ciascun paziente, prelevati rispettivamente uno nella fase acuta e l'altro nella fase di convalescenza della malattia, soprattutto se si tratta di infezione virale. La titolazione viene effettuata in parallelo con un siero positivo di riferimento a titolo noto. I sieri vanno inattivati a 56 °C per 30 min e diluiti da 1:4 a 1:128. Per ciascun siero si esegue un controllo per accertare l'eventuale anticomplementarità del siero stesso (v. sotto, b) e gli altri controlli concernenti l'antigene impiegato, il C' e il sistema emolitico rivelatore. L'aggiunta dei vari reagenti nei pozzetti viene effettuata nell'ordine e secondo le modalità qui riassunte.

a) *Siero in esame e siero positivo di riferimento*:
0,1 ml delle varie diluizioni dei due sieri,
0,1 ml di C' (2,5 $C'H_{50}$),
0,1 ml di antigene alla sua diluizione ottimale.

TAB. V

Diluizioni dell'emolisina	Diluizioni del complemento									
	1:30	1:36	1:43	1:51	1:61	1:74	1:88	1:107	1:128	C**
1: 25	0	0	0	0	0	tr	1	3	3	4
1: 50	0	0	0	0	0	0	tr	2	3	4
1:100	0	0	0	0	0	0	tr	2	3	4
1:200	0	0	0	0	tr	1	2	3	3	4
1:400	tr	tr	tr	tr	1	1	2	3	4	4
1:800	1	1	1	2	2	3	4	4	4	4
C*	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Lettura: 0 = assenza di emazie, ovvero lisi completa
tr = 10% di emazie
1 = 25% di »
2 = 50% di »
3 = 75% di »
4 = 100% di emazie, ovvero assenza di lisi

C*: controllo (assenza di emolisina); C**: controllo (assenza di C').

TAB. VI

Diluizioni del siero positivo di riferimento	Diluizioni dell'antigene						
	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	Contr.
1: 20	4	4	4	4	tr	tr	0
1 :40	4	4	4	4	tr	0	0
1: 80	4	4	4	3	0	0	0
1:160	0	tr	2	1	0	0	0
1:320	0	0	0	0	0	0	0
1:640	0	0	0	0	0	0	0
Controllo	0	0	0	0	0	0	0

Digitized by Google

TAB. VII

Diluizione / Sieri	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	Controllo potere anticomplementare dei sieri			Controllo C' ($C'H_{50}$)		
							1:20	1:40	1:80	2,5	1	0,5
Siero I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
Siero II	4	4	4	2	0	0	0	0	0			
Siero III	4	2	0	0	0	0	4	2	0			
Siero positivo di riferimento (titolo 1:160)	4	4	4	2	0	0	0	0	0			
Controllo antigene	0											
Controllo emazie	4											

Lettura: 0 = assenza di emazie, ovvero lisi completa;
2 = 50% di emazie;
4 = 100% di emazie, ovvero assenza di lisi;
Siero I = siero negativo e con assenza di potere anticomplementare;
Siero II = siero positivo e con assenza di potere anticomplementare;
Siero III = siero negativo; la reazione positiva fino alla diluizione 1:40 è dovuta solo alla presenza di potere anticomplementare del siero;
Controllo positivo = si ha la conferma del titolo dichiarato (1:160) e assenza di potere anticomplementare.

Vengono quindi fatti i seguenti controlli:

b) *controllo del potere anticomplementare del siero in esame*:
0,1 ml di siero alle tre diluizioni più basse,
0,1 ml di C',
0,1 ml di tampone;

c) *controllo dell'antigene*:
0,1 ml di tampone,
0,1 ml di C',
0,1 ml di antigene;

d) *complemento*:
0,1 ml di C' ai tre livelli di 2,5, 1,0 e 0,5 $C'H_{50}$,
0,2 ml di tampone;

e) *emazie sensibilizzate*:
0,3 ml di tampone.

Le piastre vengono incubate a 4 °C per una notte. Il giorno dopo si preparano le emazie sensibilizzate, incubando uguali volumi di una sospensione al 4% di emazie lavate e di emolisina alla sua diluizione sensibilizzante ottimale, in bagnomaria a 37 °C per 10 min o a temperatura ambiente per almeno 30 min.

Nel frattempo le piastre vengono tolte dal frigorifero e riscaldate per 30 min a 37 °C. Si aggiungono quindi a ciascun pozzetto 0,1 ml della sospensione al 2% di emazie sensibilizzate. Si mette di nuovo a incubare per 30 min, agitando dopo i primi 15 min ed alla fine del periodo di incubazione. Si lasciano poi le piastre per diverse ore o per una notte a 4 °C, in modo che le cellule sedimentino, e quindi si procede alla lettura.

5. *Valutazione dei risultati*. – a) *Siero in esame*: l'emolisi dimostra la negatività del siero in esame, l'assenza di emolisi (valutata in base ai valori indicati nella tab. V) deve essere rapportata, per quanto concerne il titolo, ai valori riscontrati per il siero di riferimento.

Siero positivo di riferimento: in corrispondenza della diluizione corrispondente al titolo del siero l'emolisi deve dare una lettura di 2 (tab. VI). Il risultato è comunque accettabile anche con una lettura di 3 o di tracce (tr). In corrispondenza del doppio del titolo (cioè nel pozzetto della fila precedente) si deve avere una lettura di 4, mentre in corrispondenza della metà del titolo (cioè nel pozzetto della fila seguente) si deve avere una lettura da 0 a 1.

b) *Controllo del potere anticomplementare del siero in esame*: si deve avere emolisi totale delle emazie.

c) *Controllo dell'antigene*: si deve avere l'emolisi totale delle emazie.

d) *Controllo del C'*: le letture devono dare i seguenti valori:

$$\begin{array}{ccc} 2,5 & 1 & 0,5 \\ 0 & 2 & 4 \end{array}$$

e) *Controllo delle emazie sensibilizzate*: non si deve avere emolisi.

Nella tab. VII è riportato in modo schematico un esempio che illustra i tre possibili risultati di una titolazione basata sulla fissazione del C' e la loro corretta interpretazione ai fini di una diagnosi sierologica.

Bibliografia

Campbell D. H., Garvey J. S. *et al.*, *Methods in Immunology, A Laboratory Text for Instruction and Research*, 1970, Benjamin, New York, Amsterdam.
Fulton F., Dumbell K. R., *J. Gen. Microbiol.*, 1949, 8, 97.
Levine L., *Microcomplement Fixation*, in Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1973, Blackwell, Oxford, London, Edinburgh & Melbourne.
Mayer M. M., *Complement and Complement Fixation*, in Kabat E. A., *Kabat and Mayer's Experimental Immunochemistry*, 1961, 2 ed., Thomas, Springfield.

GIUSEPPE VICARI

Digitized by Google

COMPLESSI PSICHICI

F. *complexes psychiques*. - I. *emotional complexes*. - T. *psychische Komplexen*. - S. *complejos psiquicos*.

Il termine *complesso psichico*, o *complesso* senz'altro, è stato introdotto nella psicologia normale e patologica da C. G. Jung (1905). Allievo di Bleuler, Jung pensò di applicare, per l'esplorazione di personalità psicopatologiche, un metodo già elaborato da Wertheimer e Klein (1904) per accertare, indipendentemente dalla deposizione fornita da un testimonio, la modalità di un fatto al quale il testimonio stesso abbia partecipato. Consisteva questo metodo in una serie di esperienze di associazione verbale, compiuta con parole-stimolo convenientemente scelte, e nello studio sia delle reazioni verbali ottenute, sia dei tempi di reazione impiegati; quando una parola-stimolo è vissuta dal soggetto, coscientemente o inconsciamente, con un diretto riferimento ad un fatto che lo abbia particolarmente impressionato, la natura della reazione verbale e i particolari allungamenti del tempo di reazione denunciano in forma obiettiva questa condizione soggettiva. Jung poté stabilire che analoghe influenze possono venir esercitate da fatti episodici a carattere personale e a forte rilievo emotivo, appartenenti al passato, sia pur remoto, del soggetto, anche se essi sono stati dimenticati in forza di quei particolari automatismi difensivi che Freud aveva studiato e precisato come meccanismi della rimozione (*Verdrängung*). Tali fatti episodici non rimangono qualche cosa di isolato nell'inconscio dei soggetti, ma costituiscono una sorta di costellazioni di elementi, aventi una loro unità in base al comune intenso colorito emotivo: per questo motivo Jung li denominò *complessi*, e il termine fu presto adottato da Freud e dagli altri AA. dell'indirizzo psicoanalitico. Dato che la psicoanalisi era inizialmente sorta come ricerca di fatti traumatici svoltisi nell'infanzia e rimossi, fatti che venivano considerati direttamente responsabili dei sintomi presentati dai nevrotici, e che, una volta rievocati e liquidati nelle loro componenti affettive, risolvevano anche i sintomi, si poteva senz'altro dire che la psicoanalisi mirava a liberare i pazienti dai loro complessi.

I c. p. così intesi potevano essere di svariatissima natura conformemente alla varietà della vita individuale.

Tuttavia, col successivo sviluppo delle dottrine psicoanalitiche, l'importanza attribuita agli effettivi episodi, o fatti della vita individuale, nel senso di fatti traumatici, venne assai ridotta; e parve piuttosto che la radice delle alterazioni psicopatologiche riscontrabili nei nevrotici dovesse essere attribuita ad arresti o deviazioni nello sviluppo della personalità, con un particolare riferimento ai fattori riguardanti l'istinto o gli istinti sessuali. A loro volta, però, questi arresti o deviazioni apparvero determinati da situazioni affettive tipiche e caratteristiche, dense di elementi conflittuali, che si presentano, per lo più nell'infanzia, nella vita dell'uomo: specie di passaggi obbligati che, in parte determinano, in parte possono ostacolare lo sviluppo della personalità, e le cui tracce permarrebbero in forma duratura anche nella vita adulta.

Accadde così che il termine *complesso* venisse modificando progressivamente il proprio significato e finisse con l'essere prevalentemente impiegato per queste situazioni conflittuali tipiche.

I complessi in questo nuovo senso cessano di essere specifici per ciascun individuo e presentano, invece, caratteri comuni a tutti gli uomini o, per lo meno, ad amplissimi gruppi (come per i complessi tipicamente maschili e femminili); anche se, in ciascun individuo, un complesso tipico può assumere sfumature specifiche e caratteri particolari; di conseguenza il loro numero è anche limitato.

I principali complessi di cui parla la psicoanalisi sono il *complesso parentale* (o *edipico*), costituito dalla situazione affettiva del bambino nei confronti dei genitori; il complesso *fraterno*, comprendente i conflitti creati dalla difficoltà ad accettare la propria posizione in seno all'unità familiare; i complessi di *evirazione* e di *virilità* (rispettivamente per i maschi e per le femmine), costituiti dalle situazioni affettive determinate dalla scoperta della differente costituzione dei sessi.

Talora il termine complesso viene usato anche per qualche situazione conflittuale che si produce solo nell'età adulta (anche se si possono scoprire le sue radici in qualcuno dei complessi infantili): come il *complesso di Crono*, che designa le difficoltà che il padre incontra ad accettare, di fronte al decadere della propria efficienza fisica e spirituale, l'affermarsi dei figli che crescono. Oppure viene impiegato per designare un sentimento che pervade tutta intera l'impostazione del soggetto verso i propri simili, come il *complesso di minorità* o *d'inferiorità*, che è stato particolarmente studiato da Adler e dalla sua scuola.

Un certo equivoco, nell'uso del termine *complesso*, nasce dal fatto che, con esso, vengono indifferentemente designate le situazioni conflittuali originarie (localizzabili dunque nell'infanzia) e le situazioni emotive residuali, permanenti (in forma inconscia) nell'età adulta. Si parla così, ad es., di tramonto del complesso edipico, per la fase durante la quale il conflitto parentale sembra risolversi, ma anche di scelta matrimoniale effettuantesi secondo lo stesso complesso edipico. Così pure si afferma che la nevrosi è determinata da c. p.; ma si rintracciano gli stessi complessi anche negli adulti normali.

Tali contraddizioni sono tuttavia, secondo il punto di vista della psicoanalisi, soltanto apparenti. Essa, infatti, sostiene che le fasi remote dello sviluppo psichico non sono mai totalmente superate. Le loro tracce permangono sempre negli strati più profondi della personalità umana; e gli individui, sia normali che nevrotici, si differenziano fra loro, non per la presenza o meno di un dato complesso, ma per la maniera diversa con cui essi reagiscono ai vari complessi: o trovando il modo di soddisfare in forma innocua e compatibile con la vita sociale le componenti istintuali che li caratterizzano, e di raggiungere forme equilibrate di compromesso per i conflitti che in essi sono contenuti; o, invece, soccombendo a quei conflitti e reagendo con forme improprie di difesa alle componenti istintuali incompatibili, producendo in tal modo tipici sintomi nevrotici, o, nei casi più lievi, perturbamenti nevrotici del comportamento.

V. anche: CONFLITTO PSICHICO; PSICOANALISI.

Bibliografia

Jung C. G., *Diagnostische Associationstudien*, I, 1906, Barth, Leipzig.
Jung C. G., Bleuler E., *Zbl. Nervenheilk. Psychol.*, 1908, 19, 220.
Laplanche J., Pontalis J. B., *Enciclopedia della psicanalisi*, 1968, Laterza, Bari.
Wertheimer M., Klein J., *Arch. Krim. Anthropol.*, 1904, 15, 72.

CESARE MUSATTI

COMPLESSO PRIMARIO: V. TUBERCOLOSI; TUBERCOLOSI POLMONARE.

COMPORTAMENTO

F. *comportement*. - I. *behavior; behaviour*. - T. *Verhalten*. - S. *comportomiento*.

Il termine indica nel linguaggio comune la maniera di agire di un individuo, specie nei confronti degli altri;

Digitized by Google

fu adoperato in Francia da Pascal per esprimere sul piano filosofico l'attività umana, e introdotto in senso scientifico nel 1907 da H. Piéron per indicare «l'attività degli esseri ed i loro rapporti senso-motori». Usato alla fine del sec. XIX nei paesi di lingua inglese per esprimere le modificazioni dei fenomeni fisici e naturali sotto l'influenza di cause esterne (Roback, 1937), ha acquistato valore indicativo di una risposta dell'organismo con H. S. Jennings (1904) e W. McDougall (1908). La sua introduzione definitiva nelle discipline psicologiche si deve, tuttavia, a J. B. Watson, creatore del «comportamentismo» (v. BEHAVIORISMO) che, dopo averlo adoperato come notazione biologica sino dal 1904, ne fece nel 1913 il concetto base della psicologia, identificandolo come «quello che le persone fanno o dicono sia che l'abbiano o meno appreso» (1919). Dopo Watson il c. indica qualsiasi azione di tipo adattivo compiuta dagli animali e dall'uomo e viene identificato con i fenomeni psicologici quali risultano dall'osservazione dell'organismo in quanto si comporta (*the behaving organism*). Storicamente l'uso del termine c. coincide con l'affermarsi nella psicologia dell'indirizzo scientifico, preparato dalle ricerche di psicologia animale, dalla psicologia obiettiva di W. M. Bechterew (1913) e dal funzionalismo americano, e avente la sua prima formulazione nella *psicologie de réaction* di H. Piéron (1927) e nel *behaviorism* watsoniano. La psicologia contemporanea, mentre non usa più la dizione «comportamentismo» se non per indicare l'insieme delle teorie proposte da Watson, considera il c. come oggetto specifico delle sue indagini tanto da venire definita, di solito, come «lo studio del c. di alcuni organismi, ossia degli animali e dell'uomo» (Wolman, 1965).

Considerato nel *behaviorism* come «un insieme di reazioni adattive obiettivamente osservabile che un organismo, generalmente provvisto di sistema nervoso, compie in risposta a stimoli del pari osservabili che provengono dall'ambiente in cui vive» (Tilquin, 1948), il c. è oggi inteso quale una funzione dell'organismo manifestantesi nelle diverse specie, indipendentemente dalla complessità del sistema nervoso, come una risposta (R) che adatta l'organismo stesso al variare delle condizioni interne ed esterne originanti stimolo (S). Quale risposta adattiva il c. si distingue dalle risposte fisiologiche per il suo dipendere da un processo globale dell'organismo, operante nella sua totalità (*as a whole*) come unità funzionale, anche quando coincide con una reazione parziale, tipo una secrezione lacrimale. Quale funzione dell'organismo e classificato nelle sue «regolazioni vitali, di cui rappresenta solo una piccola parte» (Piéron, 1953), il c. può intendersi anche come un sistema tampone che presenti le caratteristiche di tutti gli altri sistemi indicati con questo nome. Da un punto di vista generale opera nel quadro delle leggi che regolano la vita degli organismi animali e umani, avendo come principio direttivo quello dell'omeostasi, o autoregolazione delle condizioni ottimali di esistenza.

Fenomeno psicologico obiettivamente osservabile nell'agire dell'organismo, il c., sebbene si distingua dai fenomeni fisici e da quelli fisiologici per la sua complessità derivante dall'essere una R globale dell'organismo, possiede tutte le proprietà formali di quelli fisici, ivi compresa la possibilità della quantificazione dei dati ricavati dall'osservazione e dall'esperimento. Tali dati sono, secondo Bevan (1965), suddivisibili in due classi, che si riferiscono all'organismo in quanto si comporta ed alla situazione in cui avviene il c., questi ultimi suddivisi, a loro volta, in quelli relativi allo stimolo che agisce sull'organismo e in quelli relativi alla sua risposta alle stimolazioni che riceve. Il presupposto teorico che considera il c. una proprietà dell'organismo e l'impiego sempre più ampio di elaborazioni statistiche, in buona parte basate su metodiche di correlazione, hanno, per altro, consentito di unificare queste classi e di pervenire a valutazioni del c. che permettono di darne una visione complessiva, scientificamente valida (Lazzeroni, 1967 a; 1971).

Su di un piano generico lo studio del c. (C) rappresenta l'analisi dei rapporti (intesi come funzione matematica) che passano fra il comportamento stesso, quale variabile dipendente, ed una variabile indipendente costituita da talune condizioni esterne e interne all'organismo, rappresentanti una situazione (S); tali rapporti sono espressi dalla formula $C = f(S)$. Da essa Watson (1925) ha ricavato le due possibilità:

dato C risalire a S dato S prevedere C

indicanti, rispettivamente, la via attraverso la quale da un c. si può risalire alla situazione che l'ha prodotto e quella mediante la quale si può stabilire quale c. produrrà una certa situazione.

Su di un piano più specifico lo studio del c. come funzione comportamentale, implicante l'equivalenza fra C ed S e fra S ed R, è espresso dalla formula $R = f(S)$, mutata da Woodworth (1958) in quella $R = f(S, O)$ ad indicare che qualsiasi ricerca sulla R non può prescindere dall'organismo. Tale posizione, che rappresenta l'impostazione attuale della psicologia, si oppone alla tesi sostenuta da taluni AA. americani, che considerano il c. come un «continuo con le stesse proprietà empiriche e logiche di quelle ricercate dalla conoscenza nelle altre scienze naturali» ma di cui è impossibile stabilire, al momento attuale, i meccanismi fisiologici (Spence, 1960); essa è caratterizzata da un deciso interesse nei confronti degli aspetti fisiologici e neurofisiologici del c. L'approfondimento di questi aspetti costituisce campo specifico della psicologia fisiologica (Grossman, 1967), disciplina di confine fra psicologia e fisiologia, come lo è la psicologia sociale fra la psicologia e la sociologia, in una collocazione epistemologica che pone la psicologia fra le discipline biologiche e quelle sociali (Piéron, 1958).

Osservazioni sono state fatte da alcuni AA. europei sulla validità della formula di Woodworth, espressa in trascrizione lineare dalla successione S — O — R, partendo dal presupposto della sua genericità che la renderebbe inidonea a spiegare le caratteristiche individuali del c., soprattutto a livello dell'uomo. Così Paulus (1965) ha proposto di sostituirla con quella S — I — R, e Fraisse (1966) con quella S — P — R, dove I e P indicano, rispettivamente, l'individuo e la personalità. Le più recenti ricerche, tenuto conto che tali formule rappresentano soltanto delle specificazioni di quella generale, hanno però ribadito il valore di quella precedente adottando la formula S → R (Kimble, 1967), in relazione anche al fatto che la maggior parte degli psicologi contemporanei considerano la personalità come la maniera specifica di comportarsi di un individuo (Lazzeroni, 1967 a) (v. anche: PERSONALITÀ).

Sebbene il c. costituisca una R dell'organismo avente la caratteristica di risposta globale e come funzione tenda sempre all'adattamento di esso, è possibile rilevarne varie forme, sia in dipendenza del modo con cui si svolge, sia in relazione alla predominanza dello S o della R nel rapporto S → R che lo individua, sia in connessione con l'attività per cui serve (Ray, 1964). Si distingue così un c. esplicito (*overt* o *explicit behavior*) da

Digitized by Google

un c. implicito (*covert* o *implicit behavior*), coglibile indirettamente e per inferenza, come talune caratteristiche emozionali e tutto il cosiddetto pensiero; un c. motorio ed uno verbale, di cui quello subvocale (*subvocal behavior*) coincide, secondo la tesi di Watson (1920) accolta dalla psicologia contemporanea, con il pensiero o linguaggio subvocalizzato; un c. relativo all'attività svolta (di locomozione, di fuga, di ricerca del cibo, etc.), al ruolo della persona che lo compie (studente, commerciante, operaio, etc.), alle operazioni compiute (percorrenza di un labirinto, etc.). Su di un altro piano il c. può venire classificato in tipi (istintivo, motivato, intelligente), in schemi (c. motivato di nutrizione) ed in unità o fasi (l'atto consumatorio nel c. motivato di nutrizione), ciascuna delle quali costituisce un rapporto S→R (Nissen, 1958). Infine particolari caratterizzazioni del c. derivano dall'accento posto su uno dei termini del rapporto S→R, nel senso che la considerazione del primo (S o ciò che muove l'organismo) dà luogo allo studio della motivazione, e quello del secondo (R o la forma che assume il c. nel suo realizzarsi) all'esame delle forme di risposta, suddivisibili in connaturate o acquisite. Lo studio del c. acquisito riguarda, in senso più specifico, la rilevazione dei processi di apprendimento (v.) e di conservazione del comportamento che, insieme a quelli della motivazione e dell'attivazione comportamentale, costituiscono le principali tre parti della psicologia generale.

Secondo uno dei più recenti modelli che sono stati realizzati per spiegare lo svolgimento del c. (Lazzeroni, 1971), la funzione comportamentale o adattiva implica una produzione ed un'organizzazione, uno sviluppo ed un collegamento alle altre modalità dell'organismo. Si ipotizza così un apparato comportamentale da cui dipende il c., una struttura che lo caratterizza, meccanismi fisiologici che vi intervengono, processi che ne rappresentano lo svolgimento. Costituisce l'apparato, detto anche psichico in ricordo del primo modello proposto da Freud (1938) in senso coscienzialistico, l'intero organismo come sede e causa della funzione conformemente alla definizione corrente di apparato, quale insieme di organi e di sistemi che concorrono, indipendentemente dalla loro contiguità, alla realizzazione di una delle grandi funzioni vitali dell'organismo. Il fatto che il c. sia una R di tutto l'organismo chiarisce le ragioni per cui l'apparato coincide con l'organismo stesso, anche se sia possibile identificarvi delle zone privilegiate, come il sistema neuroendocrino, secondo le indicazioni di Kempf (1921).

È, invece, da considerare nell'ambito dei meccanismi fisiologici tutto ciò che negli organi e nelle funzioni dell'organismo concorre a determinare un c. sia nelle cause che nella forma; tali sono, ad es., i collegamenti neurormonali che rendono possibile il comportamento motivato di nutrizione in dipendenza del metabolismo intermedio dei glicidi (Dell e Lairy, 1959). Quanto ai processi si può ritenere che essi costituiscano il c. nel suo svolgersi, dal momento, ad es., in cui una qualsiasi rottura omeostatica produce una condizione di bisogno a quello in cui l'equilibrio si ristabilisce attraverso una R dipendente da un motivo specifico.

Di particolare interesse è la struttura del c., sia come forma dinamica che l'organizza (Merleau-Ponty, 1942), sia per le possibilità che offre di una conoscenza della personalità attraverso la rilevazione della disposizione individuale delle componenti del c. (struttura di II grado). Dal primo punto di vista si configura quale una successione temporale di processi unita alla disposizione spaziale degli organi e dei loro collegamenti come, in modo parziale, appare nel condizionamento. Dal secondo punto di vista consente, attraverso l'esecuzione di test e l'analisi multivariata dei loro dati (Cattell, 1965), la rilevazione di *patterns* di personalità derivanti dal modo secondo cui le dimensioni psicologiche fondamentali (temperamento, intelligenza, carattere) e i loro tratti intervengono a costituirla a livello umano.

Quest'ultimo aspetto è di particolare importanza per la diagnosi, la prognosi ed il trattamento del c. patologico o deviato (*deviate behavior*), le cui alterazioni possono investire sia la struttura che l'apparato e che si distingue dal c. sano o efficace (*efficient behavior*) in quanto in esso la funzione comportamentale agisce difformemente dai modi che consentono l'adattamento ottimale dell'organismo. Una forma intermedia è quella del c. deviante (*deviant behavior*) ove la mancanza (v. anche: DEVIANZA) di adattamento è relativa ad un certo tipo di organizzazione sociale, e ad essa si avvicina il c. criminale (*criminal behaviar*) che non respinge i fini di tale organizzazione ma i mezzi previsti per raggiungerli (Lazzeroni, 1967).

Tenuto conto, infine, che il c. come funzione opera in interrelazione con le altre funzioni dell'organismo e che le alterazioni di queste possono incidere su di esso, come questo su quelle, è stato proposto di recente (Lazzeroni e Sirigatti, 1969) di suddividere tutte le forme morbose, a seconda del grado di interessamento della funzione comportamentale, in un *continuum* che va dalle somatosi alle psicosomatosi e da queste alle psiconevrosi e alle psicosi. Entrano nelle psicosomatosi, secondo Prick e Van De Loo (1964) sindromi un tempo indicate come psicosomatiche, tipo l'artrite reumatoide, nelle quali fattori psicologici, derivanti da difficoltà di adattamento interindividuale, operano insieme a fattori patogeni di varia origine o intervengono su organi che presentino un certo grado di meiopragia. I meccanismi patogenetici implicano un intervento abnorme della qualificazione del c. (emozioni) tramite i collegamenti fra sistema nervoso somatico e sistema nervoso autonomo, mediati dagli *arousal systems* I e II, relativi alla formazione reticolare (v. RETICOLARE FORMAZIONE) e al sistema limbico (v. LIMBICO SISTEMA). Costituiscono le psiconevrosi o alterazioni della struttura comportamentale, dovute ad un formarsi di essa non rispondente alle esigenze adattive dell'individuo, tutte le forme di disadattamento temporaneo o, comunque, reversibili. Rappresentano le psicosi, infine, le forme di c. deviato ove le alterazioni tendono ad investire l'apparato e nelle quali possono intervenire condizioni di squilibrio biochimico ereditario o connaturato.

Per la terapia del c. patologico o deviato, v. CONDIZIONAMENTO; PSICOTERAPIA.

Bibliografia

Cattell R. B., *The Scientific Analysis of Personality*, 1965, English Penguin, Harmondworth.
Dell P., Lairy G. C., in Ancona L, *La motivation*, 1959, PUF, Paris.
Grossman S. P., *A Textbook of Physiological Psychology*, 1967, Wiley, New York.
Lazzeroni V., *Le origini della psicologia contemporanea*, 1972, Giunti-Barbera, Firenze.
Lazzeroni V., *Rass. Stud. Psichiat.*, LVI, 1967, 2, 169.
Lazzeroni V., *Lezioni di psicologia generale*, 1971, O.S., Firenze.
Lazzeroni V., *Psichiat. Gen. Età Evol.*, V, 1967a, 4, 399.
Lazzeroni V., Sirigatti S., *Boll. Psicol. Appl.*, 1969, 91, 101.
Merleau-Ponty M., *La structure du comportement*, 1942, PUF, Paris.
Meyer F., *Le concept d'adaptation*, in Bresson F., *Les processus d'adaptation*, 1967, PUF, Paris.
Nissen H. W., *Axes of Behavioral Comparison*, in Roe A., Simpson G. G. eds., *Behavior and Evolution*, 1968, Yale Univ. Press., New Haven.
Piéron H., *Année Psychol.*, 1953, 1, 279.
Piéron H., *De l'actinie à l'homme*, 1958, PUF, Paris.
Ray W. S., *The Science of Psychology*, 1964, MacMillan, New York.
Roback A. A., *Behaviarism at Twenty-five*, 1937, Sci-Art, Cambridge, Mass.
Spence K., *Behavior Theory and Learning*, 1960, Prentice, Englewood Cliffs.

Digitized by Google

Tilquin A., *Le behaviorisme*, 1942, Vrin, Paris.
Wolman B. B., in Wolman B. B., Nagel E. eds., *Scientific Psychology*, 1965, Basic Books, New York.

VIRGILIO LAZZERONI

COMPRESSA: v. FARMACEUTICHE FORME.

COMUNICAZIONE

F. *communication*. - I. *communicotion*. - T. *Mitteilung*. - S. *comunicación*.

Il porsi in rapporto interpersonale, con scambio reciproco di informazioni, costituisce la *comunicazione*. Questa si presenta come uno dei caratteri essenziali dell'esser-uomo, che è co-esistenza.

Negli ultimi decenni il sistema nervoso è stato considerato come un'apparecchiatura elettronica estremamente complessa, autoregolantesi; la neurofisiologia ha potuto essere considerata, da questo punto di vista, nell'ambito della teoria generale dell'informazione (v. CIBERNETICA).

Però attualmente al termine c. inerisce maggiormente il presupposto della realizzazione di un rapporto interpersonale; per cui prescindiamo qui dalle pur fondamentali nozioni di neurofisiologia, di psicofisiologia delle percezioni e di psicologia funzionalistica e gestaltistica che sottendono il concetto di c.; invece esporremo brevemente gli aspetti più importanti della c. nell'ambito della psicologia e psicopatologia del rapporto interpersonale.

La c. può essere *verbale* e *non verbale*. Quest'ultima comprende tutte quelle segnalazioni, genericamente umane, che si estrinsecano con l'espressione del volto, la mimica, la gestica, il «linguaggio emotivo». Invece la c. verbale si fonda specificamente su *segni* aventi un significato convenzionale: linguaggio verbale propriamente detto, linguaggi convenzionali gestuali (ad es. quello dei sordomuti, etc.). La c. verbale si basa, comunque, sulla parola, ed è da intendersi come fatto acquisito, culturale. Perchè ciò possa accadere è necessaria la generalizzazione e la categorizzazione delle singole esperienze verbali, che divengono quindi simboli (Sapir, Cassirer, Pagliaro): il linguaggio, come comunicazione concettuale, rappresenta la funzione simbolica (e quindi umana) per eccellenza.

Il processo linguistico del farsi comprendere ed essere compreso implica in pieno la c. Questa consiste nell'allocuzione e nella partecipazione. Domandare, rifiutare, comandare sono le principali forme allocutive, per lo più immediate ed empatiche. La partecipazione, invece, consistendo nel *trasferimento dell'informazione*, consente la vera e propria realizzazione di una comunità di linguaggio, per cui gli uomini vivono continuamente l'uno attraverso l'altro e dipendono continuamente l'uno dall'altro.

All'interno della rete di riferimento della reciproca relazione di linguaggio, ciascuno — nel suo modo particolare — costituisce un centro di discorso.

Il canale che porta dal *processo* della c. alla *struttura* di essa è costituito dallo sviluppo del linguaggio nel bambino, sviluppo che è condizionato (oltre che dall'integrità dell'accrescimento e della maturazione funzionale neurobiologica) anche da un requisito ben definito: al bambino deve essere «permesso» di essere *presente* agli altri. La presenza, considerata come base del linguaggio, costituisce oggi uno degli elementi cui la neuropsicologia presta maggiore attenzione. Ciò è chiaramente illustrato nella patologia della cosiddetta funzione di *feedback* (nel caso del linguaggio, la distorsione dell'ascolto di esso non consente una buona regolazione dello svolgersi della c.).

Al medico in genere, e allo psichiatra in specie, interessano soprattutto i fallimenti della c. sul piano psicologico. Ciò è reso possibile da un alterato o inefficiente rapporto *pragmatico*, cioè da un alterato rapporto tra segno e persona. Alla base di questo rapporto sta il concetto di *informazione* (mutuato dalla teoria delle c. quale è intesa nella cibernetica). Per *informazione* s'intende «qualcosa di cui abbisogniamo quando ci troviamo di fronte ad una scelta da farsi» (Miller); in altri termini, si tratta di qualcosa che riduce l'incertezza di un sistema. Quanto più complessa la possibilità di scelta, tanto maggiore la *quantità* d'informazione necessaria. Matematicamente la quantità d'informazione si esprime col logaritmo del numero delle possibilità alternative. L'unità di misura della quantità d'informazione (*bit*) è quella minima quantità d'informazione necessaria a determinare una scelta fra due alternative uguali.

La trasmissione dell'informazione costituisce, appunto, la c.; il modello generale di questa (di tipo cibernetico) comporta una sorgente, una codificazione del messaggio, un canale di trasmissione, una decodificazione.

In ogni tipo di c. è presente un *disturbo* (*noise*, *bruit*, rumore), costituito da elementi che interferiscono in un messaggio, impedendone l'esatta codificazione e/o decodificazione. Quanto più elevato è il livello del *noise* in un sistema di c., tanto più difficile sarà ottenere un'informazione attendibile. La possibilità di una decodificazione errata viene ridotta dalla presenza della *ridondanza* (*redundancy*). La ridondanza è, appunto, *il di più* del teoricamente necessario, in un linguaggio, per trasmettere una certa quantità d'informazione.

In una c., quanto maggiore è la ridondanza, tanto minore è la possibilità di decodificazione errata. L'opposto della ridondanza è l'*abbreviazione*. Un insieme di abbreviazioni costituisce una *definizione*.

Importante è il fatto che il messaggio è sempre accompagnato da *istruzioni* che ne permettono l'esatta codificazione e decodificazione dai *ruoli* (ad es., medico-paziente, maestro-scolaro, etc.), e dalle *chiavi* (come per la lettura di una notazione musicale, la *chiave* dà il tono generale al tipo di c.: il tono di voce, confidenza segreta, ordine, suasione, etc.; *vocal qualifiers*, di Pittenger). Alcune istruzioni possono essere *implicite*, condivise tacitamente dai partecipanti, e sono i *valori*: altre invece debbono essere *dichiarate*. Anche le *omissioni* possono avere valore di istruzione. Si possono avere moltissimi *sets* (gruppi) di istruzione.

L'*istruzione*, così intesa, costituisce la *metocomunicazione* o *metalinguaggio*, cioè c. intorno alla c.: dal punto di vista pragmatico, essa rappresenta un'astrazione economica.

All'inizio di un contatto, in una nuova situazione con persone estranee, la prima cosa che accade è la mutua esplorazione degli altrui metodi di metacomunicazione. Così, ad es., il contatto psichiatra-paziente avviene dapprima su questo piano, anzi la diagnosi si costruisce sulla metacomunicazione (aspetti formali, disturbo o struttura particolare dei modi di essere). Invece il contatto psicoterapeuta-paziente, man mano che si sviluppa, scende sempre dal «meta» per farsi c. autentica di contenuti. Si potrebbe pensare che le istruzioni divengano *implicite*. Ma in tal caso si scende ugualmente dal «meta», perchè si vengono a costituire *interessi* di contenuti nel mutuo scambio. Questo accade, naturalmente, sul piano *pragmatico*.

Il messaggio (con le istruzioni che lo accompagnano) implica diversi tipi di risposta, che Ruesch distingue in affermativi, negativi, tangenziali, assenti. I primi due darebbero luogo ad una c. «gratificante», gli altri due ad una c. «frustrante».

Digitized by Google

Proprio in base a questi tipi di risposta, si può comprendere un altro importante aspetto della c., che non si esaurisce nella semplice trasmissione e ricezione di un messaggio: la mia impressione dell'*impact* che produco sugli altri, con la c., diviene la mia configurazione. In questo senso la c. è un fenomeno estremamente dinamico, in cui il *focus* dell'osservatore è fluttuante e le correzioni debbono essere tempestive e ben dosate.

Restando sempre sul piano pragmatico, ogni sistema di c. implica l'esistenza di almeno due unità: man mano che aumenta il numero dei componenti del sistema, l'interesse si sposta. Si vengono così a costituire quattro tipi di livello di complessità:

1) personale; 2) interpersonale; 3) di gruppo; 4) sociale (istituzioni culturali).

Dall'interpersonale in poi i livelli di complessità sono riconducibili al concetto di *rete*.

Per *rete* s'intende «una struttura di c. che resiste al tempo» (Ruesch). Essa determina chi può parlare, a chi, in quale sequenza. Le sue caratteristiche facilitano o impediscono il *feedback* e aumentano o diminuiscono l'incidenza delle distorsioni. Ad es.: in una rete lineare, in cui il messaggio passa da persona a persona, chi determina l'efficienza della trasmissione è sempre la persona che deforma di più.

Su queste basi si è tentato di costruire una dottrina psicologico-matematica della c. (Wiener, Miller, Ruesch, Bateson, Shannon e Weawer).

Secondo questa concezione «l'idea fondamentale di questi tecnici della c. è stata quella di introdurre analogie tra le macchine e il pensiero concettuale delle scienze comportamentistiche e di costruire modelli artificiali del cervello umano, del sistema nervoso e della c. umana come un tutto» (Ruesch, 1953).

Gli assunti di questi modelli comunicativi sono validi molto più per i neurologi ed i sociologi (che hanno a che fare con entità impersonali) che non per gli psichiatri e gli antropologi, che hanno a che fare con individui identificati.

Sono comunque da considerare utili i concetti di *feedback*, di informazione, di ridondanza e di segnale (impulsi nervosi; effetti umorali). Per i biologi ed i fisiologi — come fa notare Ruesch — si tratta di «sistemi a una persona» e di parti di questa (ad es., muscoli, organi di senso, sistema nervoso).

A questo livello i segnali, l'informazione, sono passibili d'impostazione matematica (McCulloc, Neumann, Ashby, Pitts, Wiener). I segnali, ad es., sono considerati impulsi nervosi cui seguono effetti umorali, secondo determinate leggi quantitative. L'informazione, a questo livello, non arriva mai a costituirsi in linguaggio, vale a dire non riesce a diventare c. Questa è invece propriamente l'elemento essenziale del linguaggio, che interessa lo psichiatra soprattutto per quel che riguarda l'aspetto pragmatico di esso. Ruesch ne distingue tre modalità:

a) *c. ostensiva*: linguaggio degli organi (ad es. arrossamento, eruzioni cutanee, tic, etc.);

b) *linguaggio-azione* (*action-language*): fatti compiuti per compiacere od offendere un altro;

c) *azione-simbolo*: da gesti universalmente capiti a forme di espressione strettamente individuali.

A questi aspetti se ne può aggiungere un quarto: *linguaggio come codificazione culturale*; esso è costituito dall'insieme dei tre precedenti, integrati nell'espressione verbale propriamente detta.

Il concetto sopra accennato di *rete* di c. e quello di *codificazione culturale* del linguaggio ci permettono di considerare quest'ultimo nella sua caratteristica più schiettamente sociale. Si può dire infatti, con Ruesch, che la situazione sociale definisce la matrice e delinea il *campo* in cui la c. ha luogo. Quest'impostazione del problema ci permette una nuova utilizzazione di modelli presi dalla biologia e dalla fisica, cioè dei cosiddetti sistemi *aperti* e sistemi *chiusi*. In entrambi i sistemi vi è una corrente d'informazione, tuttavia solo nel primo caso vi può essere uno sfruttamento pragmatico di essa: si presuppone infatti un'entrata (*input*) di messaggi, una loro uscita (*output*) ed uno scambio tra i diversi componenti della rete di c. Quando questi componenti non si trovano disposti in una *serie lineare*, ma costituiscono un sistema circolare, in cui il primo e l'ultimo termine della serie ricominciano tra loro, si verifica una condizione ottima per la c., cioè un sistema circolare, suscettibile, di autocorrezione (*feedback*, servo-meccanismi). L'analogia col sistema aperto si mantiene possibile ogniqualvolta il linguaggio viene inteso in senso sociale, ovverosia come una codificazione culturale.

Di fronte a questo esiste però un linguaggio che potremmo equiparare ai sistemi chiusi della biologia e della fisica, vale a dire senza intenzioni informative sociali, cioè prettamente egocentrico.

Gli AA. anglosassoni, mettendo in opposizione queste due diverse modalità del linguaggio, parlano infatti di un *egocentric versus sociolized speech*.

Nell'aspetto sociale della c. distinguiamo, con Miller, quattro fondamentali scopi:

1) aumentare l'uniformità d'informazione;

2) aumentare l'uniformità di opinione;

3) modificare lo *status* nel gruppo (concetto di *gerarchia*);

4) esprimere le emozioni.

Questi diversi tipi di messaggio possono essere convogliati su una rete, e un singolo messaggio può presentare contemporaneamente più scopi. Ad es.: un membro di un gruppo può fornire un'informazione con lo scopo di farla adottare dal gruppo e quindi eventualmente di cambiare il suo *status* nel gruppo stesso.

Le differenze dello *status* nel gruppo influenzano la densità del traffico sui diversi canali.

Festinger (1950) ha sottolineato il fatto che i messaggi espressivi (cioè quelli appartenenti al 4° tipo di scopo) sono «consumatori» piuttosto che «strumentali»: la *c. strumentale* esige un *feedback* dal ricevente (ad es. colui che parla desidera sapere se il suo messaggio ha avuto un effetto). Per la c. *consumatoria* non ha importanza l'effetto sugli altri: l'espressione dell'emozione riduce il bisogno di comunicare senza riguardo agli effetti della c. stessa.

Altro importante parametro della c. è quello temporale.

La temporalità (analisi diacronica, di Benveniste) consiste nel porre due strutture in successione e nell'analizzare i loro rapporti. In questo modo è possibile individuare altre possibilità di errore nella c., ciò che Rosolato chiama *defaillances de scansion*, cioè deficit di sincronizzazione dei tempi propri dell'emittente e del ricevente. Questo consentirebbe di comprendere certi improvvisi silenzi (*fading*) nel processo comunicativo.

L'importanza delle indagini psicologiche e psicopatologiche sulla c. (Callieri e Frighi) è andata sempre crescendo e acquistando nuovo valore, sia per lo studio dei mondi privati psicotici, sia per le analisi sociopsichiatriche. Pirandello sintetizza efficacemente la *challenge* pragmatica della c.: «Come possiamo intenderci se nelle parole che io dico metto il senso e il valore delle cose come sono dentro di me; mentre chi le ascolta, *inevitabilmente* le assume col senso e col valore che hanno per

Digitized by Google

lui, del mondo che egli ha dentro? Crediamo di intenderci; non ci intendiamo mai ».

Si sarebbe invece tentati di definire come psichiatra quel medico che è specializzato nello studio dei disturbi della c. e che cerca di migliorare i modi comunicativi sincronici del paziente attraverso mezzi fisici, psicologici e sociali.

Bibliografia

Callieri B., Frighi L., *Riv. Sper. Freniat.*, 1957, **81**, 3.
Callieri B., Frighi L., *Riv. Sper. Freniat.*, 1959, **83**, 901.
Gendlin E. T., *Experiencing and the Creation af Meaning*, 1962, Free Press, New York.
Goldstein K., *Language and Language Disturbances*, 1960, 3 ed., Grune & Stratton, New York.
Minkowski E., *Traité de psychopathologie*, 1969, PUF, Paris.
Morris Ch., *Segni, linguaggio, comportamento*, 1946, Longanesi, Milano.
Piro S., *Acta Neurol. (Napoli)*, 1958.
Rosolato G., *Evolut. Psychiat. (Paris)*, 1956, **4**, 865.
Ruesch J., Bateson G., *Communication*, 1951, Norton, New York.
Sapir E., *Le langage*, 1953, Payot, Paris.
Shannon C. E., Weawer W., *The Mathematical Theory af Communication*, 1949, Univ. Illinois Press, Urbana.
Siirala M., *Parola, presenza e integrazione*, 1971, Feltrinelli, Milano.

BRUNO CALLIERI

COMUNITÀ TERAPEUTICA

F. *communauté thérapeutique*. - I. *therapeutic community*. - T. *therapeutische Gemeinschaft*. - S. *camunidád terapéutica*.

La comunità terapeutica [C. T.] è nata in Inghilterra, paese che conta una più lunga tradizione nei tentativi di rinnovamento istituzionale psichiatrico, sin dai tempi di Tuke e della « cura morale » dei malati di mente.

La nozione di C. T. sorse nel 1946, quando T. F. Main, parlando dell'esperienza degli psichiatri inglesi Bion e Rickamn, descrisse l'ospedale di Northfield, dove questi lavoravano, come « una comunità terapeutica ». Nel 1943 Bion e Rickman avevano infatti organizzato il gruppo di soldati affetti da nevrosi loro affidati, secondo principi « comunitari », cioè in gruppi di discussione e partecipazione dei pazienti al governo e alla gestione del reparto. Più o meno nella stessa direzione si muoveva fra il '41 e il '44 Maxwell Jones alla Divisione per la sindrome da sforzo a Mill Hill, nel '45 all'ospedale per ex-prigionieri di guerra a Dartford e nel '47 alla Divisione di riabilitazione industriale (in seguito sociale) di Belmont che divenne, col nome di Henderson, l'ospedale per psicopatici in cui Maxwell Jones lavorò fino al 1959. Maxwell Jones divenne il più rappresentativo (con la direzione del Dingleton Hospital a Melrose, in Scozia) fra gli psichiatri che si interessavano di C. T. e la sua modalità di approccio al problema istituzionale venne ben presto accolta e imitata da molti psichiatri occidentali.

I principi essenziali su cui si fonda la C. T. sono: libertà di comunicazione; tendenza alla distruzione del rapporto tradizionale di autorità; possibilità di godere di occasioni di riapprendimento sociale e presenza di una riunione (di solito giornaliera) di tutta la comunità. La terapeuticità della nuova istituzione è basata dunque sull'uso dell'interazione del gruppo come forma di apprendimento sociale. Si tratta cioè del tentativo di operare una cogestione comunitaria della malattia, attraverso il reciproco sprigionarsi di valenze terapeutiche fra medico, malato e tutti i componenti la comunità. L'accento viene qui posto sul momento pratico-organizzativo: sul cristallizzarsi della malattia, e quindi sulla gestione del sistema gerarchico, autoritario, custodialistico, tipico delle vecchie organizzazioni manicomiali.

La terapeuticità delle nuova istituzione si fonda dunque essenzialmente sulla vitalità del processo dialettico cui partecipano attivamente tutti i componenti la comunità. Cioè sul margine di libertà e di invenzione pratica che viene mantenuto, in un processo di trasformazione, all'interno dell'istituto. Ma nel momento in cui la C. T. — superata la fase critica — si costituisce in una nuova scienza con i suoi nuovi dogmi e i suoi nuovi miti, il margine di libertà necessario al processo di trasformazione viene a mancare, esigendo da parte del malato un'identificazione, a livello diverso, con la nuova definizione della malattia, implicata nella nuova istituzione. Il virus sociale si sostituisce in questo caso a quello precedentemente individuato dagli organicisti o dagli psicogenetisti, presentando una nuova teoria, una nuova interpretazione dogmatica della malattia mentale e della sua etiologia, e concretandone in nuove regole la terapia.

In questo caso qual è la finalità della C. T.?

Se essa accetta di proporsi come un nuovo modello di assistenza psichiatrica, continuando ad assolvere la funzione della vecchia istituzione manicomiale, si tratta soltanto dell'umanizzazione — certamente necessaria date le condizioni disastrose degli asili psichiatrici — della vecchia istituzione e di una maggiore distribuzione delle parti fra psichiatri e operatori sociali, il cui compito resterebbe sempre quello di mantenere la validità della definizione di norma, che resta fissata a monte dei confini tecnico-specialistici delle loro discipline. In definitiva, si tratterebbe di una finalità esplicitamente *adattativa*, dove la terapia, la libera comunicazione, l'interazione di gruppo non servirebbero che a riportare l'individuo malato alla realtà sociale da cui era stato allontanato, dopo un periodo di riapprendimento dove abbia nuovamente imparato ad adeguarsi alle regole del gruppo cui appartiene, qualunque esse siano.

Questo è uno dei modi più convenzionali di considerare la C. T. Ma sono i principi stessi su cui si fonda che si rivelerebbero in contraddizione con la funzione esclusivamente adattativa di questo tipo di organizzazione. La messa in discussione dei rapporti gerarchici e autoritari; la riduzione della distanza fra terapeuta e paziente; l'attuarsi della libera comunicazione che, una volta instauratasi all'interno dell'istituzione, non può non tendere ad uscirne; l'individuazione dell'antiterapeuticità e della distruttività dei rapporti di potere dell'uomo sull'uomo, sono tutti elementi in contrasto con l'idea di una C. T. che agisca soltanto come modello di organizzazione istituzionale. Del resto, se essa si fonda sullo sfruttamento delle forze sociali che agiscono sul malato o sul malato potenziale, non può limitarsi a considerare il « sociale » solo come insieme di alterazioni a livello psicologico e psicodinamico. Esso è anche un insieme di rapporti sociali di produzione di cui non si può non tener conto nella misura in cui è in relazione a tale tipo di rapporti che vengono a determinarsi i limiti di norma in base ai quali si definiscono ed etichettano gli stati morbosi. In questo senso, la C. T. — come qualsiasi altro tipo di organizzazione e di intervento che tenga conto della totalità della persona malata e della totalità delle forze che agiscono su di lei — può avere una funzione che vada oltre l'adattamento del paziente alla realtà in cui è costretto a vivere, portandolo alla presa di coscienza dei conflitti e delle contraddizioni implicite in questa realtà.

Il reciproco sprigionarsi di valenze terapeutiche fra tutti i ruoli che agiscono all'interno dell'istituzione, può far pensare alla creazione di una realtà che — attraverso un democraticismo e un corporativismo organizzativo — possa sottrarsi al gioco generale della divisione di classe e di privilegi. Ma se la realtà è mantenuta all'interno

Digitized by Google

dell'istituzione con tutta la sua problematicità reale (il democraticismo non annulla la differenza di classe fra terapeuta e paziente, ma anzi tende a distanziare anche l'infermiere e il malato che — nelle nostre istituzioni psichiatriche — appartengono alla stessa classe), il *conflitto* resta uno degli elementi su cui si muove la terapeuticità della comunità, quando non ci sia una nuova ideologia (comunitaria o sociale) che sia pronta a rinchiuderlo e a riproporlo come una realtà adialettica, per la quale è sempre pronta una risposta istituzionale.

Bibliografia

Basaglia F., *L'istituzione negata*, 1968, Einaudi, Torino.
Clark D. H., *Administrative Therapy. The Doctor's Role in the Therapeutic Community*, 1964, Tavistock, London.
Main T. F., *Bull. Menninger Clin.*, 1946, **10**, 66.
Maxwell J., *Social Psychiatry*, 1952, Tavistock, London.

FRANCO BASAGLIA

CONCENTRAZIONE

F. *concentration mentale*. - I. *cathexis*. - T. *Konzentrierung*. - S. *cotexis*.

Nell'adeguamento vitale e funzionale delle esigenze psicologiche la «concentrazione» rappresenta un modo dell'apprendimento per risolvere il problema. Concentrare vuol dire coordinare in un tutto unico, radunare ogni elemento dell'osservazione attorno ad un punto unitario, che leghi e dia significato a tutto il resto. Concentrare vuol dire impegnare il potenziale emotivo in un compito capace di operare concretamente sulla realtà, significa adeguare alle attività più evolute e di più recente acquisizione ontologica della psiche quelle più arcaiche. La sensibilizzazione ai nuovi stimoli e la ricerca di nuovi strumenti esecutivi permettono alla psiche di maneggiare un maggior flusso energetico per compiti più differenziati. Ne consegue una aumentata sicurezza dell'Io che diviene capace di elaborare favorevolmente gli stimoli anche quando sono particolarmente intensi. Sembra quindi che la facilità a concentrarsi sia in connessione con la maturità dell'Io: un immaturo è altamente distolto nelle sue facoltà concentrative. Man mano che un soggetto impara ad agire in modo discriminatorio e a dirigersi in una data direzione, subordina tutte le altre attività alla dominanza del sistema attivo, ossia può concentrarsi sull'azione prescelta. Si può affermare che la c. risulta da uno spostamento dell'equilibrio tra azione ed inibizione (Eccles), infatti è attraverso il meccanismo dell'attivazione selezionata che risulta possibile un'azione significativa dell'individuo nel suo ambiente.

In pedagogia la c. integra questi significati psicologici nel dare una struttura organica allo svolgimento di un programma scolastico. Quindi non saltuarietà, non frammentarismo ma sintesi viva e collegamento fra le varie materie (Titone R.). Sebbene questa sintesi sia una qualità della originale e naturale tendenza umana di conoscere e di unificare in un colpo d'occhio la molteplicità delle nozioni, nella sintesi stessa si può distinguere una doppia specie di c. a seconda che il contenuto di un programma segua un *principio logico formale* oppure un *principio psicologico*. L'*organizzazione logico* è quella che si fonda sui nessi logici intrinseci alle idee costituenti il sapere, è un programma che disciplina seguendo rapporti che si verificano *a priori* e che si succedono dal più generale al meno generale. Questo tipo di organizzazione prevale nella scuola tradizionale e procede per distinzioni formali. Prevale perciò una tendenza ad imporre nella mente dell'educando le categorie astratte che mal si confanno al suo atteggiamento globalistico e sincretico. L'*organizzazione psicologica* è quella che si costruisce sulla base di interessi, tendenze ed esperienze sentite e vissute. Prevale nella scuola moderna, e si fonda su un programma che interessa. Talvolta in questo sistema l'interesse del particolareggiato nasconde l'aspetto non meno importante della sistemazione logica del sapere. Di solito però le linee dell'applicazione didattica seguono una via di mezzo fra questi metodi limite. Sicché la c. fondata sull'attività degli allievi comporta una fusione armonica delle diverse materie con gli interessi, i talenti e le attività dei vari allievi (Hessen S.). Vale a dire vi è una c. logica per l'argomento unitario da studiare ed una c. psicologica per l'uso degli interessi e dell'abilità dei singoli allievi. Il «metodo attivo» sostituisce la recitazione comunitaria alla lezione dell'insegnante, la progettazione motivata alla lezione formale, l'esperienza al riferimento verbale.

V. anche: PSICOPEDAGOGIA.

Bibliografia

Eccles J. C., *Nature*, 1952, **168**, 4263.
Hessen S., *Struttura e contenuto della scuola moderna*, 1950, A.V.I.O., Roma.
Titone R., *Metodologia della scuola moderna*, 1956, parte II, cap. III, P.A.S., Torino.

UMBERTO PISCICELLI

CONCENTRAZIONE, PROVA DELLA

F. *épreuve de concentration*. - I. *concentration test*. - T. *Konzentrationsversuch*. - S. *prueba de la concentración*.

È una prova della funzione renale e, come anche la prova della diluizione, è nota sotto il nome di prova di Volhard (V. DILUIZIONE, PROVA DELLA).

La prova della concentrazione è molto più importante della prova della diluizione e, nella pratica comune, può essere considerata una soddisfacente prova della capacità del rene a regolare l'equilibrio idrico e quindi a conservare l'omeostasi volumetrica dei liquidi dell'organismo.

Il soggetto in esame deve rimanere a riposo e non introdurre liquidi di qualsiasi genere durante tutta la durata della prova che si protrae per 24 h. L'alimentazione deve essere mantenuta asciutta fin dalla sera precedente, eliminando, si intende, i cibi ad alto contenuto idrico (legumi freschi, insalata, frutta). Bisogna anche evitare che, con i cibi, siano introdotte quantità di cloruro di sodio inferiori o superiori a quelle abituali; questo per non rendere penosa la prova e soprattutto per non influenzare, per tale via, la diuresi. Le urine vengono raccolte ogni 3 h ca., misurandone quantità e densità. La densità deve essere misurata (o corretta) a + 15 °C. Bisogna tener conto, in presenza di albuminuria o glicosuria, degli incrementi della densità sostenuti da queste due evenienze.

La p. della c. si dice *positiva* o *buona* o *sufficiente* se la quantità totale delle urine emesse è compresa tra i 300 ed i 750 ml e se, in almeno una delle frazioni raccolte, la densità raggiunge 1025 (a + 15 °C). La concentrazione può, in molti casi, raggiungere valori di 1030-1035 e oltre. Ciò che ha valore in questa prova è quindi la massima densità ottenuta. Quando la quantità di urina emessa supera i 750 ml e la densità non raggiunge 1025 è necessario ripetere la prova dando al soggetto, nel giorno precedente all'esame, una quantità limitata di liquidi, oppure ripetere l'esame il giorno successivo.

Alternativamente la p. della c. può essere eseguita somministrando 5 U. di pitressina tannato in soluzione oleosa e determinando il p. s. su un campione di urina, preferibilmente di 12 h. Con questa tecnica il p. s., nel soggetto normale, non supera il valore di 1020, fatto questo che sta ad indicare che durante la prova

Digitized by Google

dell'assetamento concorrono anche altri fattori oltre all'ADH.

La p. della c. deve precedere, nell'esplorazione funzionale del rene, la prova della diluizione. Con le due prove si determina, al riguardo, il grado di elasticità funzionale dei reni che, di norma, si ammette essere compreso tra i valori di 1003 e di 1025 (a + 15 °C) del p. s. dell'urina eliminata.

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE; URINARIO APPARATO.

Bibliografia

Frankel S. *et al.* eds., *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, I, 1970, 7 ed., Mosby, St. Louis.

RED.

CONDILOMI ACUMINATI

[ripreso in epoca rinasc. dal lat. dei medici *condylòma*, che è dal gr. dei medici *kondylôma* 'escrescenza callosa']. - F. *condylomes acuminés*. - I. *condylomata acuminata; moist warts*. - T. *Kondylomata acuminata*. - S. *condilomas acuminados*.

Sono tumoretti papillomatosi che sorgono abitualmente sulla cute e sulle mucose dei genitali e delle regioni perigenitale (piaghe genito-crurali, scroto, faccia interna delle cosce) e perianale. Sorgono come piccoli bottoncini carnosi o come rilievi filiformi, e crescendo possono assumere varie forme: arborizzazioni a pennello, formazioni a testa di cavolfiore (quando raggiungono dimensioni abbastanza notevoli), rilievi a lama dentata, che hanno procurato a questa affezione il nome popolare di *cresta di gallo*. Il loro colore è rosso o grigio-roseo. G. Radaeli ha osservato una colorazione bruno-seppia (*condilomi acuminati melanotici*) in alcuni elementi sorgenti su cute, concomitanti ad elementi normali, rosei, sorgenti in vicinanza, su mucosa.

Se abbastanza sviluppati, i tumoretti sono abitualmente peduncolati, e la base di impianto (su cute o mucosa di aspetto normale) è più stretta della sommità. Quando sono molto numerosi, sviluppati, ravvicinati, specie in persone che curano poco l'igiene personale, coesistono spesso fatti di irritazione e macerazione, e nelle fenditure che separano le singole escrescenze si trova un liquido sieropurulento, fetido. Se non complicate, le manifestazioni sono indolenti. In casi assai rari i c. a. presentano alla sommità ipercheratosi (*c. a. cornoide*: Casazza). La forma destruente di Buschke-Loewenstein è caratterizzata da fenomeni necrotici che possono portare alla perforazione del prepuzio. Il decorso è lento e la durata indefinita se non interviene adatta terapia.

L'esame istologico fa rilevare una enorme ipertrofia papillare con connettivo lasso solcato da vasi sanguigni e linfatici dilatati, ricoperto da un epitelio acantosico, non ipercheratosico, con frequenti cariocinesi. Scarsi sono i fatti infiammatori.

Nella etiologia dei c. a., hanno importanza fattori predisponenti e fattori determinanti. Circa l'età, i c. a. insorgono abitualmente fra i 18 e i 45 anni, e ancora più specialmente fra i 20 e i 25, secondo alcuni AA. Si osservano tuttavia non raramente nell'infanzia e nella fanciullezza (per solito nella regione anale), più raramente nell'età inoltrata. Il sesso non ha importanza. Si osservano durante la gravidanza, per quanto, secondo alcuni, essa influirebbe solo sul rigoglioso sviluppo, non sulla insorgenza; talvolta scompaiono spontaneamente a parto avvenuto. Sono favoriti nel loro insorgere dalla cattiva igiene e dal ristagno di secrezioni, come accade talvolta per il pus blenorragico entro un prepuzio abbondante; possono insorgere, tuttavia, anche in persone perfettamente pulite. La causa

Fig. 1. C. a. del pene. Quasi tutta la superficie del glande, buona parte della faccia interna, e parte anche di quella esterna del prepuzio presentano escrescenze vegetanti costituite da neoplasie papilliformi della cute. Le papille, che sono semplici e ramificate, hanno un asse connettivale che s'origina dal derma e sono rivestite da un'epidermide molto ispessita (*acantosi*), ma in genere non ipercheratosica (come invece si verifica nelle verruche). La cute circostante all'impianto del papilloma non è né arrossata né infiltrata (assenza di segni flogistici, che possono presentarsi per complicazioni infettive). (*Preparato Christeller*).

determinante si ritiene oggi essere un virus filtrabile (v. PAPOVAVIRUS), per analogia, e talvolta concomitanza (in altri territori), con le verruche volgari, per le quali questa origine è stata dimostrata; per le prove riuscite in un certo numero di casi di auto- ed eteroinoculazioni con materiale tritato e filtrato; per criteri di analogia con forme papillomatose di animali. Il contagio non è, tuttavia, sempre chiaro: se talvolta è possibile dimostrare la coesistenza di c. a. in coniugi, o in persone che comunque abbiano avuto insieme rapporti sessuali, è tuttavia possibile che una persona non si infetti nonostante ripetuti contatti con un'altra che ne è affetta; come è spesso possibile escludere l'esistenza di rapporti sessuali (naturali o contronaturali) in persone affette da c. a. (ad es., bambini). Vengono giudicate generalmente oggi come saprofiti le diverse forme spirillari descritte nei c. a. cui in passato si è attribuito valore etiologico.

La diagnosi è generalmente facile in base ai caratteri sopra indicati, non comuni ad altre dermatosi. In casi rari può sorgere qualche dubbio con i condilomi piani (v.). Nelle forme giganti, specie se associate ad un processo distruttivo, bisogna escludere un processo tumorale tenendo presente la possibile trasformazione neoplastica dei c. a. di vecchia data. Nel sospetto di una neoplasia è sempre necessario praticare l'esame istologico.

La terapia può essere chirurgica, fisica, medicamentosa. Riesce bene l'escissione con le forbici nelle forme

Google

peduncolate (occorre fare attenzione alle emorragie per la notevole vascolarizzazione nelle grosse formazioni), il raschiamento con cucchiaio tagliente nelle forme sessili, piccole, numerose. È opportuno, per evitare la recidiva sempre possibile, causticare la base con il termocauterio, che può servire anche come mezzo unico di cura; se si tratta di formazioni voluminose serve anche meglio la diatermocoagulazione: queste cure richiedono abitualmente anestesia. Fra le cure mediche hanno recentemente assunto voga, accanto alla vecchia polvere di sabina (a parti uguali con allume usto), la pomata alla colchicina (1% in lanolina idrata, una volta al giorno, per 6-12 giorni) e la resina di podofillina (al 25% in olio di vasellina: una o più applicazioni della durata di 6-24 h, limitatamente ai punti malati), base di diversi preparati attualmente in uso.

Bibliografia

Domonkos A. N., *Andrew's Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*, 1971, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
Duperrat B., *Précis de dermotologie*, 1959, Masson, Paris.
Gilbert G. F., *Arch. Derm.*, 1966, **100**, 79.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J., *Textbook of Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.

GIUSEPPE BERTACCINI*

CONDILOMI PIANI

F. *condylomes plats.* - I. *condylomata lata.* - T. *Kondylomata lata.* - S. *condilomas planos.*

Termine usato impropriamente (per la confusione cui può dar luogo) come sinonimo di *papule vegetanti* o *ipertrofiche della sifilide* (v. SIFILIDE). Sono papule sorgenti su mucosa o su cute, in sedi esposte ad attrito e ad accumulo di secreti (sudore, sebo, secrezione provenienti dai genitali), che si erodono, e la loro superficie, umida, diviene ineguale per rilevatezze ravvicinate, generalmente emisferiche e non molto sporgenti, ma talvolta quasi papillomatose. Formazioni di questo genere si hanno ai genitali di ambo i sessi, alla regione anale e perianale, alla faccia interna delle cosce, più raramente ai solchi sottomammari nel sesso femminile, talvolta agli spazi interdigitali dei piedi. Insorgono abitualmente nella sifilide secondaria recente, ma possono recidivare anche diverse volte, anche in periodo secondario inoltrato (1-2 anni e più dal contagio). Se gli elementi sono parecchi e ravvicinati formano piastre ineguali, solcate (specialmente ai genitali e attorno all'ano), che offrono qualche volta una notevole somiglianza con i c. acuminati. In questi ultimi è tuttavia, per solito, possibile dimostrare, fra piccoli elementi simili e ravvicinati, che solo apparentemente formano masse unite, solchi profondi, in cui, fra singoli elementi, è possibile approfondire lo specillo; nei c. acuminati è anche spesso possibile osservare alla periferia piccoli elementi isolati. Nelle papule vegetanti i solchi, non profondi, sono soltanto fra un grosso elemento e un altro, e la superficie è generalmente meno irregolare. In caso di dubbio aiuteranno la presenza, frequente, di altre manifestazioni sifilitiche secondarie in altre sedi, la presenza di adenopatie caratteristiche, l'esame della secrezione alla superficie delle papule (ricchissime di treponemi), le reazioni sierologiche positive pressoché nel 100% dei casi.

La terapia è quella dell'infezione luetica (v. SIFILIDE).

Bibliografia

Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.

GIUSEPPE BERTACCINI*

CONDIZIONAMENTO

F. *conditionnement.* - I. *conditioning.* - T. *Konditionierung.* S. *condicionamiento.*

SOMMARIO

Premessa (col. 848). - **Tecniche istitutive e di analisi. Tipi di condizionamento** (col. 848): *Condizionamento del I tipo.* - *Condizionamento del II tipo.* - *Fenomeni fondamentali comuni ai due tipi di condizionamento.* - *Altri esempi comuni di condizionamento dei due tipi* - *Differenze generali tra i due tipi di condizionamento.* - *Organismi che possono essere condizionati.* - *Risposte che possono essere condizionate.* - *Differenze nello stato di attività dell'organismo nei due tipi di condizionamento.* - *Legge della contiguità e legge dell'effetto. Il concetto di rafforzamento.* - **Neurofisiologia del condizionamento** (col. 855). - **Il condizionamento come fenomeno psicologico** (col. 864). - **Teorie e interpretazioni del condizionamento** (col. 866): *Teorie dei condizionamento classico.* - *Teorie del condizionamento operante.* - *Teorie del condizionamento avversativo* (*aversive conditioning*). - **Terapia condizionante o comportamentale** (col. 870). - **Sintesi** (col. 872).

Premessa

Il definire il condizionamento come *processo* richiede un'impostazione teorica generale del problema dell'apprendimento, con tutte le difficoltà semantiche che ciò generalmente comporta. A seconda della posizione teorica che si favorisce, il c. può essere inteso come sinonimo di tutto l'apprendimento, o come una sottoclasse speciale dell'apprendimento, o come una curiosità o un artefatto del laboratorio. Tutte queste difficoltà e questi problemi vengono discussi più avanti. La definizione diventa più facile se la limitiamo a quel complesso di tecniche sperimentali a cui il termine c. viene riservato per convenzione ormai generale, e affrontiamo i vari aspetti del problema del processo tenendo i modelli del procedimento sperimentale come punto di riferimento fisso. In senso lato le tecniche sperimentali del c. consistono essenzialmente nell'associazione ripetuta di certi eventi e situazioni ambientali con certe attività del soggetto dell'esperimento, e hanno come risultato l'acquisizione più o meno permanente di nuove potenzialità d'azione da parte del soggetto dell'esperimento stesso. Per ragioni storiche e concettuali le tecniche di c. si distinguono in due classi generali. È bene ripetere che la distinzione riguarda il *procedimento sperimentale* e non implica necessariamente l'esistenza di due diversi processi o meccanismi di c.

Tecniche istitutive e di analisi. Tipi di condizionamento

Condizionamento del I tipo

Sin.: condizionamento classico o pavloviano; condizionamento rispondente; condizionamento del tipo S.

Già descritto nelle sue linee fondamentali da alcuni fisiologi del XIX sec., in particolare da Claude Bernard (1872), questo tipo di c. resta tuttavia indissolubilmente legato al nome e all'opera di I. Pavlov (1927). L'esempio più noto è quello del c. salivare alimentare. Ad un cane abituato a rimanere quieto in un apparecchio di contenzione si presentano due stimoli successivi, il suono di un campanello e l'introduzione di carne in polvere nella cavità orale. Questo secondo stimolo provoca costantemente una secrezione salivare che può essere misurata drenando direttamente il dotto di Stenone. Se i due stimoli vengono ripetuti parecchie volte, sempre nella stessa successione temporale, il suono del campanello acquista la proprietà di produrre salivazione di per sé stesso, cioè prima o in assenza della somministrazione di carne. Nella terminologia pavloviana l'introduzione di carne in bocca è lo *stimolo incondizionato*

Digitized by Google

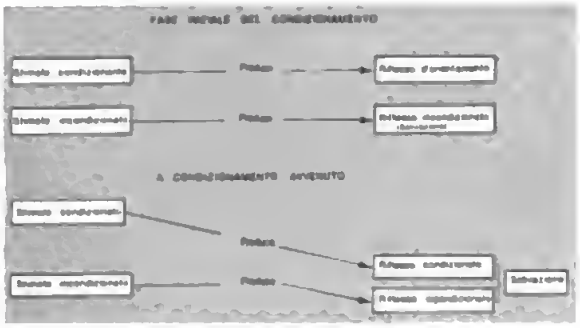


Fig. 1. C. di I tipo.

che provoca il *riflesso incondizionato* di salivazione, il suono del campanello è lo *stimolo condizionante*, inizialmente *neutro*, ma che per effetto della sua associazione ripetuta con lo stimolo incondizionato (« rafforzamento ») diviene lo *stimolo condizionoto* che produce il *riflesso condizionato* di salivazione. L'efficacia del c. dipende in maniera critica dalle caratteristiche temporali dello stimolo condizionato e di quello incondizionato e delle relazioni fra i due stimoli. Si parla di *c. simultaneo* quando lo stimolo condizionato comincia un po' prima (fino a 5 sec) dello stimolo incondizionato e termina simultaneamente ad esso; di *c. ritardato* quando lo stimolo condizionato comincia prima dello stimolo incondizionato e dura almeno fino a quando quest'ultimo è iniziato; di *c. troccia* quando lo stimolo condizionato s'inizia e termina prima dell'inizio dello stimolo incondizionato; di *c. retrogrado* quando lo stimolo condizionato segue l'inizio di quello incondizionato. Il c. simultaneo è più rapido ed efficace del c. ritardato e del c. traccia; il c. retrogrado non avviene o avviene solo eccezionalmente.

Vengono in genere considerati come sottocategorie del c. del I tipo lo *pseudocondizionamento* e la *sensitivizzazione* o *c.* «.

Lo *pseudocondizionamento* consiste nella comparsa di una risposta inizialmente assente ad un dato stimolo per l'azione ripetuta di un altro stimolo, senza che sia stata effettuata un'associazione sistematica fra i due stimoli. La *sensitivizzozione* si ha quando lo stimolo condizionante produce fin dall'inizio una risposta, che viene solo aumentata o modificata per effetto del c. In altre parole, la risposta condizionata « evolve » da una risposta già provocata dallo stimolo condizionante.

Condizionamento del II tipo

Sin.: condizionamento strumentale; condizionamento operante; condizionamento del tipo R.

Questo tipo di c. era già implicito nelle tecniche di addestramento per « prova ed errore » dei primi comportamentisti americani (cfr. Kimble, 1961); solo successivamente è stato riconosciuto come un modello di c. diverso da quello del I tipo, soprattutto per opera di Konorski e Miller (1928) e di Skinner (1936). La descrizione che segue è un esempio tipico di c. secondo Skinner. Un piccione affamato viene posto in una cassetta provvista di un tasto trasparente illuminato dal di dietro. L'uccello becca, in maniera apparentemente spontanea e casuale, vari punti delle pareti e del pavimento della cassetta, fra i quali anche il tasto. Il *livello di attività precedente al c.* è misurato dalla frequenza con cui il piccione becca il tasto durante un intervallo di tempo determinato. Dopo questa misura si collega il tasto con un apparecchio che fornisce automaticamente una piccola quantità di cibo (« evento rafforzante ») all'animale, soltanto e immediatamente dopo ogni beccata diretta contro il tasto stesso. Si osserva che la frequenza delle beccate al tasto aumenta progressivamente, mentre le beccate dirette ad altri punti della cassetta si riducono in proporzione; a c. avvenuto, l'animale becca deliberatamente e con precisione solo il tasto, riducendo o cessando questa attività unicamente quando è sazio. Anche in questo tipo di c. le caratteristiche e i rapporti temporali degli eventi sono molto importanti per la riuscita del c. L'azione del rafforzamento è tanto più efficace quanto più da vicino essa segue l'attività che si vuole condizionare; inoltre un rafforzamento parziale può essere più efficace di uno continuo (cioè, il livello dell'attività condizionata può raggiungere e mantenersi a valori più alti se il rafforzamento viene somministrato non dopo ogni beccata al tasto, ma solo dopo un certo numero di esse).

Vi sono quattro forme di rafforzamento parziale o intermittente. Nel rafforzamento ad intervallo fisso l'evento rafforzante avviene ad intervalli non inferiori ad una durata stabilita: ad es., se la beccata all'istante T viene rafforzata, la prossima beccata che sarà rafforzata sarà la prima che si verificherà dopo l'istante T + 10 minuti, essendo 10 minuti l'intervallo fisso scelto; tutte le beccate che si verificano negli istanti intermedi fra i due precisati non sono rafforzate. Nel rafforzamento a rapporto fisso fra attività da rafforzare e rafforzamento, l'evento rafforzante si verifica sempre dopo un numero fisso di beccate dall'evento rafforzante precedente. Nel rafforzamento ad intervallo variabile e a rapporto variabile, l'intervallo fra eventi rafforzanti consecutivi e il rapporto fra attività da rafforzare e rafforzamento vengono variati in maniera regolare o irregolare.

Fenomeni fondamentali comuni ai due tipi di condizionamento

1. *Generalizzazione.* – È la persistenza del comportamento condizionato quando si modifica qualche aspetto qualitativo o quantitativo dello stimolo condizionato nel c. del I tipo, o della situazione ambientale nel c. del II tipo; per fare riferimento agli esempi precedenti, il cane condizionato a salivare al suono di un campanello continua a salivare anche se al campanello usato durante il c. originale se ne sostituisce un altro dal suono un po' diverso; e il piccione condizionato a beccare un tasto di una certa forma e con una certa illuminazione in una determinata cassetta non ha difficoltà a ripetere il suo comportamento condizionato in un'altra cassetta o con un tasto diverso per forma e illuminazione. Si possono tuttavia constatare di-

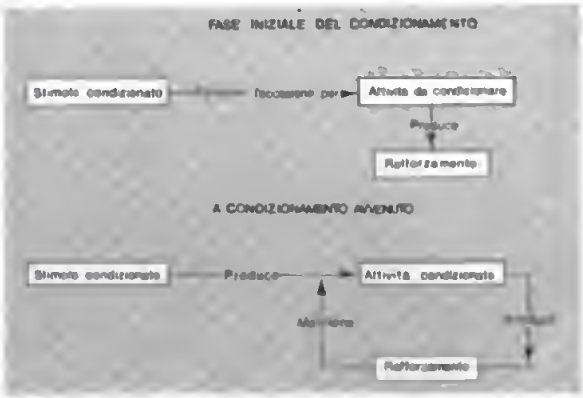


Fig. 2. C. di II tipo.

Digitized by Google

minuzioni progressive dell'attività condizionata (in ampiezza, frequenza, rapidità) quanto più il nuovo stimolo condizionato differisce da quello originale, e quanto più la nuova situazione ambientale si discosta da quella in cui è avvenuto il c. (*gradiente di generalizzaziane*).

2. *Differenziozione o discriminozione.* – Consiste nella selettività della risposta condizionata di fronte a due o più stimoli, anche molto simili tra loro, dei quali uno sia stato costantemente associato con il rafforzamento, e gli altri siano stati presentati sempre isolatamente. Un cane secerne saliva al suono di un diapason da 900 Hz e non a quello di un diapason da 1000 Hz, se in precedenza la somministrazione di carne in bocca era stata associata sempre con il suono del primo diapason e mai con quello del secondo. Analogamente, il piccione si limita a beccare un tasto scuro e ignora un tasto chiaro, quando solo il primo tasto è connesso con l'apparecchio che fornisce cibo. Teoricamente, i limiti di questa selettività di comportamento dipendono esclusivamente dai limiti delle capacità percettive dell'animale.

3. *Condizionamento di ordine superiore.* – Si ha nel c. del I tipo quando la risposta condizionata viene « trasferita » dallo stimolo condizionato ad un altro stimolo che venga presentato ripetutamente in associazione con lo stimolo condizionato stesso. Per es., un cane condizionato a salivare al suono di un campanello può essere ulteriormente condizionato a salivare all'accendersi di una lampadina, se questo stimolo viene ripetutamente presentato prima del suono del campanello. Una volta avvenuto il c. alla luce della lampadina, questa può a sua volta essere associata ad un altro stimolo, che diverrà a sua volta stimolo condizionato, e così di seguito fino a formare una *catena* di riflessi condizionati. Nel c. del II tipo il corrispettivo del c. di ordine superiore è il c. con rafforzamento secondario. Se ad ogni beccata del tasto si fa seguire non solo la somministrazione di cibo ma anche un altro stimolo qualsiasi, ad es. un lampo di luce, alla fine il piccione continuerà a beccare il tasto anche se il risultato di questa attività sarà solo la comparsa del lampo di luce e non del cibo.

4. *Estinzione.* – Consiste nel progressivo affievolimento, e infine nella scomparsa, dell'attività condizionata che si osserva nel c. del I tipo quando lo stimolo condizionato viene presentato varie volte senza essere seguito dallo stimolo incondizionato, e nel c. del II tipo quando l'evento rafforzante viene abolito. Nei nostri esempi, il cane smette di salivare al suono del campanello se questo non viene più seguito dall'introduzione di carne in bocca, e il piccione cessa gradualmente di beccare il tasto se questa sua attività non è più seguita dalla somministrazione di cibo. Gli effetti del c. non sono tuttavia annullati dall'estinzione. Infatti, l'attività condizionata, in genere, ricompare se l'animale viene esaminato dopo un periodo di riposo, ad es. il giorno seguente a quello in cui è avvenuta l'estinzione. In questo caso il cane ricomincia a salivare non appena sente il suono del campanello, e il piccione ricomincia a beccare il tasto quando viene rimesso nella cassetta (*fenomeno del ricupero spontaneo*). Ovviamente, l'attività condizionata spontaneamente ricomparsa tornerà ad estinguersi, e in un tempo ancora più breve, in assenza di rafforzamento. Comunque, un'attività condizionata che si sia estinta può essere « ricondizionata », reintroducendo il rafforzamento, sempre in un tempo più breve di quello richiesto dal c. originale (*fenomeno del risparmio*).

Altri esempi comuni di condizionomento dei due tipi

Gli stimoli dolorosi possono essere usati efficacemente in entrambi i tipi di c. Nel c. del I tipo il riflesso nocicettivo di flessione di un arto può essere condizionato a uno stimolo visivo o acustico con il solito procedimento: stimolo visivo o acustico, stimolo doloroso (scossa elettrica ad un arto), flessione dell'arto stesso. A c. avvenuto, la flessione dell'arto è prodotta dallo stimolo visivo o acustico. Nel c. del II tipo abbiamo il c. di fuga e di evitamento. Nel c. di fuga l'animale impara a rifugiarsi da un punto di una gabbia in cui riceve una scossa elettrica in un altro punto in cui non passa corrente; l'evento rafforzante consiste quindi nella cessazione, con il movimento, dello stimolo doloroso. Nel c. di evitamento la scossa elettrica viene segnalata in anticipo da un altro stimolo, cosicché l'animale impara a spostarsi nella zona franca *prima* dello stimolo doloroso.

Differenze generali tra i due tipi di condizianomento

Sulla base di questi fatti, possiamo ora distinguere in linea generale i due procedimenti del c. Nel c. del I tipo l'evento rafforzante (stimolo incondizionato) *precede* e di fatto produce l'attività che si vuole condizionare, e avviene indipendentemente da ciò che l'animale fa; nel c. del II tipo il rafforzamento *segue* ed è di fatto causato dall'attività che si vuole condizionare. Possiamo dire che il rafforzamento dipende dallo sperimentatore nel c. del I tipo, e dal soggetto dell'esperimento nel c. del II tipo. Nel c. del I tipo lo stimolo condizionato è sempre ben determinato, in quanto scelto arbitrariamente dallo sperimentatore; nel c. del II tipo v'è ugualmente, come vedremo in seguito, un complesso di stimoli condizionati, che però non possono essere indentificati precisamente. Le figg. 1 e 2 riassumono le differenze tra i due tipi di c.

Veniamo ora ai processi del c. Il problema consiste nel determinare se ai due procedimenti di c. corrispondano due processi separati, o un unico processo possa spiegare gli effetti di entrambi i tipi di procedimento sperimentale. Il problema va esaminato a livello delle variabili comportamentali ed esterne, e a livello delle variabili interne fisiologiche.

Organismi che possono essere condizianati

Il c. dei due tipi è con ogni probabilità un fenomeno generale del regno animale. Fra gli invertebrati, esso è stato sperimentalmente dimostrato nei platelminti, negli anellidi, nei molluschi e negli insetti (Eisenstein, 1967; Medioni e Robert, 1969). Fra i vertebrati, non solo i mammiferi, ma anche i pesci e gli uccelli mostrano eccellenti capacità di apprendere per c. (Kimble, 1961). La presenza di rudimentali fenomeni di c. del II tipo sembra accertata anche nei protozoi (cfr. Kimble, 1961). Per mancanza di dati completi, non è possibile tuttavia stabilire se i due tipi di c. evolvano parallelamente nella serie animale.

Risposte che possono essere condizionate

I dati sperimentali suggeriscono che, almeno in linea di principio, qualsiasi attività comportamentale può essere condizionata. Non solo le semplici attività di un unico effettore ghiandolare, di un unico muscolo o gruppo di muscoli sinergici (ad es. salivazione o flessione di un arto), ma anche comportamenti complicati costituiti dall'attività di moltissimi effettori diversi, come il comportamento di paura, la nausea o addirittura il linguaggio, possono essere controllati sperimentalmente con le semplici tecniche del c.

Un importante tentativo di distinguere il processo del c. del I tipo da quello del II tipo consiste nel differenziare le varie attività comportamentali in base alla loro suscettibilità ai due tipi di c. Una tesi dualistica estrema sostiene che le attività suscettibili al c. del I tipo non possono essere condizionate

Digitized by Google

con la tecnica del II tipo, e viceversa. Le attività suscettibili al c. del II tipo sarebbero le attività volontarie in genere, o per usare una definizione più oggettiva, quelle mediate dal sistema cerebrospinale e dai muscoli striati; le attività suscettibili al c. del I tipo sarebbero le attività involontarie, cioè quelle mediate dal sistema nervoso autonomo e dagli effettori ghiandolari e viscerali. Una tesi dualistica meno estrema ammette che alcune attività dei muscoli scheletrici possano essere condizionate con le tecniche del I tipo, ma esclude la possibilità che attività di tipo vegetativo siano influenzate dal c. del II tipo (cfr. Kimble, 1961). Queste tesi sono oggi insostenibili. Miller (1969) ha recentemente sintetizzato numerosi dati ottenuti sia nel suo che in altri laboratori, che dimostrano inequivocabilmente la possibilità di condizionare attività vegetative con tecniche del II tipo. Sono così condizionabili: la secrezione salivare, la frequenza cardiaca, la motilità gastrica e intestinale, la motilità vascolare e la diuresi, quest'ultima tramite una modificazione del flusso renale (quindi del filtrato glomerulare) e non della secrezione dell'ormone antidiuretico (Miller, 1969). Esperimenti di controllo hanno dimostrato che si tratta di un vero c., con effetti specifici di generalizzazione, discriminazione ed estinzione, ed hanno escluso la possibilità di contaminazioni da parte di effetti mediati dai muscoli scheletrici (ad es.: la frequenza cardiaca potrebbe aumentare o diminuire secondariamente a corrispondenti variazioni dell'attività motoria generale). Infatti il c. si osserva anche in animali paralizzati con il curaro. Il problema opposto, quello del c. del I tipo di attività mediate dal sistema cerebrospinale, è più difficile da risolvere. È indubbio che la flessione di un arto, la chiusura delle palpebre e l'estensione del ginocchio possono essere condizionate con tecniche del I tipo, usando come stimolo incondizionato rispettivamente una scossa elettrica all'arto stesso, un soffio d'aria sulla cornea e lo stiramento del quadricipite. Vedremo in seguito che è tuttavia possibile ammettere che, almeno in alcuni casi, il c. sia influenzato da effetti rafforzanti propri del c. del II tipo.

Si può comunque concludere che al momento attuale non esistono elementi validi per affermare che un dato tipo di attività comportamentale è influenzabile solo dal c. di un tipo, e non da quello dell'altro.

Differenze nella stata di attività dell'organismo nei due tipi di condizionamento

Si dice comunemente che l'organismo è passivo nel c. del I tipo e attivo nel c. del II tipo. Questa asserzione è giustificata se ci si riferisce al fatto che l'evento rafforzante, nel c. del I tipo, è determinato dallo sperimentatore con lo stimolo incondizionato, indipendentemente dall'attività del soggetto; mentre nel c. del II tipo è il soggetto stesso che causa attivamente il rafforzamento. Essa porta invece a degli equivoci se si interpretano i termini « attività » e « passività » in relazione al comportamento totale e all'organizzazione cerebrale che ne sta alla base. Pavlov (1927) riduce il comportamento ad una serie di riflessi, in parte innati (i riflessi incondizionati), in parte acquisiti con il c. (i riflessi condizionati di I ordine e di ordine superiore). Secondo questa concezione l'attività del sistema nervoso sarebbe totalmente reattiva, cioè direttamente e continuamente *causata* da stimoli esterni al sistema nervoso stesso. Eppure Pavlov stesso aveva insistito sul fatto che lo stato di veglia e l'attenzione sono requisiti necessari per il successo del c. Lo stimolo condizionato non è mai *neutro* nel vero senso della parola, perchè almeno all'inizio del c. provoca sempre una reazione generalizzata d'orientamento (*riflessa del che cos'è*). Un riflesso condizionato può scomparire momentaneamente se l'animale è distratto da uno stimolo estraneo (*inibizione esterna*, processo da distinguersi dall'*inibizione interna*, che starebbe alla base dell'estinzione). Anche la motivazione specifica, come Konorski (1967) ha sottolineato, è essenziale per il c. del I tipo, non meno che per quello del II. Il concetto di riflesso, secondo il quale lo stimolo riflessogeno porterebbe momentaneamente alla vita un sistema nervoso inerte e incapace di attività propria, trascura l'importanza fondamentale che ha l'organizzazione nervosa *preesistente* all'azione dello stimolo stesso. Non si può condizionare un cane addormentato, o disattento, o non affamato, a salivare al suono di un campanello. Skinner (1938) ha fatto una netta distinzione fra *rispondenti* (attività comportamentali causate direttamente da uno stimolo) e *operanti* (attività *emesse* spontaneamente dall'organismo). Anche qui è bene evitare equivoci: l'attività emessa non avviene mai *in vacuo*, ma sempre in presenza di stimoli che, se non causano, almeno guidano e correggono continuamente gli atti iniziati spontaneamente dall'organismo. La fondamentale analisi neuropsicologica del comportamento di Hebb (1949, 1966) indica chiaramente che la mediazione nervosa di tutte le forme di comportamento, dalle più semplici alle più complicate, è sempre il frutto dell'integrazione complessa fra l'attività organizzata autoctona del sistema nervoso e l'azione degli stimoli afferenti al sistema nervoso stesso. Un fatto comportamentale non è mai interamente dipendente o dagli stimoli afferenti o dall'attività autoctona del sistema nervoso, ma è sempre il risultato dell'azione coordinata dei due fattori. Quello che può variare è solo l'importanza *relativa*, per un determinato comportamento, dell'uno o dell'altro fattore. Le attività condizionate con tecniche del I tipo possono essere più dipendenti dagli stimoli di quelle condizionate con tecniche del II tipo, ma la differenza non è né costante nè assoluta. In entrambi i casi l'*organizzazione* cerebrale ha un'importanza critica.

Legge della contiguità e legge dell'effetto. Il concetto di rafforzamento

La *legge della contiguità* è una delle leggi base della psicologia associazionistica: se due processi, A e B, avvengono ripetutamente insieme, A acquista la capacità di produrre B e B acquista la capacità di produrre A. Se B segue costantemente A, A acquista la capacità di produrre B, ma B non acquista la capacità di produrre A. Ciò che conta è la contiguità e l'ordine temporale con cui i processi avvengono. La *legge dell'effetto* è la legge fondamentale del primo comportamentismo americano (Thorndike, 1911). Essa dice che delle molte risposte fatte in una determinata situazione l'organismo tende a ripetere quelle che nella stessa situazione sono accompagnate o seguite da vicino da uno stato di soddisfazione, e ad evitare quelle che nella stessa situazione sono accompagnate o seguite da vicino da uno stato di sofferenza o di disagio. Entrambe le leggi ammettono quindi l'importanza del fattore contiguità temporale, ma per la legge della contiguità questo fattore è l'unico che conti, mentre per la legge dell'effetto ad esso si aggiungono il piacere e la sofferenza. Risulta immediatamente evidente che la legge della contiguità può spiegare il c. del I tipo, e quella dell'effetto può spiegare il c. del II tipo.

La definizione operativa di rafforzamento nel c. di II tipo è semplice: un evento ha un'azione di rafforzamento positivo su una data attività che lo precede, se aumenta le probabilità che questa attività si ripeta; un'azione di rafforzamento negativo se diminuisce la probabilità che questa attività si ripeta. Il rafforzamento così definito mancherebbe nel c. del I tipo, se questo fosse esclusivamente soggetto alla legge della contiguità. In realtà spesso non è così.

Una scossa elettrica inevitabile può essere meno dolorosa se ricevuta sulla cute d'un arto flesso anziché su quella d'un arto esteso (Schlosberg, 1937), e la polvere di carne irrita la mucosa faringea, se non vi è salivazione (Hebb, 1966). Questi effetti, potrebbero essere molto importanti anche per il c. con tecniche del I tipo (cfr. Rescorla e Solomon, 1967). Infatti, la flessione condizionata in risposta a un lampo di luce, stabilita usando una scossa elettrica come stimolo incondizionato, riduce gli effetti dolorosi di tale stimolo; analogamente, la salivazione condizionata al campanello, stabilita con lo stimolo incondizionato della polvere di carne in bocca, serve a eliminare l'azione irritativa di tale stimolo sulla mucosa faringea. Vi è

Digitized by Google

quindi, in questi casi almeno, un associarsi di processi di c. del I tipo con effetti di rafforzamento propri del c. del II tipo. Vedremo più oltre, tuttavia, che alcuni esperimenti neurofisiologici suggeriscono che si possono condizionare attività « non motivate », cioè in assenza assoluta di rafforzamento proprio del c. del II tipo.

Neurofisiologia del condizionamento

Lo scopo dello studio neurofisiologico del c. è quello di individuare la natura e la sede dei meccanismi nervosi che causano direttamente i fenomeni comportamentali propri del c., in particolare la formazione, il mantenimento e l'eventuale estinzione dell'attività condizionata. Idealmente, questi meccanismi dovrebbero consistere in modificazioni del sistema nervoso la cui insorgenza, persistenza e riduzione o scomparsa dovrebbero svolgersi in stretto rapporto temporale con le rispettive fasi delle manifestazioni comportamentali del c. I meccanismi nervosi del c. vengono identificati in larga misura con quelli dell'apprendimento e della memoria a lungo termine. D'altra parte essi vengono distinti dai meccanismi delle condizioni antecedenti e predisponenti e dei mezzi di estrinsecazione dei processi di c.: la sensopercezione, l'attenzione, la motivazione, l'attività coordinata degli effettori muscolari e ghiandolari. È chiaro che nel comportamento totale dell'organismo questi meccanismi e quelli del c. sono strettamente correlati e interdipendenti, ma ai fini dell'analisi neurofisiologica la distinzione è necessaria.

Gli approcci sperimentali allo studio neurofisiologico del c. possono essere divisi in quattro grandi gruppi: *a*) tentativi di interferire con i processi di c. mediante lesioni di centri nervosi o di intere porzioni del nevrasse; *b*) registrazioni di attività elettriche dell'encefalo in concomitanza con i fenomeni comportamentali del c.; *c*) uso della stimolazione diretta del tessuto nervoso rispettivamente come stimolo incondizionato e stimolo condizionato nel c. del I tipo, e come evento rafforzante nel c. del II tipo; *d*) sostituzione delle variabili comportamentali con attività elettriche direttamente registrate dal sistema nervoso (modelli nervosi « analogici » del c.). Questo approccio si vale generalmente di preparati e di condizioni sperimentali estremamente semplificati. Gli approcci di cui ad *a*) e *b*) hanno fornito una massa immensa di risultati che certo hanno accresciuto considerevolmente le nostre conoscenze sull'organizzazione cerebrale in generale, ma che per la loro natura non permettono di trarre conclusioni definite sui meccanismi neurofisiologici del comportamento. In questa sede verranno ricordati solo quei dati o quelle concezioni, derivanti dall'impiego di questi approcci, che hanno contribuito, sia pure indirettamente, a chiarire alcuni aspetti della ricerca neurofisiologica in rapporto al c., o sembrano poter aprire nuove vie all'indagine sperimentale in questo campo.

a) Il metodo delle *lesioni* del S.N.C. tipicamente non consente quella distinzione fra meccanismi propri e meccanismi collaterali del c. che l'impostazione logica del problema richiede. Si può abolire un riflesso condizionato di salivazione al suono di un campanello in un cane distruggendo il nervo acustico o i centri salivari nel tegmento del tronco dell'encefalo. Ciò ovviamente non significa che il meccanismo primario del c. sia localizzato nel nervo acustico o nei centri salivari, ma solo che la lesione impedisce l'arrivo dello stimolo adeguato ai meccanismi del c., o l'espressione del risultato finale del lavoro di questi stessi meccanismi attraverso l'effettore specifico. Questo è ovviamente un esempio limite, che però serve a indicare le difficoltà di interpretazione che sorgono anche quando la lesione viene inferta a centri che stiano presumibilmente in un più stretto rapporto con i processi del c. Un ulteriore fattore di complicazione nell'interpretazione delle conseguenze di una lesione centrale è l'impossibilità pressochè completa di distinguere fra gli effetti direttamente dipendenti dalla distruzione di un centro e gli effetti indiretti legati all'abolizione dell'azione regolatrice normalmente esercitata dal centro distrutto su altri centri.

L'ipotesi che la *corteccia cerebrale* svolga un ruolo primario nel c. è stata vigorosamente sostenuta da due grandi studiosi dell'argomento: Pavlov e Lashley. La teoria neurofisiologica di Pavlov, storicamente importante per la sua impostazione strettamente localizzatoria, era sostanzialmente basata su pochi dati sperimentali di Zeliony (1930) che indicavano l'assenza completa del c. in un cane decorticato. Per Pavlov (1927) la corteccia cerebrale è l'*organo* del c., e la « connessione temporanea » fra il centro corticale dello stimolo incondizionato e il centro corticale dello stimolo condizionato è il meccanismo essenziale che permette lo stabilirsi e l'evolvere della risposta condizionata. Le concezioni pavloviane delle presunte operazioni neurofisiologiche legate alla formazione e all'evoluzione di queste connessioni temporanee e, in genere, al funzionamento del « mosaico corticale » (irradiazione e concentrazione dell'eccitamento e dell'inibizione, induzione positiva e negativa) sono molto vaghe e congetturali, e Konorski (1948) ne ha criticamente dimostrato l'inconciliabilità con le conoscenze della neurofisiologia moderna. Lashley (1929) studiava nel ratto gli effetti di distruzioni corticali sulla capacità di ricordare la via d'uscita da un labirinto, appresa in precedenza tramite un c. del II tipo. I suoi esperimenti dimostravano che la variabile critica è la *quantità* di tessuto corticale distrutto (la prestazione è tanto peggiore quanto più estesa è la lesione: *legge della massa*), mentre la *sede* della lesione non ha importanza (*legge dell'equipotenzialità*). Oggi sappiamo che mammiferi interamente decorticati possono essere condizionati, sia pure con maggiore difficoltà e solo impiegando stimoli di facile discriminabilità (cfr. Kimble, 1961). La corteccia cerebrale ha sicuramente un'importanza cruciale per la percezione di stimoli complessi e per il controllo della motilità più fine, ed è verosimile che essa svolga un ruolo di primo piano, sia direttamente che indirettamente, in molti processi di c. Essa non può essere tuttavia considerata la *sola* sede dei meccanismi di c., visto che sia animali decorticati che animali inferiori, praticamente sprovvisti di neocorteccia, possono apprendere per c.

Negli anni '40 e '50 l'attenzione dei neurofisiologi si è concentrata maggiormente sui centri sottocorticali e sulle aree archi- e paleocorticali. La scoperta dei rapporti fra l'attività della formazione reticolare del tronco dell'encefalo e la reazione di risveglio (Moruzzi e Magoun, 1949) ha aperto una nuova era per l'interpretazione dell'organizzazione cerebrale in generale, e per quella dei meccanismi nervosi del c. in particolare (cfr., ad es., Gastaut, 1958; Yoshii e coll., 1960). Analogamente, i gravi disturbi della memoria descritti in pazienti con lesioni bilaterali dell'ippocampo (B. Milner e Penfield, 1958) hanno dato l'avvio ad altre interpretazioni dei processi neurofisiologici dell'apprendimento e della memoria, ancora su basi strettamente localizzatorie. Come i tentativi di localizzazione corticale, le ipotesi che identificano in un determinato sistema cerebrale, anatomicamente circoscritto, la sede e il meccanismo del c. sono direttamente smentite dall'esperimento. Se assistiti adeguatamente, animali con vaste distruzioni di regioni sottocorticali presentano capacità di apprendere per c. uguali o di poco inferiori a quelle di animali normali (Doty e coll., 1959; Chow, 1967; Sprague, 1967).

È certamente verosimile che la corteccia cerebrale e vari sistemi sottocorticali svolgano, isolatamente o in combinazione, funzioni importantissime per il c., ma nessuno di questi sistemi cerebrali è indispensabile per il c. in sé. Alcuni esperimenti indicano che è possibile osservare fenomeni inquadrabili nei modelli del c. anche in animali decerebrati (Markel e coll., 1965, 1969) o addirittura spinalizzati (cfr. Kimble, 1961; Kandel e Spencer, 1968). Non è avventato sostenere che in ogni aggregato neuronico, indipendentemente dalla sua sede anatomica e dalla sua complessità

Digitized by Google

morfologica e funzionale, siano presenti dispositivi sufficienti a produrre fenomeni di c.

b) Lo studio dell'attività elettrica cerebrale durante il c. si limita in genere a mettere in evidenza degli eventi nervosi concomitanti agli eventi comportamentali, senza poter stabilire l'esistenza di un nesso causale fra le due classi di fenomeni. Si tratta quindi di un approccio sperimentale indiretto allo studio dei meccanismi nervosi del c. I dati classici dell'elettroencefalografia sull'attività elettrica cerebrale durante il c. riguardano più i rapporti fra la regolazione delle onde elettroencefalografiche e gli stati di veglia, di attenzione e d'orientamento che i meccanismi specifici del c.

Lo sviluppo moderno di questo indirizzo di ricerca si vale di calcolatori elettronici che permettono di « estrarre » dal rumore di fondo casuale segnali elettrici cerebrali significativi. Con questi ausili tecnici è stato possibile dimostrare che si può *predire* se la risposta ad un determinato stimolo condizionato sarà corretta o sbagliata esaminando la sede e la regolarità di attività elettroencefalografiche aventi la stessa frequenza di quella dello stimolo condizionato (cfr. John, 1967); o la frequenza di base dell'attività θ ippocampale (cfr. Adey, 1966); o i potenziali evocati dallo stimolo condizionato stesso in aree di senso e di moto presumibilmente interessate nell'integrazione della risposta condizionata (Spinelli e Pribram, 1970). Altri esperimenti (Jasper, Ricci e Doane, 1960) hanno stabilito relazioni fra l'evoluzione di una risposta condizionata a uno stimolo visivo e l'attività di singoli neuroni corticali visivi e motori.

Le registrazioni elettrofisiologiche concomitanti al c. possono quindi offrire la possibilità di conoscere in anticipo quale sarà la risposta di un animale, osservando semplicemente alcuni aspetti della sua attività elettrica cerebrale. Dato tuttavia che si sa ancora molto poco sui rapporti fra le onde elettroencefalografiche e i potenziali evocati di una determinata area cerebrale e l'attività dei singoli neuroni presenti in quest'area, sembra molto difficile che il problema dei meccanismi intimi del c. possa essere risolto con quest'approccio.

c) La *stimolazione elettrica* sottocorticale può essere usata molto efficacemente come rafforzamento nel c. del II tipo. Olds e Milner (1954) scoprirono che ratti con elettrodi cronicamente impiantati nell'area settale imparavano rapidamente ad « autostimolarsi » premendo una leva che chiudeva un circuito elettrico e così causava il passaggio di una corrente intermittente attraverso l'elettrodo intracranico. Ricerche successive (cfr. Olds, 1969; Doty, 1969; Milner, 1970) hanno confermato pienamente le caratteristiche rafforzanti e « motivazionali » della stimolazione elettrica di alcune regioni sottocorticali, fornendo inoltre numerose altre indicazioni di carattere anatomico e funzionale, che si possono così riassumere.

1) Il fenomeno dell'autostimolazione intracerebrale è stato osservato in numerosissime specie animali, dai pesci alle scimmie, dagli uccelli ai roditori, dai carnivori all'uomo. L'area anatomica da cui si ottengono effetti di autostimolazione è molto vasta; essa coincide all'incirca con il sistema limbico e con alcune porzioni del sistema extrapiramidale. Nei mammiferi i risultati migliori si ottengono quando l'elettrodo è nella regione del fascio mediale del telencefalo, all'altezza dell'ipotalamo laterale e posteriore; nel piccione gli effetti più intensi si ottengono dal corpo striato. Altre aree che danno effetti positivi sono la parte ventrale del tegmento mesencefalico, i nuclei mediali dell'amigdala e la parte laterale dell'ippocampo, i nuclei anteriori del talamo e, come detto sopra, l'area settale. Per alcune di queste regioni, e specialmente per il mesencefalo, si possono osservare effetti opposti: la stimolazione agisce come punizione, dato che l'animale non solo non si autostimola, ma può venire condizionato a compiere azioni che gli evitano di ricevere una stimolazione cerebrale in quel punto.

2) L'autostimolazione cerebrale non è un puro automatismo motorio, ma l'espressione della ricerca di uno stimolo piacevole. Ciò è dimostrato dal fatto che gli animali imparano rapidamente ad eseguire prestazioni complicate, come il percorrere un labirinto o discriminare fra vari stimoli, o prestazioni addirittura francamente spiacevoli, come l'attraversare un pavimento a griglia percorso dalla corrente o ignorare del cibo dopo un lungo digiuno, al solo fine di ricevere lo stimolo cerebrale. Inoltre, le descrizioni introspettive dei pazienti schizofrenici di Heath (1964) non lasciano dubbi che l'autostimolazione nell'uomo sia correlata in genere con effetti soggettivi piacevoli. Lo stesso ordine di considerazioni indica che le stimolazioni intracerebrali attivamente evitate da uomo e animali producono effetti sgradevoli o dolorosi.

3) La relazione fra l'autostimolazione e i rafforzamenti biologici primari, suggerita dal fatto che la stimolazione delle stesse aree che danno effetti di autostimolazione può anche produrre, sia pure in genere con diverse intensità di stimolo, attività impulsive e consumatorie (sessuali, alimentari, etc.), non è chiara. Olds (1958) aveva osservato che è possibile far cessare l'autostimolazione di alcuni punti cerebrali nel ratto maschio con la castrazione e ristabilirla con l'iniezione di androgeni; analogamente, per altre posizioni dell'elettrodo, vi era autostimolazione quando l'animale era affamato e non quando era sazio. Questo poteva far pensare che l'autostimolazione riproducesse gli effetti cerebrali della soddisfazione di pulsioni primarie. Altri esperimenti indicano invece che, al contrario, l'autostimolazione può riprodurre i fenomeni comportamentali in genere associati con l'insorgenza di una pulsione e non con la sua soddisfazione; altri ancora dimostrano effetti misti dell'autostimolazione, o effetti non correlabili agli impulsi primari e alla loro soddisfazione (cfr. Milner, 1970). In questo senso, anche i resoconti soggettivi dei pazienti che si autostimolano sono molto vaghi: raramente le sensazioni piacevoli sono nettamente sessuali, mentre per lo più il paziente riferisce di provare stati piacevoli vagamente definiti come euforia, benessere diffuso, sollievo da stati di ansia e frustrazione.

In conclusione, gli esperimenti di autostimolazione cerebrale dimostrano che esiste una vasta regione sottocorticale la cui stimolazione elettrica produce nettissimi effetti di rafforzamento, sia positivi che negativi. L'ipotesi che l'azione rafforzante esercitata da eventi esterni nel c. sia legata all'attivazione fisiologica di centri appartenenti a questa regione è molto verosimile, anche se non esistono ancora prove decisive in merito.

Numerosi esperimenti hanno incontrovertibilmente dimostrato che la stimolazione delle aree neocorticali non ha gli effetti motivazionali sopra descritti (Doty, 1969). In altre parole, né gli animali ricercano o evitano la stimolazione corticale, né il soggetto umano descrive sensazioni di piacere o di sofferenza a seguito di stimoli elettrici corticali. La stimolazione corticale non può quindi essere utilizzata come rafforzamento nel c. del II tipo. Essa è stata invece usata con eccellenti risultati sia come stimolo incondizionato che come stimolo condizionato nel c. del I tipo. La situazione sperimentale tipica è la seguente (cfr. Doty, 1969): la ripetuta associazione della stimolazione di un'area corticale che non abbia effetti motori con la stimolazione di un'area motoria che provochi costantemente un movimento qualsiasi, conferisce alla stimolazione inizialmente inefficace la capacità di causare una risposta motoria simile. L'importanza teorica di questo risultato è notevole. Essendo esclusi gli effetti motivazionali sia dello stimolo condizionato che di quello incondizionato (ricordiamo che è impossibile ottenere l'autostimolazione da punti neocorticali), bisogna concludere che il c. avviene esclusivamente sulla base della contiguità temporale fra i due stimoli. Questa possibilità di ottenere effetti di c.

Digitized by Google

con la semplice associazione temporale fra gli stimoli è la premessa fondamentale per lo studio del c. in preparati estremamente semplificati.

In conclusione, l'uso della stimolazione elettrica cerebrale nel c. dimostra che: 1) verosimilmente esistono delle aree cerebrali specializzate nella mediazione nervosa degli effetti di rafforzamento; 2) vi sono casi in cui il c. non richiede rafforzamento e avviene solo secondo la legge di contiguità.

d) I risultati più promettenti per la soluzione del problema delle basi neurofisiologiche del c. sono senza dubbio offerti dagli esperimenti in cui è l'attività nervosa stessa ad essere direttamente condizionata. Poiché la grande maggioranza di questi esperimenti prende come punto di partenza la cosiddetta teoria *connessionistica* del sistema nervoso, le linee generali di questa teoria saranno qui schematicamente ricordate. È opportuno sottolineare il fatto che le teorie alternative alla teoria connessionistica non sono state completamente invalidate, ma semplicemente sembrano meno probabili di essa alla luce della maggioranza dei dati sperimentali attuali.

1) Il comportamento dipende dall'attività integrata di circuiti neuronici specifici intercorrelati e connessi più o meno direttamente sia con la periferia sensoriale che con gli effettori muscolari e ghiandolari. Le comunicazioni interneuroniche nell'ambito di un determinato circuito e fra circuiti diversi avvengono secondo il meccanismo chimico della trasmissione sinaptica (v. SINAPSI). Il piano anatomico delle interconnessioni neuroniche è innato e praticamente immodificabile dall'esperienza (Sperry, 1951).

2) La modificabilità del comportamento da parte dell'esperienza, e quindi anche il c., deve avere come corrispettivo una modificabilità o *plasticità* nel funzionamento dei circuiti neuronici. Questa plasticità del sistema nervoso non può realizzarsi con la formazione di nuove vie anatomiche (v. sopra), né con modificazioni dell'attività propagata dei singoli neuroni, il potenziale d'azione, che è un fenomeno straordinariamente rigido e costante (v. BIOELETTRICITÀ). La modificazione di un circuito nervoso può invece avvenire con facilità a livello della trasmissione sinaptica, che è un processo graduato la cui efficienza può variare entro limiti abbastanza ampi (v. SINAPSI). L'*ipotesi sinaptica* — proposta da E. Tanzi in forma estremamente lucida nel 1893 e poi rielaborata in numerosissime versioni moderne, tra cui le più importanti son quelle di Hebb (1949), Eccles (1953) e Konorski (1948, 1967) — sostiene in sostanza che le modificazioni plastiche del sistema nervoso consistono in mutamenti dell'efficacia della trasmissione dell'attività nervosa a livello di sinapsi localizzate in punti strategici di determinati circuiti neuronici.

3) Gli effetti di una modificazione plastica stabilitasi in un determinato circuito neuronico si trasmettono ad altri circuiti neuronici solo tramite interconnessioni specifiche. L'azione massiva di campi elettrici diffusi o la diffusione di sostanze umorali non ha importanza per questa trasmissione o ha solo un ruolo secondario. La prova sperimentale più convincente a favore di quest'ipotesi è l'osservazione che animali con le commissure interemisferiche (corpo calloso e commissura anteriore) sezionate, condizionati a dare una certa risposta a stimoli inviati ad un solo emisfero, non sono in grado di emettere quella data risposta quando gli stessi stimoli vengono inviati all'altro emisfero. La sezione di vie anatomiche interemisferiche ben determinate confina quindi gli effetti del c. in un solo emisfero cerebrale, nonostante la possibilità che i due emisferi hanno ancora di comunicare attraverso campi elettrici diffusi e messaggi umorali. Nel cervello normale, le informazioni necessarie per il trasferimento interemisferico degli effetti del c. devono necessariamente essere comunicate attraverso le commissure telencefaliche (Sperry, 1961).

L'ipotesi sinaptica afferma dunque che durante il c. si stabiliscono modificazioni di lunga durata della trasmissione sinaptica che in definitiva sono la causa dei vari fenomeni comportamentali di base del c. stesso.

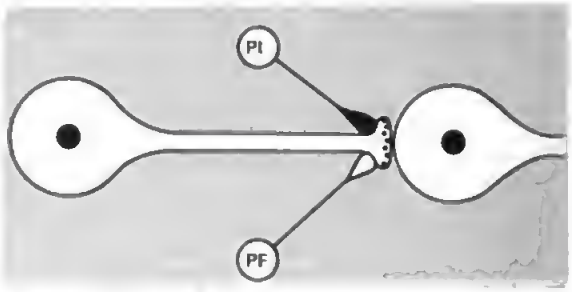


Fig. 3. Schema della possibile influenza esercitata su un terminale presinaptico attraverso sinapsi assoassoniche. Le sinapsi assoassoniche inibitorie (PI) depolarizzano il terminale presinaptico riducendo la quantità di mediatore liberata da un potenziale d'azione e quindi diminuendo l'efficacia dell'azione eccitatoria sul neurone postsinaptico. Le sinapsi assoassoniche eccitatorie (PF) iperpolarizzano il terminale presinaptico, aumentando la quantità di mediatore liberata da un potenziale d'azione e quindi accrescendo l'efficacia dell'azione eccitatoria sul neurone postsinaptico (facilitazione eterosinaptica). (*Da Kandel e Spencer, 1968, ridisegnata*).

La neurofisiologia classica aveva già dimostrato la possibilità che la trasmissione sinaptica vada soggetta a modificazioni a lungo termine. Si tratta, in genere, di variazioni della quantità di mediatore che viene liberato da un singolo impulso nervoso condotto al terminale presinaptico. Il potenziamento postetanico è uno degli esempi più tipici. È ora necessario stabilire se durante il c. avvengono modificazioni sinaptiche di questo tipo in quei circuiti neuronici che sono per così dire intercalati fra stimolo condizionato e risposta condizionata. Una soluzione ingegnosa, che permette di affrontare sperimentalmente questo difficile problema, è quella di condizionare *direttamente* l'attività del sistema nervoso. Dopo che Durup e Fessard (1935) avevano dimostrato che si può condizionare la reazione d'arresto elettroencefalografica con tecniche del I tipo, numerosi studi successivi (cfr. Morrell, 1961; John, 1961; Bures e Buresova, 1967; Gerbrandt e coll., 1968; Olds 1969; O'Brien e Fox, 1969) hanno indicato che non solo le attività elettriche cerebrali di massa, ma anche le scariche di singoli neuroni possono venire direttamente modificate dal c. sia del I che del II tipo.

Nel c. del II tipo dell'attività di neuroni cerebrali si sono usati con successo sia il rafforzamento naturale che la stimolazione elettrica intracranica di aree che danno autostimolazione. Questi esperimenti non permettono ancora di determinare se durante il c. si stabiliscano modificazioni sinaptiche, sia perché i circuiti neuronici in gioco sono estremamente complessi, sia perché la tecnica di registrazione extracellulare comunemente impiegata in queste ricerche non si presta a tale dimostrazione. Si rende quindi necessaria una situazione sperimentale

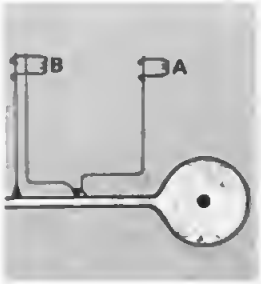


Fig. 4. Schema dell'esperimento di c. di un neurone del del ganglio addominale di *Aplysia* con tecniche di I tipo (v. testo). (*Da Kandel e Spencer, 1968, ridisegnata*).

Digitized by Google

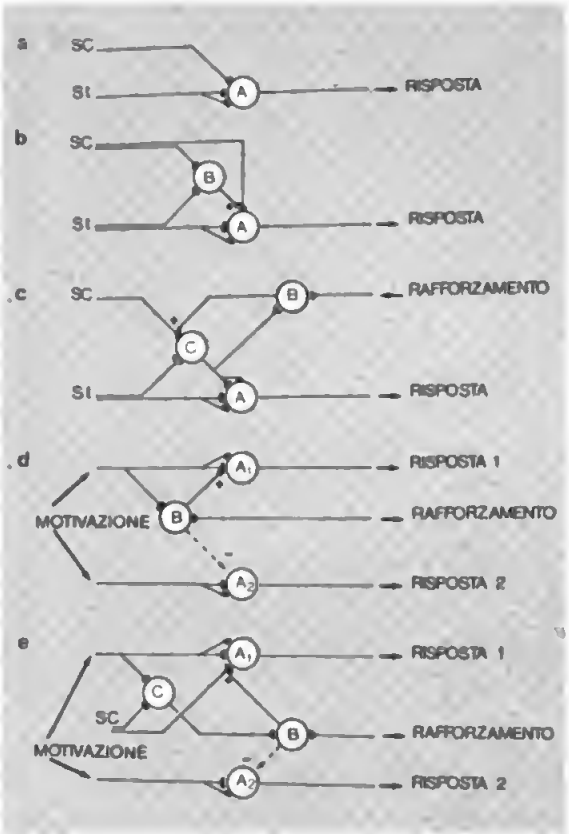


Fig. 5. Modelli neuronici di Burke per la spiegazione del c. del I e del II tipo in termini di modificazioni della trasmissione sinaptica. L'ipotesi stabilisce che i neuroni postsinaptici (i cerchi della figura) vengono eccitati solo quando due terminali presinaptici sono simultaneamente attivi, oppure quando un dato terminale viene « potenziato » da un altro terminale. In *a* si ha la possibilità più semplice: la via dello stimolo incondizionato (SI) attiva sin dall'inizio il neurone postsinaptico A, la via dello stimolo condizionato, inizialmente inefficace per la presenza di un solo terminale presinaptico, verrebbe potenziata semplicemente per effetto della contiguità spaziale e temporale con la via dello stimolo incondizionato. In *b* e *c* si ammette l'esistenza di una sinapsi assoassonica fra il neurite della cellula B e le fibre della via dello stimolo condizionato (SC). Questa sinapsi assoassonica eserciterebbe la sua azione di potenziamento attraverso la facilitazione eterosinaptica o facilitando processi chimici di incorporamento e di resintesi del mediatore da parte del terminale presinaptico potenziato. In *b* si fa l'ipotesi che basti la contiguità temporale fra stimolo condizionato (SC) ed incondizionato (SI), entrambi gli stimoli agendo sulla cellula B; in *c* si ritiene necessaria l'azione di un rafforzamento che agirebbe sulla cellula B. Due modelli di c. del II tipo sono raffigurati in *d* ed *e*. La risposta 1 verrebbe facilitata dal rafforzamento, mentre la risposta 2 verrebbe inibita (rafforzamento positivo e negativo). Il rafforzamento agirebbe tramite la cellula B che potenzia la via presinaptica convergente su A_1 ed inibisce A_2. In entrambi i casi è necessaria una certa motivazione; in *d* l'attività di A_1 e A_2 sarebbe emessa in assenza di stimoli precisati, mentre in *e* essa sarebbe prodotta dallo stimolo condizionato SC. (*Da Burke, 1966*).

estremamente semplificata in cui si possa utilizzare la tecnica di registrazione intracellulare. Kandel e Tauc (1965) hanno usato il ganglio addominale del mollusco *Aplysia* per un esperimento che si può definire un modello analogico del c. del I tipo. Si registra da un singolo neurone su cui convergono varie fibre; si fa in modo da stimolare una di queste fibre (fibra A) con intensità tale da produrre nel neurone da cui si registra un potenziale sinaptico eccitatorio che non raggiunge la soglia e quindi non dà origine a un potenziale d'azione. A questo stimolo condizionante si fa seguire la stimolazione di un'altra fibra (B) con intensità sufficiente a produrre uno o più potenziali d'azione nel neurone in esame (stimolo e risposta incondizionati). In un certo numero dei neuroni così studiati (circa il 15%) è possibile constatare che la ripetuta associazione fra stimolo condizionante e stimolo incondizionato fa sì che anche il primo stimolo, arrivi a produrre un potenziale d'azione postsinaptico. Dato che le caratteristiche della membrana del neurone studiato non mutano durante il procedimento di c., la modificazione deve avvenire a livello presinaptico. Kandel e Tauc (1965) hanno suggerito che questa modificazione consista in una facilitazione eterosinaptica esercitata, tramite una sinapsi assoassonica, dalla fibra B sulla fibra A. Il terminale della fibra A verrebbe iperpolarizzato con la conseguenza che l'oscillazione di potenziale all'arrivo del potenziale d'azione risulta accresciuta, liberandosi così una maggiore quantità di mediatore eccitatorio a livello della sinapsi con il neurone in esame (figg. 3 e 4). Gli effetti osservati da Kandel e Tauc hanno lunga durata e in alcuni casi presentano una certa specificità nel senso che la facilitazione eterosinaptica è limitata alla fibra A e non interessa altre fibre afferenti al neurone la cui stimolazione non sia stata associata allo stimolo incondizionato. Inoltre, gli effetti di facilitazione eterosinaptica si estinguono, in analogia con quanto avviene nel c. comportamentale, se lo stimolo condizionato viene presentato varie volte da solo. La sinapsi assoassonica sarebbe quindi un dispositivo anatomo-funzionale d'importanza basilare per i meccanismi nervosi del c. Burke (1966) ha elaborato dei modelli neuronici per il c. del I e del II tipo basati appunto sul meccanismo della facilitazione

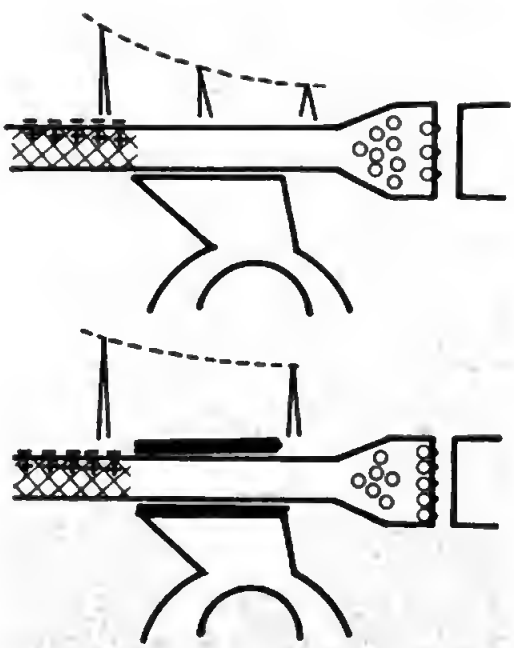


Fig. 6. Schema di Roitbak (1970) che postula la proliferazione di cellule gliali durante il c. Queste cellule gliali ridurrebbero la dispersione di corrente a livello del terminale presinaptico e renderebbero così più efficace la conduzione elettrotonica del potenziale graduato che comanda la liberazione del mediatore sinaptico nella via dello stimolo condizionato.

Digitized by Google

eterosinaptica esercitata attraverso sinapsi assoassoniche (fig. 5). La microscopia elettronica ha dimostrato che queste sinapsi assoassoniche sono presenti in gran numero anche nel S.N.C. dei mammiferi; quindi, almeno dal punto di vista anatomico, l'ipotesi che i fenomeni osservati nel mollusco *Aplysia* possano avvenire anche nei mammiferi è giustificata. D'altra parte l'efficienza della trasmissione sinaptica potrebbe essere modificata nel c. anche senza l'intervento della facilitazione eterosinaptica e quindi senza necessità di sinapsi assoassoniche. Secondo Doty (1969) i terminali presinaptici attivati dallo stimolo condizionante libererebbero all'inizio del c. una quantità di mediatore insufficiente a produrre un potenziale d'azione postsinaptico. Essi tuttavia potrebbero incorporare gradualmente parte del mediatore liberato da terminali sinaptici attivati dallo stimolo incondizionato, aumentando così la propria efficacia secretoria fino a produrre un potenziale d'azione postsinaptico. Roitback (1970) ritiene possibile che nel S.N.C. i terminali presinaptici non vengano invasi da potenziali d'azione, ma da potenziali graduati elettrotonici dalla cui ampiezza dipenderebbe ogni volta la quantità di mediatore liberato. L'azione dello stimolo incondizionato sarebbe quella di causare una proliferazione di cellule gliali che, riducendo la diffusione extramembranaria delle correnti elettrotoniche, aumenterebbe l'ampiezza del potenziale graduato nel terminale presinaptico attivato dallo stimolo condizionato, aumentandone così l'efficienza sinaptica (fig. 6).

Anche il c. del II tipo è stato studiato da Kandel e coll. (cfr. Kandel e Spencer, 1968) a livello di singoli neuroni isolati del ganglio addominale del mollusco *Aplysia*. Queste ricerche sono rese possibili dal fatto che alcuni di questi neuroni hanno un ritmo di attività endogena, controllato presumibilmente dagli acidi nucleici (Strumwasser, 1967). È questo un punto d'incontro fra le ricerche elettrofisiologiche e le ricerche biochimiche sulla memoria.

Bibliografia

Adey W. R., *Progr. Physiol. Psychol.*, 1966, **1**, 1.
Bernard C., *Rev. Deux Mondes*, 1872, **98**, 373.
Bures J., Buresova O. J., *Neuropsychologia*, 1967, **30**, 98.
Burke W., *Nature*, 1966, **210**, 269.
Chow K. L., in Quarton G. C. *et al.* eds., *The Neurosciences*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 705.
Doty R. W., *Ann. Rev. Psychol.*, 1969, **20**, 289.
Doty R. W., Beck E. C., Kooi K. A., *Exp. Neurol.*, 1959, **1**, 360.
Durup G., Fessard A., *Ann. Psychol.*, 1935, **36**, 1.
Eccles J. C., *The Neurophysiological Basis of Mind*, 1953, Clarendon, Oxford.
Eisenstein E. M., in Quarton G. C. *et al.* eds., *The Neurosciences*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 653.
Gastaut H., in Jasper H. H. *et al.* eds., *The Reticular Formation of the Brain*, 1958, Little, Brown, Boston, p. 561.
Gerbrandt L. K., Skrebitsky V. G. *et al.*, *Neuropsychologia*, 1968, **6**, 3.
Heath R. G., in Heath R. G. ed., *The Role of Pleasure in Behavior*, 1964, Harper & Row, New York, p. 219.
Hebb D. O., *The Organization of Behavior*, 1949, Wiley, New York.
Hebb D. O., *A Textbook of Psychology*, 1966, Saunders, Philadelphia.
Jasper H., Ricci G. F., Doane B., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960, suppl. **13**, 137.
John E. R., *Ann. Rev. Physiol.*, 1961, **23**, 451.
John E. R., in Quarton G. C. *et al.* eds., *The Neurosciences*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 690.
Kandel E. R., Spencer W. A., *Physiol. Rev.*, 1968, **48**, 65.
Kandel E. R., Tauc L., *J. Physiol.*, 1965, **181**, 1.
Kimble G. A., *Hilgard and Marquis' Conditioning and Learning*, 1961, Appleton-Century-Crofts, New York.
Konorski J., *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*, 1948, Univ. Press, Cambridge.
Konorski J., *Integrative Activity of the Brain*, 1967, Univ. Chicago Press, Chicago.
Lashley K. S., *Brain Mechanism and Intelligence*, 1929, Univ. Chicago Press, Chicago.
Markel E., Adam G., *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1965, **26**, 81.
Markel E., Adam G., *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1969, **36**, 265.
Markel E., Anda E. *et al.*, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1969, **36**, 271.
Medioni J., Robert M. C., *Ann. Psychol.*, 1969, **69**, 161.
Miller N. E., *Science*, 1969, **163**, 434.
Miller S., Konorski J., *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 155.
Milner B., *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1958, **36**, 244.
Milner P. M., *Physiological Psychology*, 1970, Holt, Rinehart & Winston, New York.
Morrell F., *Physiol. Rev.*, 1961, **41**, 443.
Moruzzi G., Magoun H. W., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 455.
O'Brien J. H., Fox S. S., *J. Neurophysiol.*, 1969, **32**, 267.
Olds J., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1958, **51**, 320.
Olds J., *Amer. Psychol.*, 1969, **24**, 114.
Olds J., Milner P. M. J., *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, **47**, 419.
Pavlov I. P., *Conditioned Reflexes. An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*, 1927, Oxford Univ. Press, Oxford.
Rescorla R. A., Solomon R. L., *Psychol. Rev.*, 1967, **74**, 151.
Roitbak A. I., *Acta Neurobiol. Exp.*, 1970, **30**, 81.
Schlosberg H., *Psychol. Rev.*, 1937, **44**, 379.
Skinner B. F., *J. Gen. Psychol.*, 1935, **12**, 66.
Skinner B. F., *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*, 1938, Appleton-Century-Crofts, New York.
Sperry R. W., in Stevens S. S. ed., *Handbook of Experimental Psychology*, 1951, Wiley, New York, p. 236.
Sperry R. W., *Science*, 1961, **133**, 1749.
Spinelli D. N., Pribram K. H., *Brain Res.*, 1970, **17**, 377.
Sprague J. M., *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1967, **45**, 148.
Strumwasser F., in Quarton G. C. *et al.* eds., *The Neurosciences*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 516.
Tanzi E., *Rev. Fren. Sper.*, 1893, **19**, 419.
Thorndike E. L., *Animal Intelligence*, 1911, Hafner, New York.
Yamasaki H., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960 suppl. 13, 199.
Yoshii N., Matsumoto J. *et al.*, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960, suppl. 13, 199.
Zeliony G. P., *Rev. Med.*, 1929, **46**, 191.

GIOVANNI BERLUCCHI

Il condizionamento come fenomeno psicologico

Adoperato ampiamente dopo gli anni cinquanta da psicologi e da fisiologi per definire l'apprendimento mediante « procedimenti usati per produrre una modificazione di comportamento nell'organismo » (Salzinger, 1969), o per stabilire i mutamenti del sistema nervoso nel corso dell'acquisizione di un'abilità (Glickstein, 1966), il termine c. presenta un preciso carattere psicologico e può riferirsi o « ad un procedimento o ad un processo » (Stolurow, 1973). Secondo Hilgard (1964), a cui si deve, fra l'altro, la prima sistematizzazione dei tipi di c., « il termine ha un significato tecnico scientifico solo in psicologia, disciplina nella quale sono comunemente distinte due principali classi di esperimenti: c. classico, che segue il paradigma degli esperimenti di Pavlov sulla salivazione condizionata, e c. strumentale od operante, dove l'esperimento a cui ci si riferisce è la pressione della leva nella forma studiata da B. F. Skinner ». Secondo Dalla Volta (1969) « il termine condizionare s'impiega, oltre che nel significato implicito nel c. classico e in quello operante che si producono in laboratorio o in esperimenti in genere controllati, anche nel senso più lato di provocare nell'ambiente naturale una condizione perché l'individuo apprenda ». In ambedue i sensi trae origine da Yerkes (1909), che se ne servì all'inizio del secolo negli U.S.A. per indicare il metodo introdotto da I. P. Pavlov (1904) per costituire un riflesso in dipendenza di una stimolazione di regola inefficace (*uslovny reflex* o riflesso condizionato), e venne largamente diffuso da Watson (1930) con la specificazione, ancora oggi accolta, che « quando si parla di stimolo o di risposta condizionati s'intende sempre che ciò che è condizionato è l'intero organismo ». Passato, in seguito, nelle lingue francese e italiana il termine riguarda sia « la modificazione di un essere vivente in dipendenza dello stabilirsi in esso di riflessi condizionati » (Lalande, 1962), sia il processo psicologico inerente a tale modificazione, senza che esista, per altro, una corrispondenza nella lingua russa

Digitized by Google

(Brozek, 1966). In Pavlov (1932) appare, infatti, solo in modo incidentale come equivalente di condizionabilità, ed è pressochè sconosciuto agli AA. sovietici contemporanei, che preferiscono, ancora, quello di riflesso condizionato (Rahmani, 1973), confermando, anche sul piano semantico, la loro preferenza per un'impostazione fisiologica nei confronti di quella psicologica.

Dal punto di vista storico il concetto che vi corrisponde è legato, nella sua origine, alla teoria pavloviana del riflesso condizionato, inteso tanto come fenomeno fisiologico che quale indicazione di non meglio definite « secrezioni psichiche » (Pavlov, 1901). Significative, per le implicazioni teoriche che ne derivano, le oscillazioni che i traduttori delle opere del fisiologo russo mostrano nella scelta dell'aggettivazione del nuovo tipo di riflesso. Così, accanto alla traduzione dell'aggettivo *uslovny* con *conditional*, dell'inglese Thompson, ripresa da Gantt (1928), curatore della prima edizione americana delle opere pavloviane, la rivista « Lancet » (1906) mantiene quella di *conditioned*, divenuta, poi, corrente nella lingua inglese (Gantt, 1966). Uguale sostituzione avviene nella lingua francese, ove la dizione *conditionnel* (Dontchef-Dezeuze, 1914) lascia il posto a *conditionné*, quantunque AA. recenti adoperino ancora la precedente. Parallelamente si hanno discussioni sull'opportunità di sostituire al termine « riflesso » quello di « reazione » o di « risposta » (Le Ny, 1972).

Nell'epoca immediatamente successiva agli studi di Yerkes, ossia fra gli anni venti e gli anni trenta, il concetto di c. tende, soprattutto negli U.S.A., a spostarsi sul piano psicologico in relazione al sorgere del *behaviorism* (v. BEHAVIORISMO) e agli studi sull'apprendimento (v.). Caratterizzano questo passaggio le tesi di Watson (1916) sulla possibilità di usare il c. come strumento di ricerca nell'esame del comportamento e sulla sua incidenza nella formazione degli abiti (1930), nonché la posizione assunta da Guthrie (1930) che lo indica come un principio dell'apprendimento. Le ricerche di Skinner (1938) sulla possibilità di distinguere un comportamento rispondente da un comportamento operante portano Hilgard e Marquis (1940) a separare il c. alla Pavlov o classico (*classical conditioning*) da quello da essi definito come strumentale (*instrumental conditioning*) (Galambos e Morgan, 1960). Qualche anno dopo, gli studi di Hull (1943, 1952) sull'apprendimento, anche in relazione alle nuove concezioni sul rinlo svoltovi dalla motivazione e agli sviluppi della psicologia contemporanea come studio del comportamento (v.), accentuano il significato psicologico del c. quale modalità presente nel costituirsi dei comportamenti acquisiti. Si apre una nuova fase ove l'interesse degli psicologi si sposta verso la ricerca dei rapporti che, nel quadro della teoria dominante stimolo-risposta (*S-R Theory*), possono intercorrere fra le due forme di c., alle quali si aggiunge il c. avversativo (*aversive conditioning*) che non tutti riconoscono come specifico (Brush, 1971).

In questo contesto il c. è oggi definito come « il processo mediante il quale vengono sviluppate le risposte comportamentali condizionate », intendendosi queste ultime come quelle « prodotte da uno stimolo diverso da quello che le produce naturalmente, tipo la salivazione rispetto ad un tono musicale » (Munn, 1966); « il processo per cui sono apprese le risposte condizionate » (Hilgard e Atkinson, 1967); « il processo di addestramento che risulta nella formazione delle risposte condizionate » (Krech e Crutchfield, 1961); o anche, con una dizione più vasta, « un termine generale che si riferisce all'apprendimento di alcune particolari risposte » (Morgan e King, 1971). Maggiore riferimento alla distinzione psicologica corrente fra processi comportamentali e meccanismi fisiologici del comportamento (Lazzeroni, 1971) ha la definizione di Piéron (1968), ove è implicitamente sottolineata la distinzione fra « stimolo » (psicologico) e « stimolazione » (fisiologica). Secondo essa il c. costituisce « il meccanismo fisiologico di associazione fra una stimolazione — semplice o complessa — e un processo di eccitazione — di origine interna o esterna — preceduto, più o meno immediatamente, ad una o più riprese, e nel quale l'associazione implica un trasferimento di efficacia alla stimolazione iniziale che fa sì che questa provochi, per anticipazione — sia direttamente che evocando, anzitutto, degli intermediari emozionali o percettivi — le reazioni che erano di norma prodotte dall'eccitazione efficace ».

Accanto a questo spostamento, connesso nei ricercatori contemporanei a indagini neurofisiologiche svolte nei confronti dei processi di apprendimento, l'ampliarsi delle indagini iniziate da Watson (1920) sulla possibilità di applicare le tecniche di c. ai comportamenti emozionali hanno portato ad estendere il concetto di c. ai problemi della patologia del comportamento. Mentre così, da un lato, Mowrer (1960) ha identificato i meccanismi del comportamento patologico nel vario modo di intervenire in essi delle due forme di c. classico e c. operante, dall'altro, l'applicazione delle metodiche condizionanti nel campo della psicoterapia ha dato origine alla terapia comportamentale o condizionante (*behavioral* o *conditioning therapy*), attualmente in pieno sviluppo (Wolpe, 1969). Come conseguenza si è profilata una considerazione del c. che, nel riconoscerne il doppio carattere di procedimento e di processo psicologico, tende sempre più a ricondurlo nell'ambito di una valutazione generale del comportamento sia normale che patologico, anche se nei suoi confronti sono state avanzate molteplici teorie e interpretazioni, che è opportuno esaminare nella loro successione per una più precisa puntualizzazione del suo attuale significato.

Teorie e interpretazioni del condizionamento

Sebbene taluni AA., sull'esempio di Guthrie (1935), intendano ancora il c. senza riferirsi alle tecniche che lo caratterizzano come espressione della concezione associativa dell'apprendimento realizzantesi mediante la sostituzione dello S, di cui i risultati di Pavlov non costituirebbero che un caso particolare, le teorie esplicative di esso riguardano, in genere, i processi psicologici che si registrano attraverso l'uso di tali tecniche (Hilgard, 1964). Sotto questo profilo la duplice caratteristica di tecnica e di processo psicologico del c. ha finito con il farne, insieme alla modalità che lo mantiene o *rafforzamento* (*reinforcement*), uno dei punti chiave dello studio, oltre che dell'apprendimento, dell'intera attività adattiva dell'organismo umano e animale, soprattutto dopo che gli psicologi, abbandonando la teoria dell'organismo come vuoto (*empty organism*), hanno cominciato a valutarne i meccanismi neurofisiologici (Lazzeroni, 1972). Ciò spiega perché molti ricercatori, a partire da Hull (1952), abbiano esaminato lo svolgimento di tale attività nella prospettiva c.-rafforzamento, anche se non tutti abbiano condiviso l'impostazione di Skinner (1959, 1969) che essa sia spiegabile solo in termini di comportamento operante, e se altri si siano distaccati da un'adesione unilaterale o all'associazionismo di Guthrie o al connessionismo di Thorndike (1905). Di qui il profilarsi, accanto a posizioni che riconducono l'apprendimento o alla sostituzione dello stimolo originario con uno contiguo (*legge dello contiguità*) o agli effetti favorevoli dei risultati ottenuti (*legge dell'effetto* di Thorndike), di interpretazioni di tipo conoscitivo (aspettativa o *sign-Gestalt-expectotion* di Tolman, 1932), le une e le altre adoperate intorno agli anni quaranta anche nei confronti del c., come appare dallo schema proposto (tab. 1) da Hilgard e Marquis (1940). Di qui, ancora, le discussioni insorte a quell'epoca, e non terminate neppure attualmente, sulla possibilità di considerare il c. classico e quello stru-

Digitized by Google

TAB. I. PRINCIPI ESPLICATIVI DEL CONDIZIONAMENTO SECONDO IL TIPO DI ESPERIMENTO E I PROCESSI RILEVATI (da Hilgard e Marquis, 1940, modificata)

Tipo di esperimento	Processi	Principio esplicativo		
		sostituzione	effetto	aspettativa
1. C. classico	rafforzamento omogeneo	*direttamente applicabile*	inferito	inferita
2. C. strumentale: ricompensa e fuga	rafforzamento eterogeneo	inferita	*direttamente applicabile*	inferita
3. C. avversativo: ricompensa secondaria	rafforzamento derivato (*sign learning*)	inferita	inferito	*direttamente applicabile*

mentale come un processo duplice o unico, anche se la prospettiva che sembra aprirsi muova verso quest'ultima direzione (Rescorla e Solomon, 1967). E di qui, infine, l'esigenza di suddividere le teorie esplicative che lo concernono nei tre settori del c. classico, del c. operante e del c. avversativo, come avvio ad ipotesi unitarie che lo ricolleghino all'intero processo della formazione di nuovi rapporti S → R (Lazzeroni, 1971).

Teorie del condizionamento classico

Sono distinguibili in tre diversi tipi a seconda che l'accento sia posto sull'interpretazione neurofisiologica, sulla predizione del comportamento in termini esplicativi di ordine comportamentale, sulla definizione e manipolazione dei parametri empirici indicanti la quantità e la conservazione del c. (Grings, 1963).

1. *Interpretazioni neurofisiologiche.* – Sono quelle avanzate direttamente da Pavlov (1927, 1928) o che si collegano alla sua impostazione, ove il c. viene esaminato e spiegato in termini di eccitazione ed inibizione corticale in base all'ipotesi che qualsiasi stimolazione derivante da uno stimolo incondizionato (S.I.) o da uno stimolo condizionato (S.C.) sia accompagnata dall'eccitazione della corteccia cerebrale. Come conseguenza le modificazioni comportamentali sono considerate più come un mezzo per la conoscenza della maniera con cui il sistema nervoso controlla l'organismo, che come processi ai quali ricondurre il c., in una prospettiva in cui i sistemi di segnalazione, sorti dal c. e adoperati dall'organismo per adattarsi all'ambiente (primo sistema motorio comune all'animale e all'uomo, secondo sistema verbale specifico dell'uomo), rappresentano livelli della funzione nervosa derivati dalla modificazione di riflessi e istinti (catene di riflessi) connaturati derivati da una concreta esperienza sensoriale. Le ricerche compiute dai successori di Pavlov sia nei confronti del c. interocettivo (Bykov, 1957), sia sul secondo sistema di segnalazione (Platonov, 1959), sia sul riflesso di orientamento, come componente del c. relativo all'attenzione dell'organismo verso lo S.C. (Sokolov, 1957), e quelle tuttora in corso nell'U.R.S.S. non sembrano avere spostato di molto la valutazione originaria, anche se hanno contribuito a sottolineare l'esigenza di una stretta collaborazione fra le ricerche neurofisiologiche e quelle psicologiche (Cole e Maltzman, 1969).

2. *Predizione del comportamento.* – È l'indirizzo seguito soprattutto negli U.S.A. a partire da Watson (1916, 1919) e rivolto a cercare nel c. un metodo per lo studio obiettivo e per la spiegazione del comportamento, anche se Watson (1930) abbia proclamato la possibilità di descrivere un qualsiasi modo di agire senza conoscere nulla del sistema nervoso. Le indagini di Guthrie (1959), di Hull (1943, 1951, 1952), di Spence (1960) hanno allargato questa impostazione, trasferendo le indicazioni di Pavlov dal piano neurofisiologico a quello comportamentale in maniera da trasformare, fra l'altro, il concetto di « eccitazione corticale » in quello di « potenziale eccitatorio » e il concetto di « inibizione corticale » in quello di « potenziale inibitorio ». A differenza, per altro, di quanto sostenuto da Guthrie sulla validità della legge di contiguità per spiegare sul piano temporale la relazione tra S.C. e S.I., e da Tolman (1932) sul c. come coincidente con lo stabilirsi di un rapporto fra due stimoli, il segno e il significato, ipotesi ripresa dalle teorie contemporanee basate sul principio dell'informazione (Hilgard, 1964), la tesi di Hull (1952) fa intervenire sia la legge della contiguità che quella dell'effetto, e riconduce il c. sia alla ripetizione del rapporto S.C.-S.I. sia alla riduzione dell'impulso (*drive reduction*) dipendente da un bisogno (principio del rafforzamento). Tale tesi, sebbene mantenuta sul piano comportamentale ove le variabili esecutive sono quantitativamente collegate nella situazione di c. a quelle determinanti, non esclude, come quella di Spence, la possibilità di interpretazioni neurofisiologiche delle variabili, e appare, pertanto, anche oggi uno degli schemi più promettenti per lo studio del c., quale modalità del processo comportamentale nello stabilirsi di nuovi rapporti S → R, tenuto conto della sua capacità di abbracciare tutte le forme di c. Le valutazioni di Mowrer (1960), ispirate alla convinzione che il c. classico sia la base non soltanto di tutte le altre forme ma dello stesso apprendimento, hanno aperto la via alla cosiddetta « teoria dei due fattori » in cui il c. viene considerato nei due aspetti, già individuati da Pavlov sotto le forme A e B, negativo (punizione) e positivo (ricompensa), e collegato, rispettivamente, ad un incremento e ad un decremento del rafforzamento nei confronti dell'impulso a cui il processo si riferisce (induzione dell'impulso nel primo caso, riduzione dell'impulso nel secondo caso). La posizione unifica nel c. classico, e attraverso il principio del rafforzamento, le alternative fra l'interpretazione unica o duplice del c. quali si erano poste, dopo gli anni quaranta, in Sheffield (1951), in Seward (1952), in Miller (1951), in Spence (1956) e nello stesso Mowrer (1951) prima di arrivare alla sua ultima impostazione. Le interpretazioni del rafforzamento date da questi AA. sono elencate nella tab. II.

3. *Definizione e manipolazione dei parametri empirici.* – Rappresenta la tendenza a spiegare il c. senza fare ricorso a concetti teorici comportamentali, analizzando su di un piano operazionale gli eventi empirici che vi si riferiscono. Lo studio delle relazioni funzionali fra il c., come variabile dipendente, e le diverse variabili indipendenti, e l'approfondimento dei concetti di durata, latenza e traccia si uniscono alle valutazioni parametriche sull'intensità dello S.I. e sulla ricerca fattoriale delle intensità congiunte dello S.I. e dello S.C. in una prospettiva che tende a stabilire soluzioni matematiche del c. stesso (Grings, 1963). In pratica i due ultimi tipi di teorie appaiono collegati fra loro negli AA. più recenti e si completano inserendo anche riferimenti (seppure ancora insufficienti) alle impostazioni neurofisiologiche: particolarmente significative in questo senso le ricerche di Razran (1961).

Digitized by Google

TAB. II. INTERPRETAZIONI POST-HULLIANE DEL RAFFORZAMENTO (da Hilgard, 1956)

1. Teorie a fattore unico:
   a) solo contiguità (Sheffield, Seward);
   b) solo riduzione dell'impulso (N. E. Miller).

2. Teorie a fattore duplice:
   a) riduzione dell'impulso per i soli atti strumentali (Mowrer);
   b) riduzione dell'impulso per il solo c. classico (Spence).

Teorie del condizionamento operante

Costituiscono l'approfondimento della tesi avanzata da Skinner sino dal 1935 sull'esistenza di una forma di c. differente da quella rilevata da Pavlov. In successive fasi l'impostazione di Skinner (1938, 1947, 1953, 1959) si è andata sempre più allargando sino a concludersi nella recente valutazione (1969) ove il c. è inteso come una R emessa dall'organismo e rafforzata da condizioni suscettibili di produrre un effetto. È detta contingenza di rafforzamento (*contingency of reinforcement*) la situazione in relazione alla quale avviene la risposta, la risposta stessa e il rafforzamento che ne deriva, mentre prende il nome di *operandum* qualsiasi stimolo che caratterizza la situazione (S.D. o stimolo discriminativo). Come conseguenza il c. viene interpretato quale un prodotto dell'interrelazione fra comportamento e ambiente, motivato da qualsiasi impulso (*drive*) senza alcun riferimento, come avviene nel c. classico, alla natura della R.C. Inoltre le condizioni stimolanti hanno un effetto stabile e la R.C. (strumentale od operante) si presenta come emessa e mediata dal sistema nervoso somatico, in una prospettiva alla base della quale si trova il principio del rafforzamento (Kimble, 1967).

Teorie del condizionamento avversativo (*aversive conditioning*)

Rappresentano l'interpretazione di quelle forme di c. che implicano un rafforzamento negativo in opposizione alle forme basate su di un rafforzamento positivo (Brush, 1971). Suddivise, talvolta, in tre a seconda che si riferiscano al c. emozionale, a quello di fuga (*escape conditioning*) o a quello volto ad evitare un danno (*avoidance conditioning*), tali teorie si dividono fra le tesi che sostengono che queste forme sono possibili dopo che un c. operante si è stabilito sopra uno classico (Holland, 1971), e quelle che ritengono prevalente in ciascuna di esse l'una o l'altra modalità di c. (Morgan e King, 1971). Secondo alcuni AA. le reazioni di difesa dovrebbero venire considerate come specifiche delle varie specie animali e la R con cui il danno viene evitato (*avoidance response*) potrebbe essere appresa solo se esiste una reazione di difesa specifica o *species-specific defense reaction* (Bolles, 1971). Al momento attuale la maggioranza degli AA., pur essendo d'accordo nel ritenere che esista un c. avversativo, oscillano fra il ritenere questa forma come una mescolanza di c. classico e c. operante, e il considerarla quale un prodotto esclusivo del c. classico, soprattutto per quanto concerne le risposte condizionate emozionali (Brush, 1971).

Per quanto una teoria unitaria del c. non sia stata ancora definita in tutti i suoi aspetti, e sebbene rimangano larghe incertezze nei confronti dei meccanismi neurofisiologici presenti sia nel c. classico che in quello operante, due punti risultano oramai consolidati nella sua valutazione, che riguardano, rispettivamente, i rapporti fra c. e riflesso condizionato e quelli fra esso e i processi di apprendimento. Per il primo aspetto l'accordo appare unanime fra gli psicologi, anche se tale posizione non si sia ancora affermata fra quelli russi (Razran, 1965), nel ritenere il riflesso condizionato quale era stato concepito da Pavlov un fenomeno fisiologico che interviene o su cui appoggia il c. Tale posizione deriva dalla distinzione corrente fra il piano su cui si muove la fisiologia, come studio delle funzioni dell'organismo, e quello proprio alla psicologia, quale indagine sul comportamento umano e animale, ed è testimoniata dalla già accennata sostituzione del termine riflesso condizionato con quello di risposta condizionata (Holland, 1972; Le Ny, 1972).

Per il secondo aspetto la tendenza prevalente fra gli psicologi contemporanei è quella di ricondurre il c. nel più vasto ambito dell'apprendimento, anche se varie permangono le posizioni sulle relazioni fra i due processi sia per la difficoltà che ancora incontra una definizione univoca del termine apprendimento (v.) sia per l'esistenza di più teorie dell'apprendimento, alcune delle quali prescindono dal c. (Metz, 1972). A parte, tuttavia, la convinzione dei sostenitori del c. operante, che qualsiasi forma di apprendimento debba ritenersi come riconducibile ad esso (Skinner, 1969), la maggioranza degli AA. contemporanei sembra orientata a considerare il c. come un processo che interviene nell'apprendimento ma non lo esaurisce; che riguarda in modo specifico alcune modalità della formazione della R, e che, nella ricerca sperimentale e di laboratorio, mostra una prevalenza dei meccanismi neurofisiologici del sistema autonomo, nella forma classica, e di quelli del sistema somatico, nella forma operante (Mednick, 1971). Entro questo quadro, e mentre le indagini più recenti concordano nel ritenere che esistano nelle risposte operanti forme di mediazione riconducibili alle procedure pavloviane (Rescorla e Solomon, 1967), il c. può valutarsi sia come una fase relativa ai collegamenti che si stabiliscono nell'apprendimento tanto fra gli stimoli che fra S e R, sia come un fatto esprimente l'insieme dei meccanismi neurofisiologici che intervengono a realizzarli, in una prospettiva nella quale il rafforzamento costituisce la condizione essenziale per il formarsi di nuovi rapporti S → R, sia, infine, come il tipo meno esteso e corrispondente a tecniche usate in laboratorio di una tipologia del comportamento acquisito (Lazzeroni, 1971).

Terapia condizionante o comportamentale

Importante come metodica di indagine e quale principio esplicativo di alcune fasi dell'apprendimento, il c. ha acquistato in questi ultimi anni notevole rilievo come strumento psicoterapeutico sia per l'insoddisfazione derivata dall'uso delle psicoterapie analitiche, sia per l'ampiezza e la facilità di uso in situazioni, come quelle in cui si trovano i ricoverati negli ospedali psichiatrici, nelle quali i trattamenti psicoterapeutici classici si erano dimostrati di difficile somministrazione. Ampiamente riassunta in talune sue procedure da Skinner (1969) e conosciuta negli U.S.A. come una metodica che rientra nella strategia economica del gettone (*token economy*), per la possibilità che le ricompense usate per rafforzare un comportamento vengano date sotto forma di gettoni-acquisto, la terapia del comportamento o terapia condizionante (*behavior* o *conditioning therapy*) è stata introdotta, come termine, da Skinner e Lindsley (1954), e si riallaccia, quanto all'origine, alle prime ricerche sul decondizionamento di Watson e Rayner (1920) nel caso celebre di c. e ricondizionamento alla paura di un topo bianco del piccolo Alberto. Gli studi di Eysenck (1959, 1960, 1965) e di Wolpe (1958, 1966, 1969), da considerare come il vero e proprio iniziatore della terapia condizionante (1950) e il suo maggiore rappresentante, le hanno consentito di acquistare basi teoriche e procedure pratiche soddisfacenti, con risultati che lo stesso Wolpe (1969) valuta nel complesso, guarigione completa o notevole miglioramento, pari al 90% dei casi trattati (Yates, 1970).

Sebbene ostacolata al suo sorgere dal permanere delle concezioni della psicologia strutturale e da pregiudizi, che consideravano degradante per l'uomo essere sottoposto a procedure che non tenessero conto di quello che Buss

Digitized by Google

(1966) ha chiamato ironicamente l'Io ragionevole (*the reasonable ego*), l'applicazione del c. alle diverse forme di comportamento patologico, ivi compresa la riabilitazione di schizofrenici cronici, è del tutto coerente con le attuali posizioni della psicologia come studio del comportamento normale e patologico. In questo senso la terapia condizionante può ritenersi una psicoterapia che si preoccupa meno del passato del paziente e più della sua posizione attuale, nella convinzione che il comportamento, sia nella sua forma normale (*efficient behavior*) che in quella anormale o patologica (*deviate behavior*), possa sempre modificarsi, in quanto risultante del modo come la struttura comportamentale si è andata realizzando nell'acquisizione di schemi di azione costituitisi nel corso della vita. Come conseguenza non soltanto considera corretto un intervento che implichi la possibilità della riduzione o dell'eliminazione di modelli di comportamento insoddisfacenti per l'adattamento dell'individuo, ma sottolinea la tesi, oramai corrente nella psicologia patologica contemporanea (Ausubel, 1961), della coincidenza della malattia mentale con il sintomo, confermata dal fatto che le riduzioni di ansia ottenute nel corso del trattamento non sono seguite né dalla riapparizione dei sintomi originari né dalla loro sostituzione con altri.

Tenuto, allora, conto che le difficoltà di adattamento si presentano o come incapacità dell'individuo di acquistare forme di comportamento efficaci, talvolta legata al mancato controllo della regolazione di una funzione fisiologica, come nell'enuresi, o come possibilità dello stabilirsi di reazioni aggiuntive che portano a forme malaggiustative di comportamento, la terapia condizionante, mentre insiste sull'importanza della formazione degli abiti come « modi consistenti di rispondere a condizioni di stimolo definite » e caratterizza quelli nevrotici per la loro « resistenza all'estinzione malgrado il loro carattere inadattante » e per la presenza in essi di una modalità, l'ansia, implicante « un livello primitivo (sottocorticale) di organizzazione nervosa » (Wolpe, 1969), usa differentemente a seconda dei casi tutte le forme del c. Si hanno così tecniche di c. e di decondizionamento che si appoggiano al c. classico, o che seguono quello operante o che, infine, si muovono in direzione di quello avversativo. Secondo Rachman (1972) si possono elencare almeno 4 diverse procedure: desensibilizzazione, terapia avversativa, c. operante, pratica negativa (ove le abitudini motorie non desiderate vengono eliminate attraverso la loro ripetuta evocazione), oltre a tecniche speciali quali, ad es., il trattamento di e. per l'enuresi. Secondo Wolpe (1969), ammesso il principio che per ottenere una modificazione comportamentale occorre eseguire delle operazioni di c. basate o sul controcondizionamento (inibizione attraverso lo stabilirsi di una risposta competitiva), o sul ricondizionamento positivo (formazione di nuove risposte), o sull'estinzione sperimentale (non rafforzamento delle risposte che si vogliono eliminare), le tecniche più valide possono suddividersi nella seguente maniera:

a) addestramento affermativo (*assertive training*), in cui il terapeuta cerca di aumentare gli impulsi che possono provocare il manifestarsi di risposte inibite; è il caso di tutti quei soggetti che non riescono ad affermarsi nei confronti degli altri, e che deriva da un'incapacità ansiosa di padroneggiare le situazioni a forte tinta emozionale;

b) attivazione sessuale terapeutica (*theropeutic sexual arousal*), in cui il terapeuta elimina l'ansia connessa a difficoltà di ordine sessuale (impotenza o frigidità) attraverso c. collaborativi guidati;

c) desensibilizzazione sistematica (*systematic desensitization*), in cui il terapeuta si preoccupa di eliminare lentamente abiti di forma nevrotica ansiosa; è il caso della maggior parte delle fobie, e la tecnica usata implica, nello stesso tempo, la creazione di uno stato di rilassamento e la costruzione di gerarchie di ansia con la presentazione immaginaria di stimolazioni ansiogene. Tale tecnica, che è quella preferita da Wolpe, implica numerose varianti, ivi compreso l'uso di psicofarmaci quali adiuvanti per ottenere il rilassamento;

d) procedure che richiedono l'evocazione di un forte stato di ansia (*procedures involving strong anxiety evocation*), in cui il terapeuta cerca di fare evocare al paziente condizioni emozionali particolarmente intense in relazione agli stati fobici specifici; è il caso di soggetti nei quali non è possibile una desensibilizzazione, e la tecnica usata è quella dell'emozione cosiddetta a tappeto (*emotional flooding*);

e) terapia avversativa (*aversion therapy*), basata essenzialmente sul principio dell'inibizione reciproca e indirizzata a decondizionare abiti motori o di pensiero; è il caso di soggetti con ossessioni, compulsioni, tossicomanie, etc., e la tecnica usata consiste nel presentare uno stimolo per una risposta forte di allontanamento nel contesto di una risposta non soddisfacente, tipo la somministrazione di uno shock elettrico nel corso della presentazione di stimoli consistenti in figure inerenti alla situazione che si vuole eliminare;

f) metodi di c. operante (*operant conditioning methods*), in cui il terapeuta riesce a stabilire un abito attraverso la concessione di un premio per le risposte prescelte (rafforzamento positivo) o mediante l'estinzione di una risposta evocata senza alcun rafforzamento (mancanza di rafforzamento); è il caso di quei soggetti, come i ricoverati in cliniche psichiatriche, di cui si vuole dirigere il comportamento in una certa direzione in modo da ristrutturarne la personalità. Risultati positivi, anche se solo parzialmente, sono stati ottenuti, soprattutto, negli schizofrenici.

In pratica, la terapia condizionante, mentre riduce l'indagine sul passato del paziente alla rilevazione dei dati attinenti con le difficoltà adattive presenti attraverso un o più colloqui esplorativi, da un lato si appoggia alle tesi della psicologia contemporanea, riassunte nella teoria S → R, accettando con Wolpe (1969) l'ipotesi che esista un solo tipo di apprendimento, dall'altro sottolinea l'importanza delle basi fisiologiche del comportamento e, in modo particolare, dei meccanismi neurofisiologici della qualificazione comportamentale (emozioni) e dell'attivazione del comportamento (livello di vigilanza), in cui inserisce le procedure condizionanti.

La terapia condizionante costituisce dunque una diretta conferma delle tendenze contemporanee a valutare il e. in un quadro più vasto, ove gli espliciti riferimenti a tali aspetti e a quelli connessi alla conservazione degli abiti (memoria) appaiono coerenti con interpretazioni che considerano largamente sorpassate le ipotesi esplicative di Pavlov, anche se le tecniche da lui istituite conservano tutto il loro significato. Ciò spiega perchè tale terapia abbia avuto un largo sviluppo nei paesi anglosassoni; per una complessa serie di ragioni essa è invece ancora nell'ombra in altri paesi, soprattutto europei, e, fra questi, in Italia ove soltanto alcuni vi si sono rivolti (Goldwurm, 1970).

Sintesi

Sorto nei limiti di un esperimento fisiologico come quello di Pavlov e nel contesto di una valutazione del fenomeno psicologico fortemente riduzionista, il concetto di c. è andato largamente estendendosi in psicologia sino ad

Digitized by Google

assumere il significato di un processo comportamentale, la cui ammissibilità deriva dalla constatazione che nell'apprendimento sono rilevabili relazioni spaziali e temporali del tipo di quelle constatate da Pavlov nel riflesso condizionato e, in forma diversa ma con gli stessi componenti, da Skinner. Da questo punto di vista il c., se può considerarsi in una tipologia del comportamento acquisito la forma meno estesa di esso, anche in relazione alla esigenza di stabilirlo e studiarlo in laboratorio con esperimenti controllati, indica, nello stesso tempo, una modalità del costituirsi di nuovi rapporti S → R, in quanto qualsiasi nuovo comportamento, come risposta interessante tutto l'organismo (R) dipendente da uno stimolo con la stessa caratteristica (S), è influenzato dalle connessioni che si stabiliscono fra lo S, quelli precedenti e la condizione generale dello stesso organismo (Lazzeroni, 1971). Come conseguenza le impostazioni attuali del c. tendono sia a distinguerlo dal riflesso condizionato che a considerarlo più ampio delle modificazioni di ordine neurofisiologico, malgrado che queste siano ritenute essenziali per la individuazione dei processi mediatori fra S e R nei vertebrati e nell'uomo. Più in particolare, e contrariamente alla tesi di Pavlov ancora oggi accettata dagli studiosi sovietici, il riflesso condizionato appare sempre più parte o momento del c., specificazione analizzabile in laboratorio di alcuni segmenti esecutivi (riflessi) che entrano nei vertebrati e nell'uomo a costituire il sistema di azione (*action system* di Jennings, 1906) della R. La possibilità di istituirne forme specifiche negli animali inferiori (Viaud, 1962) e la particolarità che esso non può attuarsi invertendo la relazione fra SC e SI confermano che il c. rappresenta un processo psicologico che investe tutto l'organismo. Entro questo contesto i risultati ottenuti dalle terapie condizionanti, a livello della R, dello S e dei meccanismi neurofisiologici specifici della qualificazione del comportamento, costituiscono il migliore controllo di tale tesi e la prova dell'indissolubilità della relazione c.-rafforzamento. In sintesi si può, pertanto, affermare con Stolurow (1973) che « il c. è: *a*) la forma più semplice dell'apprendimento; *b*) capace di fornire le informazioni fondamentali per spiegare apprendimenti più complessi; *c*) sufficiente a dare un'indicazione di base per inferire la natura del processo di apprendimento nelle sue manifestazioni più complesse ».

Bibliografia

Bolles R. C., *Theory of Motivation*, 1967, Harper, New York.
Brush F. R. ed., *Aversive Conditioning and Learning*, 1971, Academic Press, New York.
Cole M., Maltzman I. eds., *A Handbook of Contemporary Soviet Psychology*, 1969, Basic Books, New York.
Gantt W. H., *Conditional Reflex*, 1966, I, 69.
Glickstein M., *Neurophysiology of Learning and Memory*, in Ruch T. C., Patton H. D., *Physiology and Biophysics*, 1966, Saunders, Philadelphia.
Goldwurm G. F., *Les thérapeutiques de déconditionnement dans les névroses*, 1970, Masson, Paris.
Grossman S. P., *A Textbook of Physiological Psychology*, 1967, Wiley, New York.
Hilgard E. R., *Theories of Learning*, 1956, 2 ed., Appleton, New York.
Kimble G. A. ed., *Foundations of Conditioning*, 1967, Appleton-Century-Crofts, New York.
Lazzeroni V., *Lezioni di psicologia generale*, 1971, Organizzazioni Speciali, Firenze.
Lazzeroni V., *Le origini della psicologia contemporanea*, 1972, Giunti-Barbera, Firenze.
Le Ny J. F., *Le conditionnement et l'apprentissage*, 1972, PUF, Paris.
Lindsley D. B., Eumsdaine A. A. eds., *Brain Function and Learning*, 1967, Univ. California Press, Berkeley, Los Angeles.
Marx M. H., *Theories in Contemporary Psychology*, 1963, MacMillan, New York.
Mowrer O. H., *Learning Theory and Behavior*, 1960, Wiley, New York.
Rahmani L., *Soviet Psychology*, 1973, International Univ. Press, New York.
Salzinger K., *Psychology: The Science of Behavior*, 1969, Springer, New York.
Skinner B. F., *Contingencies of Reinforcement*, 1969, Appleton-Century-Crofts, New York.
Stolurow L. M., *Conditioning*, 1973, in Wolman B. B. ed., *Handbook of General Psychology*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
Tapp J. T. ed., *Reinforcement and Behavior*, 1969, Academic Press, New York.
Viaud G., *Cours de psychologie animale*, 1962, Centre de Documentation Universitaire, Paris.
Watson J. B., *Behaviorism*, 1930, Norton (rev. ed. 1967), New York.
Wolpe, *The Practice of Behavior Therapy*, 1969, Pergamon Press, New York.
Yates A. J., *Behavior Therapy*, 1970, Wiley, New York.

VIRGILIO LAZZERONI

CONDIZIONATI RIFLESSI: V. CONDIZIONAMENTO.

CONDRIOMA

F. *chondriome*. - I. *chondriome*. - T. *Chondriom*. - S. *condrioma*.

È l'insieme dei mitocondri, che un tempo i microscopisti ottici differenziavano in condrioconti, condriomiti e

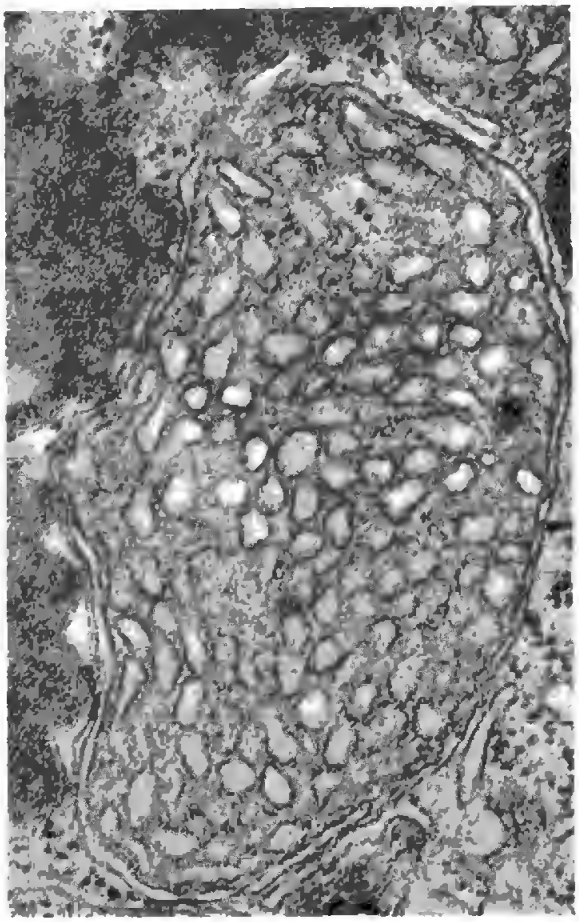


Fig. 1. Mitocondrio di una cellula a secrezione steroide dell'ovaio di topo provvista di creste interne tubulari anastomizzate (microscopio elettronico a trasmissione). (*Da Motta, Atlante di anatomia microscopica, 1972, Vallardi, Milano*).

Digitized by Google

mitocondri. All'esame al microscopio elettronico questi organuli cellulari, ormai comunemente indicati col termine generico di mitocondri, risultano costituiti da una parete formata da due foglietti lipoproteici, uno esterno ed uno interno, di ca. 60 Å di spessore ciascuno. Il foglietto interno si introflette nell'interno del mitocondrio (*matrice mitocondriale*) e forma pieghe caratteristiche (*creste mitocondriali*) variabili per numero, furma e disposizione.

In seno all'organulo si possono trovare granuli di RNA e sottilissimi frammenti di filamenti di DNA. È probabile che tali costituenti rappresentino un sistema genetico extranucleare connesso alla duplicazione mitocondriale. Sulla superficie interna delle creste mitocondriali si trovano formazioni fungiformi (*porticelle elementori*) costituite da una parte globosa di ca. 90 Å di diametro attaccata ad un corto peduncolo di ca. 40 Å di lunghezza.

Queste particelle sarebbero la sede degli enzimi mitocondriali. I mitocondri infatti rappresentano i centri metabolici della respirazione cellulare e sono la sede citoplasmatica di numerose attività enzimatiche.

V. CELLULA (III, 1372).

Bibliografia

Borst P., Kroon A. M., *Int. Rev. Cytol.*, 1969, **26**, 108.
Fernández-Morán H., *Science*, 1963, **140**, 381.
Lehninger A. L., *The Mitochondrion*, 1964, Academic Press, New York.
Sjostrand F. S., *J. Ultrastruct. Res.*, 1963, **9**, 561.

PIETRO MOTTA

CONDRITE

F. *chondrite*. - I. *chondritis*. - T. *Chondritis; Knorpelentzündung*. - S. *condritis*.

Termine che definisce l'infiammazione del tessuto cartilagineo. È rara come affezione primitiva, mentre, più frequentemente, rappresenta la partecipazione della cartilagine ai processi di flogosi ossea, articolare o parartícolare.

Ne esistono due forme: acuta e cronica; la forma acuta, o suppurativa o piogena, comprende anche, secondo la maggioranza degli AA., quella a decorso protratto, tipico di queste forme morbose, e meglio definita subacuta. Le forme croniche comprendono le forme granulomatose, particolarmente la tubercolare e la luetica, oltre alle forme molto rare da actinomicosi e blastomicosi. Non rara la forma tifosa.

L'etiologia della condrite, in generale, è dovuta a ferite penetranti (compresi gli interventi chirurgici) od alla propagazione di processi flogistici per contiguità. La forma primitiva è rappresentata soprattutto dalle forme croniche e particolarmente da quella specifica tubercolare.

Il processo condritico è caratterizzato dalla presenza degli agenti patogeni, tra pericondrio (V. CARTILAGINE) e cartilagine. Il fenomeno infiammatorio che consegue stacca il pericondrio dalla cartilagine con la conseguente necrosi del tessuto cartilagineo, essendo il pericondrio l'unica fonte di irrorazione della cartilagine. Ciò spiega perché ogni condrite si traduca in definitiva in una pericondrite con necrosi della cartilagine. Questo fatto spiega, inoltre, come questi processi abbiano, generalmente, una evoluzione protratta.

Le sedi più frequenti di c. sono: le cartilagini costali, laringee, auricolari e nasali, queste ultime non raramente a seguito di traumi o interventi chirurgici.

V. anche: OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI.

RED.

CONDROBLASTOMA BENIGNO

F. *chondroblastome bénin*. - I. *benign chondroblastoma*. - T. *gutartiges Chondroblastom*. - S. *condroblastoma benigno*.

È un tumore ritenuto di origine cartilaginea, generalmente benigno, a localizzazione elettiva nella epifisi delle ossa lunghe.

Identificabile con il « tumore a cellule giganti, calcificante » di Ewing e con il « tumore epifisario condromatoso a cellule giganti » descritto da Codman, esso è stato individuato da Jaffe e Lichtenstein (1942) come entità nosologica nettamente distinta dai tumori a cellule giganti.

Il condroblastoma benigno è caratterizzato da elementi cellulari che sia al microscopio ottico che a quello elettronico mostrano suggestive affinità morfologiche con i condroblasti, affinità che gli hanno valso la comune sistemazione tra i tumori della linea cartilaginea. È uno dei più rari tumori ossei; si verifica nel sesso maschile con frequenza doppia rispetto al sesso femminile; compare generalmente nella 2ª decade della vita, essendo del tutto eccezionale sotto i 10 e sopra i 25 anni.

La lesione interessa quasi invariabilmente la porzione epifisaria dell'osso, dalla quale può estendersi nella metafisi; in ordine decrescente di frequenza sono colpite: l'estremità distale del femore, le estremità prossimali della tibia e dell'omero, quella distale della tibia e la prossimale del femore, il calcagno, l'astragalo, l'osso iliaco e l'ischio. Tra le localizzazioni rare vi sono le scapole, le costole, il cranio, lo sterno.

I segni clinici sono scarsi e non diagnostici: alcuni pazienti accusano dolenzia localizzata per mesi o anni, può esservi rigidità o limitazione dell'articolazione vicina, che talora è rigonfia e più calda. Sono rare le fratture patologiche. Il quadro radiografico è quello di un'area epifisaria di elisione del disegno osseo, radiotrasparente, marezzata per piccole calcificazioni; intorno al tumore l'osso può essere addensato: quando il tumore raggiunge la corticale si verifica una deposizione periostea di nuovo osso.

All'esame anatomopatologico il c. b. si presenta come una massa rotondeggiante di diametro compreso tra 1,5 e 6 cm, nettamente demarcata, di aspetto cartilagineo, lobulata, di consistenza soda, sabbiosa al tatto per fini depositi calcarei, di colore vario dal blu grigiastro al blu giallastro nelle diverse aree, con zone rossastre per ricchezza di vasi e per emorragie. Talvolta la matrice condroide è abbondante, conferendo al tumore aspetto simile ad un condroma o ad un condrosarcoma. Frequente è il reperto di piccole cisti, generalmente periferiche.

Istologicamente il tumore è ricco di cellule: l'elemento caratteristico è una cellula poligonale o rotondeggiante con nucleo relativamente grande, ovale o rotondo, spesso nucleolato, con rare figure cariocinetiche; il citoplasma è chiaro, con una ben definita membrana cellulare, che ha una cospicua importanza diagnostica anche se non è evidente in ogni campo microscopico. Tra tali cellule, che sono considerate condroblasti, vi può essere sostanza fondamentale condroide.

Essenziale nel quadro istologico del tumore è la presenza di calcificazioni disseminate sia nella sostanza fondamentale, sia in seno al citoplasma delle cellule tumorali, in forma di granuli di calcio. Tali calcificazioni sono assai significative per una corretta diagnosi, onde è opportuno esaminare qualche frammento del tumore non sottoposto a trattamento decalcificante. Questa calcifi-

Digitized by Google

cazione è un processo primario, mentre quella che colpisce le aree di necrosi è secondaria.

Le cellule giganti multinucleate presenti nel c. b. sono sparse molto radamente nelle parti vitali del tumore, possono invece essere numerose nelle aree di necrosi e di emorragia, talché si possono distinguere piccole cellule giganti associate con le componenti tumorali, e interpretate come cellule tumorali, e più voluminose cellule giganti nelle aree emorragiche, con il significato di macrofagi plurinucleati.

La terapia consiste essenzialmente nell'asportazione chirurgica del tumore; la radioterapia, associata all'asportazione, dà buoni risultati, come pure ha dato buoni risultati nei rari casi in cui è stato l'unico intervento terapeutico dopo l'accertamento diagnostico mediante biopsia.

Riguardo alla prognosi, il c. b. può recidivare localmente dopo asportazione conservativa, impiantandosi anche nei tessuti molli e nel cavo articolare: eventi questi richiedenti un reintervento più ampio. Sono stati pubblicati tre casi di evoluzione maligna, con metastasi a distanza (Kahn e coll.); in uno di essi l'asportazione chirurgica di una metastasi polmonare isolata ha permesso una prolungata sopravvivenza.

Bibliografia

Codman E. A., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1931, **52**, 543.
Ewing J., *The Classification and Treatment of Bone Sarcoma*, in *Rep. Int. Conf. on Cancer*, 1928, Wright, Bristol.
Jaffe H. L., Lichtenstein L., *Amer. J. Path.*, 1942, **18**, 969.
Kahn L. B., Wood F. M., Ackerman L. V., *Arch. Path.*, 1969, **88**, 371.

GIUSEPPE COPPOLA

CONDROCALCINOSI: v. CALCIFICAZIONI E OSSIFICAZIONI ECTOPICHE (III, 498).

CONDRODISPLASIE METAFISARIE: v. CONDROSTEOODISPLASIE GENOTIPICHE.

CONDRODISTROFIA CALCIFICANTE CONGENITA

F. *chondrodistrophie calcifiqué congénitol.* - t. *calcific congenitol chondrodystrophy.* - T. *ongeborene kalkbildende Chondrodystrophie.* - S. *condrodistrofia calcifica congénita.*

Affezione rara dello scheletro caratterizzata da zone calcifiche multiple identificabili radiograficamente come opacità punteggiate nelle sedi dove l'osso è preformato dalla cartilagine, spesso associata ad alterazioni cliniche particolari.

Inserita nel capitolo delle condro-osteodisplasie genotipiche (v.), ha ricevuto varie denominazioni: malattia di Conradi-Hünermann, displasia epifisaria punctata (Fairbanks), condroangiopatia o puntata (Cocchi), *stippled epiphyses*, *épiphyses pointillées*.

L'affezione è contraddistinta da compromissione non solo dello scheletro, ma anche di altri organi e apparati. Accanto alla micromelia rizomelica (accorciamento prevalente degli omeri e dei femori) (fig. 1) esistono frequente ingrossamento delle estremità metafisarie delle ossa lunghe con incapacità all'estensione completa delle articolazioni, naso a sella, ipertelorismo, cifoscoliosi, lussazione dell'anca, piede talo o valgo, e spesso cataratta congenita, vizi congeniti di cuore, ipercheratosi di tipo ittiosico, alterazioni a carico del sistema nervoso e delle vie genitourinarie.

L'*etiologia* è del tutto sconosciuta; i pochi casi con incidenza familiare sembrano deporre per una malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo.

Quadro radiologico

Le alterazioni tipiche più costanti sono rappresentate da punteggiature calcifiche in sede epifisaria (granulari, a spruzzo di calce) come pure nelle altre sedi cartilaginee quali bacino, colonna vertebrale, osso ioide, cartilagini tracheali (fig. 1, *al centro e a destra*).

Calcificazioni sono state segnalate anche nella capsula articolare. Le metafisi delle ossa lunghe appaiono tozze, ingrossate, talora deformate ad alabarda da ricordare il quadro dell'acondroplasia.

Le *indagini di laboratorio* non rivelano alterazioni particolari. Il *decorso* è caratterizzato da alta morbilità e mortalità nei primi mesi di vita, mentre nel tempo le deformità scheletriche si riducono e le immagini puntate tendono a regredire di solito fino alla scomparsa entro i primi anni di vita. Dopo tale età il quadro radiologico ricorda le forme fruste di condrodistrofia.

Anatomia patologica

Le linee di ossificazione encondrale sono sottili, con scarsa seriazione delle cellule cartilaginee; da più AA. è stata segnalata l'abnorme vascolarizzazione degli abbozzi cartilaginei; ogni gemma vascolare costituirebbe il centro di un focolaio di calcificazione. Secondo Bortolozzi gli isolotti vascoloconnettivati originano dalla penetrazione nella cartilagine di gettate connettivovascolari provenienti dal pericondrio e dalla linea di

Fig. 1. *A sinistra*: evidenti la brevità del segmento prossimale degli arti superiori e inferiori e l'atteggiamento in abduzione degli arti inferiori. *Al centro*: radiogramma di dettaglio della mano; assenza dei normali nuclei di ossificazione del carpo, sostituiti da numerose piccole calcificazioni granulari. I, III e IV metacarpi abnormemente corti; II metacarpo allungato. Ipoplasia di tutte le falangi distali. Clinodattilia radiale degli indici, con ipoplasia delle relative falangi. *A destra*: radiogramma dei piedi; assenza dei nuclei di ossificazione del tarso, sostituiti da numerose calcificazioni puntiformi. (*Osservazione Maggioni e Jannaccone*).

Digitized by Google

coniugazione: quando queste perdono la loro connessione vascolare vanno incontro a fenomeni di necrobiosi e così a precipitazione di sali di Ca.

Diagnosi differenziale

È da tener presente, per prima, l'*acondroplasia* (v.), specie nei casi con mineralizzazione irregolare della cartilagine epifisaria (Caffey), per quanto il quadro clinico e radiologico sia ben diverso. Nell'*ipotiroidismo* è frequente il riscontro di nuclei epifisari di aspetto punteggiato o maculato (disgenesia epifisaria): si tratta di alterazioni simmetriche che compaiono dopo la nascita e che risentono rapidamente della somministrazione di tiroide. La *displasia epifisaria multipla* o epifisite multipla familiare o malattia di Müller-Ribbing mostra qualche affinità morfologica. L'affezione ha però inizio dopo i primi anni di vita ed è strettamente limitata alle epifisi. Ricordiamo da ultimo le *necrosi epifisarie asettiche* con aspetto frammentato dei nuclei epifisari, che però colpiscono uno solo o pochi nuclei di ossificazione, compaiono nella seconda infanzia e non sono associate ad altre alterazioni delle ossa lunghe.

Prognosi

I pazienti presentano una spiccata predisposizione alle infezioni per cui quasi tutti decedono entro il primo anno di vita. Nei casi più lievi, però, si assiste, colla evoluzione, ad una ossificazione pressoché normale e completa dei singoli segmenti scheletrici per cui, alla fine dell'accrescimento, può residuare soltanto un modesto accorciamento di uno o più arti.

Bibliografia

Biondetti P., Zennaro R., *Radiologia*, 1953, **10**, 325.
Caffey J., *Pediatric X-Ray Diagnosis*, 1967, 3 ed., Year Book, Chicago.
Conradi E., *Jahrb. Kinderheilk.*, 1914, **80**, 86.
Maggioni G., Iannaccone G., *Progr. Med.*, 1963, **19**, 285.
Tasker W. G. *et al.*, *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, **119**, 122.

GIORGIO MAGGIONI

CONDROMA

F. *chondrome*. - I. *chondroma*. - T. *Chondrom*. - S. *condroma*.

Tumore benigno di tessuto cartilagineo, viene distinto in encondroma, eccondroma e condroma iuxtacorticale, a seconda della sede dell'insorgenza, centrale o periferica, e dello sviluppo nel segmento scheletrico.

Encondroma

L'encondroma s'incontra come tumore solitario o come tumore multiplo (encondromatosi multipla: discondroplasia o malattia di Ollier, sindrome di Maffucci; v. CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE).

L'encondroma solitario è un tumore piuttosto comune, che origina nelle ossa lunghe degli arti, prevalentemente nelle mani, di regola nella regione metafisaria, dalla quale può estendersi ad interessare la diafisi. Raramente si riscontra in ossa diverse da quelle degli arti, ma ne sono stati descritti a carico delle costole, dello sterno, del cingolo pelvico e delle vertebre. L'età di più frequente riscontro clinico e chirurgico va dai 10 ai 50 anni, senza predilezione di sesso.

Clinicamente l'encondroma solitario delle falangi e dei metacarpi si manifesta come una tumefazione della regione colpita, ovvero resta silente finchè un trauma locale non inizia una storia di dolore e tumefazione. Nei tumori delle ossa lunghe generalmente piccoli disturbi e dolore sono gli unici segni, che possono durare anche molti anni prima che un esame radiografico dimostri la lesione.

Il quadro radiografico nella localizzazione più frequente, le falangi delle mani, è quello di un'immagine ovale di rarefazione ossea, che risparmia l'epifisi; la corticale è assottigliata; nel contesto dell'area rarefatta possono essere presenti una lieve trabecolatura ovvero addensamenti radiopachi della grandezza di una testa di spillo o di fiammifero; sono frequenti i segni di frattura; nelle altre ossa il quadro è essenzialmente simile.

All'esame anatomopatologico l'encondroma si presenta come una massa centrale di cartilagine ialina bianco-perlacea, che rigonfia l'osso assottigliando la corticale. La superficie periostea non mostra apposizione ossea. Nelle ossa lunghe il profilo esterno può restare immodificato e il tumore estendersi nell'epifisi fino alla cartilagine articolare.

Istologicamente l'encondroma è nettamente demarcato dall'osso circostante, ed è costituito da lobuli di cartilagine variamente ricca di cellule; la sostanza intercellulare ialina è a volte cospicua, ed ivi i condrociti sono accolti in larghe capsule contenenti una sola cellula; là dove la matrice è mucoide i condrociti hanno citoplasma stellato e non si realizzano capsule cartilaginee. I nuclei cellulari sono rotondi, piccoli e ricchi di cromatina, il citoplasma è pallido e vacuolato; non si repertano mitosi. La sostanza fondamentale è frequentemente sede di calcificazione, talora in forma di fini granuli, talaltra massiva e le aree calcificate possono subire un'ossificazione metaplastica.

Dall'encondroma solitario può svilupparsi un condrosarcoma: ciò avviene con estrema rarità in falangi, metacarpi e metatarsi, mentre è più frequente nelle altre ossa lunghe degli arti; la frequenza della trasformazione maligna è valutata intorno al 10%.

La terapia di scelta dell'encondroma solitario è chirurgica e consiste essenzialmente nell'asportazione del solo tumore mediante scucchiaiamento; soltanto in casi di incertezza diagnostica o di sospetto di trasformazione maligna si adottano metodi di resezione segmentaria.

Eccondroma

Gli eccondromi consistono di masse cartilaginee che si proiettano sul contorno dell'osso da una base localizzata profondamente nella corticale o anche nella midollare; possono variare nelle dimensioni da noduli minuscoli a masse di alcuni centimetri di diametro, e occorrere come lesione isolata ovvero associati ad osteocondromi multipli. Interessano in genere ossa piatte (costole, scapole, ossa iliache, base del cranio). Come gli osteocondromi, possono andare incontro alla degenerazione sarcomatosa. La terapia consiste nell'asportazione chirurgica.

Condroma iuxtacorticale

Il c. iuxtacorticale (*sin.*: c. eccentrico, c. periostale) è un tumore piuttosto raro che colpisce giovani o adulti, senza preferenza di sesso, in ossa di preformazione cartilaginea. Sono tumori generalmente piccoli (non superano i 3-4 cm) e possono essere multipli. Si presentano come masse lobulate di cartilagine aderenti alla superficie esterna della corticale ossea e sono ricoperti sul versante esterno da tessuto fibroso in continuità con il periostio. La corticale ossea adiacente, pur essendo erosa, è sclerotica.

Istologicamente è ben evidente la suddivisione in piccoli lobuli con matrice ialina disomogenea e cellule ad un solo nucleo, contenute in celle piuttosto grandi; non si riscontrano atipie cellulari, anche se alcune celle possono contenere due nuclei. Sono spesso presenti calcificazioni disseminate e anche areole di ossificazione.

Digitized by Google

La terapia chirurgica di asportazione può in taluni casi interessare anche la corticale del segmento osseo colpito.

Bibliografia

Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.

Jaffe H. L., *Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints*, 1964, Lea & Febiger, Philadelphia.

GIUSEPPE COPPOLA

CONDROMATOSI ARTICOLARE

Sin.: osteocondromatosi articolare; condroma delle articolazioni; condromi articolari liberi; osteocondroma osteocondroide; sinovite condrogenetica. - F. *chondromatose articulaire*. - I. *chondromatosis of the joints*. - T. *Gelenkenchondromatosis*. - S. *condromatosis articular*.

Con tale termine s'intende un'affezione articolare, localizzata alla sinoviale, che porta alla formazione di corpi liberi endoarticolari osteocartilaginei.

Occorre descrivere separatamente una condromatosi articolare, entità nosologica a sé stante, la cui essenza è appunto la formazione dei corpi cartilaginei, da altre affezioni di diversa natura che possono egualmente decorrere con la formazione dei corpi liberi endoarticolari (artropatie produttive).

La prima nozione della c. a. è dovuta ad Ambrogio Paré (1558); la descrizione clinica dell'affezione è legata al nome di Laënnec e quella anatomopatologica al Virchow. È di osservazione non molto frequente. Inizialmente considerata come una neoplasia benigna, per la proliferazione di gruppi di cellule cartilaginee rimaste incluse nella membrana sinoviale (Virchow, Handerson, e Jones, Rebaudi, etc.), viene ora considerata una displasia in cui per una causa sconosciuta si ha una trasformazione metaplastica del tessuto connettivo della membrana sinoviale in tessuto cartilagineo (Freund). Si formerebbero perciò degli ammassi cartilaginei direttamente nel tessuto sinoviale, che poi, per i movimenti articolari, si distaccherebbero divenendo liberi nell'articolazione, dove, sempre per i movimenti articolari, acquisterebbero forma rotondeggiante, e l'interno del corpicciolo potrebbe andare incontro ad una ossificazione.

La causa displasizzante sarebbe secondo alcuni legata direttamente (Axhausen, Barth, Schmidt, Moulonguet) o indirettamente ad un fattore traumatico. Modificazioni del pH articolare (Seeliger, Lasch), dell'attività secretoria della membrana sinoviale (Brenckmann), o una iperplasia sinoviale (Brodie, Carothers, Reichel) sono state messe in risalto dai vari AA. come agenti patogeni, ma rimane il fatto che, nella sinoviale normale, tessuto cartilagineo non vi è, per cui la formazione di noduli cartilaginei in seno ad essa deve considerarsi come una metaplasia del tessuto reticoloistiocitario della sinoviale. La c. a. si osserva di preferenza nel sesso maschile (80%), in genere in soggetti robusti e muscolosi, generalmente fra i 20 e i 40 anni. La malattia si origina nella capsula e nella membrana sinoviale e raramente coinvolge le borse sierose vicine e le guaine tendinee; in ordine di frequenza sono colpiti: il ginocchio, il gomito, l'articolazione tibiotarsica, l'anca e le spalle. Generalmente è colpita una sola articolazione, ed i casi a localizzazione multipla sono rari; meno rara è invece la localizzazione bilaterale, simmetrica, ai gomiti.

L'inizio della malattia è subdolo e lento; la sintomatologia consiste in un lieve fastidio doloroso, con modica limitazione dei movimenti; talora scrosci articolari; più raramente fenomeni di blocco.

Caratteristica è l'immagine radiologica che, nello spazio

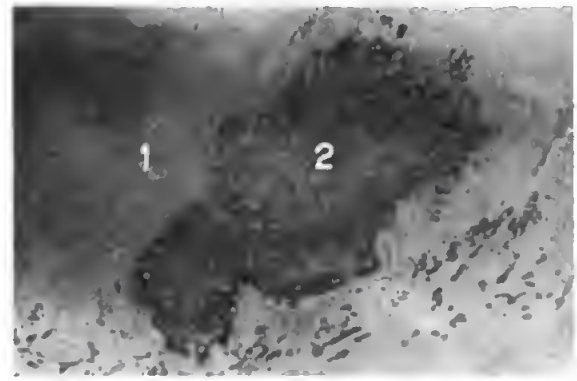


Fig. 1. Sezione di un nodulo osteocartilagineo, che nella parte centrale (2) è calcificato, mentre nella parte periferica (1) è costituito da cartilagine ialina.

della capsula articolare, mostra un numero variabile (da poche unità ad alcune centinaia) di corpiccioli rotondeggianti di varia grandezza e densità radiologica.

Nessuna alterazione della calcificazione dei capi ossei che, tutt'al più, mostrano modestissimi segni di artrosi deformante.

I noduli articolari sono costituiti da una zona centrale calcificata, rivestita di cartilagine ialina, talora fibrosa negli strati periferici, e divisa quasi in lobuli da fasci fibrosi. La sinoviale è generalmente iperemica ed ispessita, talora con numerose frange iperplastiche che le conferiscono un aspetto villoso. Spesso, aderenti ad essa, si rinvengono piccole formazioni lenticolari che tendono a peduncolizzarsi e a liberarsi nel cavo articolare.

L'evoluzione della malattia è lentissima, ma progressiva, potendo portare ad una sempre maggiore limitazione articolare e a sempre più estese alterazioni artrosiche.

La degenerazione neoplastica della malattia, in un condrosarcoma maligno, è oltremodo infrequente.

La terapia consiste nella rimozione dei corpi articolari che, se completa e accurata, e unita all'escissione della membrana sinoviale ed eventualmente delle borse contenenti le formazioni osteocartilaginee, rende oltremodo infrequenti le recidive.

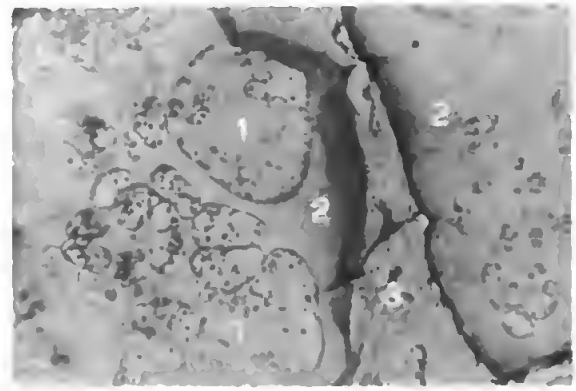


Fig. 2. La sezione colpisce un tratto di due noduli cartilaginei aderenti alla sinovia; essi sono costituiti da cartilagine ialina (1), disposta quasi in isolotti in mezzo ad abbondantissima sostanza fondamentale (2). con (3) vengono indicati tralci connettivali che si dipartono dalla sinovia.

Digitized by Google

Fig. 3. C. a. dell'anca. Le due frecce indicano i numerosissimi corpi lievemente radiopachi, liberi entro l'articolazione dell'anca.

Accanto a questa forma nosologica esistono altre affezioni, che decorrono anch'esse con formazioni di corpi liberi endoarticolari, con cui deve porsi la diagnosi differenziale.

Nella *osteocondrite dissecante* di origine traumatica i corpi liberi sono 1 o 2 e nei capi articolari è sempre visibile la zona da cui questi derivano. Non raramente nelle *artropatie tabetiche* e *siringomieliche* si possono rinvenire corpi liberi endoarticolari, costituiti da sequestri ossei od osteocartilaginei necrobiotici che, in un secondo tempo, possono incistarsi nella sinoviale. Nella *tubercolosi delle articolazioni* e delle *guaine tendinee* i corpi liberi (granuli risiformi) sono costituiti da fibrina che, per effetto del movimento articolare, assume un aspetto rotondeggiante.

Molto spesso l'*artrosi delle grandi articolazioni* assume un aspetto produttivo con la formazione di corpi liberi endoarticolari.

I corpi, in tutto simili a quelli della c. a., possono essere anche numerosi e sono costituiti da cartilagine che al centro mostra processi di ossificazione.

Molto spesso i corpi sono ancora uniti alla sinovia e appaiono sessili. Si tratta, verosimilmente, anche in questo caso, di un processo di metaplasia dei tessuti sinoviali, e impropriamente anche queste forme sono descritte come c. a.

Poiché in questi casi si tratta di uno stimolo metaplastico originato dall'artrosi, di cui sono sempre ben manifesti i segni radiologici, si preferisce denominare queste forme come artrosi produttive con formazione di corpi liberi endoarticolari, riservando il termine di c. a. alle forme di origine chiaramente displasica.

V. anche: ARTICOLAZIONI (II, 1110).

VINCENZO PIETROGRANDE

CONDRO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE

Sin.: osteocondrodistrofie dell'accrescimento; disostosi encondrali politope; displasie ossee congenite; condrodistrofie genotipiche; distrofie osteocartilaginee; mesenchimodistrofie metaepifisarie dell'accrescimento; condrodisplasie ereditarie; displasie ossee; osteocondropatie embrionarie. - F. *chondro-ostéo dysplasies génotypiques*. - I. *genotypical chondro-osteodysplasias*. - T. *genotypische Osteochondrodysplasien*. - S. *asteocondrodisplasios genotípicas*.

SOMMARIO

Definizione (col. 884). - **Etiologia e patogenesi** (col. 885). - **Anatomia patologica** (col. 885). - **Classificazione** (col. 886). - **Acondroplasia** (col. 888). - **Condrodisplasia puntata** (col. 888). - **Acondrogenesi** (col. 888). - **Nanismo tanatoforo** (col. 889). - **Nanismo metatropico** (col. 890). - **Malattia di Ellis-Van Creveld** (col. 891). - **Displasia toracica asfissiante** (col. 892). - **Nanismo diastrofico** (col. 893). - **Displasia spondiloepifisaria congenita** (col. 894). - **Nanismo mesomelico** (col. 895). - **Displasia cleidocranica** (col. 896). - **Condrodisplasia metafisaria tipo Jansen** (col. 896). - **Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid** (col. 897). - **Condrodisplasia metafisaria tipo McKusick** (col. 898). - **Displasia spondilometafisaria tipo Kozlowski** (col. 898). - **Displasie pottepifisarie** (col. 899). - **Acrodisplasie** (col. 907). - **Displasia spondiloepifisaria tardiva** (col. 908). - **Displasia pseudoacondroplasica** (col. 909). - **Artro-oftalmopatia ereditaria** (col. 909). - **Discondrosteosi (malattia di Léri-Weill)** (col. 910). - **Displasia epifisaria emimelica** (col. 911). - **Malattia delle esostosi multiple** (col. 911). - **Encondromatosi** (col. 912). - **Encondromatosi con emangioma (sindrome di Maffucci)** (col. 912).

Definizione

Vengono definite come condro-osteodisplasie genotipiche quelle malattie che sono causate da un gene mutante il quale influenza primitivamente, per mezzo di mediatori biochimici, lo sviluppo del complesso epifisometafisario delle ossa lunghe e delle formazioni corrispondenti delle ossa brevi compromettendone la morfogenesi, l'accrescimento, la calcificazione e l'ossificazione.

L'accoppiamento dei termini «condro» e «osteo» non deve far pensare, quindi, che questo gruppo di malattie comprenda anche «displasie» esclusivamente ossee, come ad es. l'osteogenesi imperfetta, l'osteopetrosi, la disostosi metafisaria di Pyle. Il termine «osteo» si riferisce infatti unicamente al processo di ossificazione del *complesso epifisometafisario*, intendendosi con quest'ultimo termine l'area anatomica compresa tra la cartilagine e le prime trabecole di osso metafisario. Il concetto di complesso epifisometafisario é giustificato dall'unità funzionale di linee cellulari distinte, quali sono quelle della cartilagine di coniugazione, della cartilagine articolare e centroepifisaria, tuttavia unite dalla comune origine, dalla comune finalità fisiologica e dai molteplici rapporti umorali e vascolari. È proprio questo complesso che viene globalmente colpito nella maggior parte delle c.-o. g., il che può essere considerato una conferma indiretta della sua unità biochimica e funzionale.

È opportuno insistere sul fatto che nelle c.-o. g. l'interessamento del complesso epifisometafisario è *primitivo* nel senso che in esse si riconosce sempre una correlazione diretta: lesione genetica → lesione biochimica a livello del complesso epifisometafisario → lesione morfofunzionale.

Questa definizione delle c.-o. g. esclude dunque automaticamente tutte le malattie dello scheletro che presentano carattere malformativo, quelle che interessano l'osso diafisario o la metafisi ossea propriamente detta, quelle

Digitized by Google

che si manifestano ad accrescimento ultimato, quelle secondarie ad alterazioni di organi extrascheletrici, come ad es. le ghiandole endocrine, quelle che non presentano carattere genotipico.

Etiologia e patogenesi

Per quanto riguarda l'etiologia, si è andata affermando l'ipotesi della natura ereditaria delle c.-o. g.

Alla base della malattia esiste dunque una mutazione genica che condiziona tutta la costellazione di sintomi di ogni forma morbosa.

Se il problema etiologico può dirsi risolto, rimane invece più che mai aperto il problema della patogenesi, a proposito del quale si possono avanzare solo delle ipotesi, la più accreditata delle quali è senz'altro quella del difetto metabolico a carico della sostanza intercellulare delle cartilagini d'accrescimento.

Secondo questa teoria, nelle c.-o. g. la mutazione genica, diversa per ogni singola forma morbosa facente parte di questo gruppo di malattie, condizionerebbe un'anomalia nella struttura, nella composizione, o nel metabolismo della sostanza intercellulare della cartilagine.

Questa ipotesi, che manca invero ancora di dimostrazione definitiva, trova tuttavia una sua giustificazione nel ruolo che nella fisiologia del complesso epifisometafisario svolge la sostanza intercellulare quale espressione dell'attività biosintetica della cellula cartilaginea, quale elemento determinante delle proprietà fisiche della cartilagine, quale sede e regolatore degli scambi fra cellule e vasi e quale substrato organico del processo di calcificazione.

In base a questa ipotesi una mutazione genica dei condrociti potrebbe tradursi in una delle seguenti lesioni: *a*) « stampaggio » di una proteina strutturale (collagene, porzione proteica dei complessi protein-polisaccaridici) anomala; *b*) alterazione o mancata sintesi di uno o più sistemi enzimatici deputati alla sintesi o al catabolismo di componenti della matrice intercellulare.

Quest'ultimo meccanismo sembra senz'altro che possa essere chiamato in causa nella patogenesi della malattia di Hurler, la più nota e la più comune delle mucopolisaccaridosi, in cui è dimostrata l'assenza di due enzimi: la β-galattosidasi e l'α-fucosidasi interessate nel catabolismo dei mucopolisaccaridi (Von Hoof e Hers, 1968). Nell'acondroplasia Ponseti e coll. avrebbero riscontrato anomalie nella struttura chimicofisica dei complessi proteìn-polisaccaridici della cartilagine d'accrescimento. Questo stesso tessuto nella displasia poliepifisaria presenterebbe significative modificazioni della concentrazione di galattosamina (Hunt e coll.).

Il danno metabolico della sostanza intercellulare della cartilagine pare dunque svolgere un ruolo fondamentale e centrale nella patogenesi delle condro-osteodisplasie.

Anatomia patologica

Nelle c.-o. g. la zona interessata dal processo morboso è per definizione il complesso epifisometafisario che diviene sede di un complesso di *lesioni fondamentali* costituite essenzialmente da alterazioni della morfogenesi, dell'accrescimento, della calcificazione e dell'ossificazione. È importante precisare che in queste malattie è molto comune osservare la combinazione di più di una di queste lesioni elementari, e spesso di tutte, tanto che è difficile fornire esempi in cui compaia allo stato puro una delle lesioni elementari. Si deve precisare che in molte forme condro-osteodisplasiche si osserva interessamento anche di formazioni anatomiche diverse dal complesso epifisometafisario, quali il sistema nervoso, gli organi di senso, la cute e gli annessi cutanei, il fegato, la milza, etc.; tuttavia, nella grande maggioranza dei casi, l'interessamento osteocondrale è sempre l'elemento fondamentale e determinante che contribuisce in modo precipuo alla definizione del quadro clinico e anatomopatologico.

In buona parte delle c.-o. g. i reperti anatomopatologici sono invero scarsi e derivano più dallo studio di materiale bioptico che da autopsie; tuttavia i dati disponibili ci permettono di formarci un'idea abbastanza chiara dei quadri istopatologici di alcune forme.

Nell'acondroplasia (v.) il tessuto colpito è la cartilagine d'accrescimento, che mostra grossolane alterazioni consistenti in: disorganizzazione dello strato proliferativo, in cui compaiono cellule cartilaginee fusate disposte non in colonne seriate bensì in gruppi irregolari separati da ampi setti di matrice cartilaginea; netta riduzione di spessore dello strato ipertrofico, che appare stretto, irregolare, con poche cellule di dimensioni ineguali, separate da abbondante matrice; comparsa di un setto fibroso disposto a mo' di diaframma tra la cartilagine e il fronte d'invasione vascolare, che perciò trova un ostacolo pressoché insormontabile alla sua progressione.

La disorganizzazione delle colonne di cellule seriate, la perdita di caratterizzazione dei vari strati, l'irregolarità delle dimensioni e della differenziazione dei condrociti, la fibrosi della matrice non sono però elementi caratteristici dell'acondroplasia, ma si riscontrano in un gran numero di c.-o. g. probabilmente in quanto la cartilagine, come struttura anatomica, ha poche possibilità di fornire risposte istopatologiche specifiche per processi morbosi ad etiologia diversa.

Alcune forme presentano tuttavia aspetti caratteristici. Nel nanismo pseudoacondroplasico Cooper e coll. hanno evidenziato che la maggior parte delle cellule cartilaginee della zona d'accrescimento mostrano, al microscopio elettronico, dei corpuscoli, aderenti al reticolo endoplasmico ruvido, formati da strati lamellari concentrici di aspetto granulare.

Nella condrodisplasia calcificante congenita (che è svolta in una voce a sé stante), oltre alla disorganizzazione delle cellule della cartilagine, esistono una diffusa vacuolizzazione della sostanza intercellulare e precipitazioni di sali di calcio in seno alla matrice stessa.

Nella malattia di Hurler, prototipo delle mucopolisaccaridosi (v.), il citoplasma cellulare è rigonfiato da numerosi vacuoli di materiale amorfo di natura mucopolisaccaridica. Ricerche al microscopio elettronico hanno appurato che i vacuoli cellulari non sono altro che lisosomi rigonfi, per cui questa forma morbosa e quelle affini possono anche essere ascritte al gruppo delle malattie lisosomali. In effetti nel caso della malattia di Hurler la lesione cellulare è presente non solo nella cartilagine ma in tutti i tessuti connettivi e anche in numerosi tessuti epiteliali; tuttavia i punti di contatto con le c.-o. g. sono tanti da giustificare ancora l'iscrizione della forma in questa categoria nosologica.

Classificazione

Il problema nosologico delle c.-o. g. è estremamente arduo; prova ne siano le numerosissime classificazioni proposte, tra cui ricorderemo, con significato puramente storico, quelle di Bernard e Caillol, Bianchi e Goidanich, Tolentino e Cotellessa, Rubin, De Toni, Turano. Le insormontabili difficoltà che s'incontrano nel voler impostare la classificazione su basi patogenetiche o morfologiche nascono dal fatto che i nostri dati su questi aspetti delle c.-o. g. sono ancora troppo scarsi e probabilmente rimarranno tali ancora per molti anni. Si deve pertanto riconoscere che il criterio classificativo più valido è quello clinico-radiografico impostato da Maroteaux e coll. e seguito anche da Boni e coll.

1. *Difetti di crescita più o meno generalizzati.*

a) Riconoscibili alla nascita:

1) acondroplasia (condroplasia);
2) condrodisplasia puntata;
3) acondrogenesi;
4) nanismo tanatoforo;
5) nanismo metatropico;

Digitized by Google

Fig. 1. Acondrogenesi. *A sinistra*: aspetto clinico di feto affetto da acondrogenesi. La testa è voluminosa con fronte ampia; il collo è infossato nel tronco; l'addome si presenta globoso, batraciano. *A destra:* quadro radiografico. Si noti la grave sproporzione tra testa, tronco ed arti. Il torace è notevolmente allargato. Assenti i nuclei di ossificazione dei corpi vertebrali e del sacro. Gravi alterazioni a carico dei nuclei di ossificazione degli arti che sono semplicemente abbozzati. Assente è l'immagine del sacro. (*Osservazione Marateaux*)

6) displasia condroectodermica (Ellis-Van Creveld);
7) displasia toracica asfissiante (Jeune);
8) nanismo diastrofico;
9) displasia spondiloepifisaria congenita;
10) nanismo mesomelico:
tipo Nievergelt;
tipo Langer;
11) displasia cleidocranica.
b) Scoperti abitualmente più tardi della nascita:
1) condrodisplasia metafisaria tipo Jansen;
2) condrodisplasia metafisaria tipo Schmid;
3) condrodisplasia metafisaria tipo McKusick;
4) condrodisplasia metafisaria con malassorbimento e neutropenia;
5) condrodisplasia metafisaria con timolinfopenia;
6) displasia spondilometafisaria (Kozlowski);
7) displasie poliepifisarie:
displasia poliepifisaria a prevalente interessamento rachideo;
brachiolmia;
pseudomalattia di Morquio I;
pseudomalattia di Morquio II;
displasia epifisometafisaria senza interessamento rachideo;
displasia epifisometafisaria con interessamento rachideo;
8) acrodisplasie:
sindrome rinotricofalangea (Giedion);
forma epifisaria (Thiemann);
forma epifisometafisaria (Brailsford);
forma con anomalie facciali (Maroteaux);
9) displasia spondiloepifisaria tardiva;
10) displasia pseudoacondroplasica;
11) artro-oftalmopatia ereditaria;
12) discondrosteosi.

2. *Displasie per sviluppo anarchico del tessuto cartilagineo.*
1) Displasia epifisaria emimelica;
2) malattia delle esostosi multiple;
3) encondromatosi (Ollier);
4) encondromatosi con emangioma (Maffucci).
3. *Displasie da anomalie metaboliche primitive.*
Mucopolisaccaridosi:
mucopolisaccaridosi I (Hurler);
mucopolisaccaridosi II (Hunter);
mucopolisaccaridosi III (Sanfilippo);
mucopolisaccaridosi IV (Morquio);
mucopolisaccaridosi V (Ullrich-Scheie);
mucopolisaccaridosi VI (Maroteaux-Lamy).
Per quest'ultimo gruppo di displasie, v. MUCOPOLISACCARIDOSI.

Acondroplasia

La malattia è trattata sotto l'esponente ACONDROPLASIA (I, 283).

Condrodisplasia puntata

La malattia è trattata sotto l'esponente CONDRODISTROFIA CALCIFICANTE CONGENITA.

Acondrogenesi

Sin.: anosteogenesi.
È una c.-o. g. caratterizzata da nanismo micromelico e da profonde alterazioni a carico dello scheletro ad ossificazione cartilaginea. Si ipotizza che l'affezione si trasmetta per mutazione dominante non escludendo però una trasmissione autosomica recessiva.

Si tratta quasi sempre di affezione rinvenuta in feti nati morti al 7°-8° mese di vita intrauterina.

Digitized by Google

Fig. 2. Nanismo tanatoforo. *A sinistra*: aspetto clinico di un feto a termine; testa voluminosa, bozze frontali sporgenti, naso a sella. Grave quadro di micromelia; gli arti si presentano corti e incurvati. *A destra*: quadro radiografico dello stesso caso. Evidente è la notevole sproporzione fra la lunghezza del tronco, l'accorciamento degli arti e il difetto dello sviluppo del bacino (in particolare delle ossa iliache), delle scapole e delle costole (*Osservazione Gardoni e Pianetti*).

La testa è voluminosa con fronte ampia e spaziosa; il naso piccolo, largo, insellato; il collo è infossato nel tronco; l'addome globoso, batraciano. Il torace tozzo e allargato.

Gli arti sono corti, molli, pieghevoli, cilindrici; difficilmente si distinguono i capi articolari; normale la conformazione delle mani e dei piedi; si ha l'impressione, osservando gli arti, di vedere pinne di pesce o estremità di foche (fig. 1).

La diagnosi viene posta in base all'accurata valutazione del caratteristico nanismo micromelico e all'aspetto esteriore degli arti.

Nanismo tanatoforo

È una c.-o. g. fetonatale distinta dall'acondroplasia e dall'acondrogenesi per la rapida evoluzione verso *l'exitus* (la sopravvivenza è limitata a poche ore o a qualche giorno). Non risulta il carattere di familiarità dell'affezione né particolare incidenza riguardo al sesso pur essendo il rapporto, nei casi finora studiati, di 13 a 7 tra maschi e femmine.

Caratteristiche alla nascita sono: la grave micromelia rizomelica, le voluminose bozze frontali che ben spiccano in un grosso cranio a base ipoplasica, l'ipoplasia della radice del naso, la protrusione dei bulbi oculari. Il tronco è di normale lunghezza con torace lungo e stretto; le costole sono corte e strette con estremità deformate a clava; gli arti, corti e incurvati, presentano marcata ipotonia muscolare (fig. 2).

Il decesso, nei nati vivi, si verifica in un periodo di tempo variabile da qualche minuto a qualche giorno al massimo dopo la nascita.

Il periodo di vita è contrassegnato dall'aspetto cianotico, dispnoico con crisi di apnea che si susseguono fino al decesso.

L'esame radiografico evidenzia corpi vertebrali meno alti rispetto ai relativi spazi intersomatici e che nella proiezione in anteroposteriore assumono aspetto ad U o ad H (fig. 2).

Questo particolare tipo di nanismo è più facilmente assimilabile all'acondrogenesi, dove per altro il decesso avviene durante la vita endouterina.

Anche il quadro radiografico dell'acondrogenesi è più grave, evidenziando assenza completa di ioteri tratti scheletrici; il torace poi, a differenza del nanismo tanatoforo, è largo e tozzo.

Si ricorda che recentemente sono stati descritti quadri, il cui aspetto esteriore era assai vicino al nanismo tanatoforo, in pazienti nati da madre che durante la gravidanza aveva ingerito talidomide.

Nanismo metatropico

È una c.-o. g. di recente acquisizione, caratterizzata da nanismo micromelico nelle fasi iniziali della malattia e da nanismo metatropico a carico del tronco ad accrescimento inoltrato o ultimato.

Dal punto di vista genetico si ipotizza una trasmissione autosomica recessiva.

Pur essendo normale la statura in rapporto all'età, questi pazienti presentano già alla nascita sproporzione tra la lunghezza del tronco e quella degli arti.

Immediatamente evidente è la cifoscoliosi in un torace stretto ed allungato.

Nella regione coccigea vi è presenza di un abbozzo cutaneo di 1-2 cm, o più semplicemente di una duplicatura cutanea. Gli arti, sottili, filiformi, abnormemente elastici, presentano frequentemente limitazione funzionale di alcune articolazioni, quali la spalla e l'anca (abduzione), il gomito e il ginocchio (flessione), il 5° dito (estensione).

Con lo sviluppo si accentua la cifoscoliosi e si evidenzia un lieve deficit staturale. Non si notano disturbi neuropsichici.

Ad accrescimento ultimato il quadro cambia. Ad un esame superficiale, questi pazienti possono essere inquadrati nella malattia di Morquio: ipostatura, tronco corto e cifoscoliotico, torace carenato, limitazioni funzionali di numerose articolazioni, mani tozze, piccole, con evidente lassità capsulare a carico delle dita.

Digitized by Google

Fig. 3. Nanismo metatropico. Grave cifosi a carattere progressivo; i corpi vertebrali sono appiattiti; quelli vicini all'apice della curvatura presentano ipoplasia della porzione anteriore. (*Osservazione I.O.R.*).

Dal punto di vista radiografico le lesioni caratterizzanti il nanismo metatropico fin dalla nascita sono a carico del rachide.

I corpi vertebrali ridotti in altezza contrastano con l'aumentato spessore degli spazi interverlebrali.

Ad accrescimento ultimato, i radiogrammi evidenziano platispondilia con deformazione anteriore a cunco dei corpi vertebrali (fig. 3).

Gli arti corti e tozzi presentano un anello di rigonfiamento alle metafisi; caratteristica in questa forma di e.-o. g., è l'ipertrofia della regione trocanterica in contrasto con un ritardo di comparsa e di sviluppo dell'epifisi femorale.

La prognosi è in funzione della gravità del quadro cifoscoliotico.

La terapia consiste nel trattamento delle deformità rachidee con tutori ortopedici.

Malattia di Ellis-Van Creveld

Sin.: *physeal dysostosis*; displasia condroectodermica.

È un'affezione congenita caratterizzata da displasia ectodermica, cardiopatia, condro-osteoplasia, polidattilia.

Si riscontra con maggiore incidenza nelle razze caucasica, africana, orientale e in particolare nella comunità religiosa degli Amish in Pennsylvania. Geneticamente si considera come una malattia autosomica recessiva con pressoché uguale incidenza nei due sessi.

L'esame clinico evidenzia nanismo mesomelico con accentuata sproporzione tra arti e tronco (pressoché normale) con quoziente intellettivo normale.

Il viso presenta il cosiddetto pseudo labbro leporino raccorciato e solcato nel centro. Spesso tale labbro è direttamente saldato alla gengiva vestibolare. Anomalie nella dentizione sono frequenti.

Gli arti, raccorciati nel loro tratto centroterminale (avambracci e gambe), sono lievemente deformati in escurvato.

Le mani e i piedi sono tozzi, quasi cuboidei, frequentemente con polidattilia, isodattilia, sindattilia e una evidente coilonichia generalizzata (fig. 4).

Le malformazioni cardiache, presenti nel 60% dei casi, consistono generalmente in agenesia del setto.

Pure notate a carico dell'apparato genitourinario sono le epi- e ipospadie e le atresie vaginali.

L'esame radiografico evidenzia in particolar modo i raccorciamenti delle ossa lunghe degli arti: il radio, l'ulna, la tibia presentano alterazioni delle epifisi e della cartilagine di accrescimento. Frequente la lussazione della testa del radio, che si presenta appiattito e slargato nella parte distale. L'ulna, accorciata, è generalmente ipoplasica all'epifisi distale, voluminosa in quella superiore.

Caratteristiche le alterazioni tibiali; il terzo prossimale appare come scavato e l'epifisi, notevolmente ipoplasica, tende a medializzarsi. Si riscontra anche infossamento delle superfici pre- e retrospinosa. La gola intercondiloidea femorale è appena accennata.

La polidattilia in un condrodisplasico con accorciamento degli arti specie distalmente, con alterazioni di unghie e denti, indirizza in modo preciso verso il riconoscimento di tale affezione.

La prognosi varia in funzione delle alterazioni cardiache, che possono portare al decesso nei primissimi giorni di vita. Quando i pazienti giungono all'età adulta, riescono generalmente a svolgere le normali attività della vita quotidiana.

La terapia è essenzialmente chirurgica, volta a correggere le deformità.

Displasia toracica asfissiante

Sin.: malattia di Jeune; osteocondropatia embrionaria politopa con insufficienza respiratoria.

È malattia caratterizzata dall'associazione di lesioni multiple a tipo condro-osteodisplasico con anomalia morfologica e funzionale della gabbia toracica, causa della rapida morte della maggior parte dei pazienti.

Fig. 4. Displasia condro-ectodermica (Ellis-Van Creveld). Aspetto clinico di un piccolo paziente; deficienza staturale di tipo prevalentemente mesomelico; platispondilia e polisindattilia dei piedi, che appaiono tozzi. Evidente la notevole sproporzione tra gli arti e il tronco. (*Osservazione Maroteaux*).

Digitized by Google

Fig. 5. Displasia toracica asfissiante. Aspetto radiografico di una neonata: grave ipoplasia del torace; le costole nella loro porzione posteriore hanno un decorso orizzontale allargandosi anteriormente a paletta. (*Osservazione Belloni-Polito*).

Si conoscono circa 20 casi, di cui molti familiari. È affezione ereditaria, di frequentissimo riscontro in fratelli.

Clinicamente è caratteristico, alla nascita, un torace abnormemente stretto, cilindrico, del tutto immobile; la respirazione toracica manca completamente ed è sostituita da una respirazione diaframmatica. Si notano: rosario costale simile al rosario rachitico, accorciamento degli arti, ipoplasia muscolare del cingolo scapolomerale e pettorale: il paziente appare cianotico. Le condizioni generali decadono rapidamente dopo la nascita e portano a morte il bambino nei primi mesi di vita.

Gli esami radiografici evidenziano significativi reperti a carico della regione toracica (fig. 5).

Le coste sono corte e ad andamento orizzontale nel tratto posteriore. Esiste svasatura a campana alla base. Le clavicole ricordano l'immagine del manubrio da bicicletta. Le metafisi sono tozze e allargate, le diafisi raccorciate e rigonfie.

La prognosi varia in funzione dello stato respiratorio del bimbo. La morte, che generalmente interviene entro i primi mesi di vita, può eventualmente essere ritardata di qualche anno nei casi meno gravi.

Nanismo diastrofico

È un'affezione congenita rilevabile alla nascita, caratterizzata da nanismo micromelico, scoliosi, piedi e mani torti, rigidità delle articolazioni con frequenti malformazioni del palato e del padiglione auricolare. Interessa indifferentemente maschi e femmine. Sembra trattarsi di affezione genotipica a trasmissione autosomica recessiva oppure quale carattere dominante comparso ex-novo per mutazione. La mappa cromosomica è normale.

L'esame clinico è essenziale per una diagnosi. Il neonato è nano, con arti raccorciati e tozzi ed estremità torte. Il primo dito della mano si inserisce abnormemente in senso prossimale e presenta una esagerata articolarità alla metacarpofalangea in contrasto con la rigidità del 2°-3° e 4° dito. La normale mobilità del 5° permette una presa ad anello.

I piedi sono per lo più torti, nella forma equina, vara, addotta. Il rachide, in asse alla nascita, subisce una deviazione scoliotica ingravescente a partire dal 12° mese di vita (fig. 6).

Le rigidità articolari si aggravano e col passare del tempo si può giungere a sublussazioni o lussazioni articolari.

L'esame radiografico evidenzia come elemento dominante la micromelia simile all'acondroplasia; il nanismo diastrofico si differenzia però per il ritardo di comparsa dei nuclei di ossificazione, che appaiono per altro irregolari e allargati.

Caratteristiche sono ancora la sublussazione del capitello radiale e la precoce scomparsa per riassorbimento della epifisi femorale prossimale.

La diagnosi è facile nei casi conclamati; da differenziarsi dall'artrogriposi e dall'acondroplasia nei casi dubbi.

Il giudizio prognostico è buono *quoad vitam* purché sia superato il periodo neonatale.

Displasia spondiloepifisaria congenita

Isolata nel 1966 da Spranger e Wiedeman e inquadrata fra le forme con platispondilia e alterazione delle epifisi prossimali, quest'affezione generalmente si trasmette secondo il modulo dominante.

Clinicamente la deformità è rilevabile alla nascita; il neonato è nano per brevità del tronco, iperlordotico nel tratto lombare, con sterno proiettato verso l'avanti.

Con l'accrescimento la sproporzione fra busto e arti si fa più evidente; si associa frequentemente cifosi dorsale complicata da scoliosi di vario grado.

Le estremità appaiono appena raccorciate, con mani e piedi di aspetto normale. Coesiste limitazione articolare delle spalle e delle anche (fig. 7).

Al di fuori del sistema osteoarticolare malformazioni e difetti congeniti si hanno a carico dell'occhio, per miopia com-

Fig. 6. Nanismo diastrofico. Quadro clinico di una paziente di anni 5. Gli arti, in particolare i superiori, appaiono notevolmente accorciati. I gomiti sono atteggiati in flessione, le ginocchia valghe; i piedi sono atteggiati in equinovarismo-adduzione. (*Osservazione Lenzi*).

Digitized by Google

Fig. 7. Dislasia spondilo - epifisaria congenita. Aspetto clinico di un paziente di anni 4. Il capo è grosso rispetto al corpo; il torace cilindrico, il tronco corto. Atteggiamento in flessione dei gomiti. Gli arti superiori e inferiori appaiono un po' accorciati, le mani e i piedi sono di aspetto normale. (*Osservazione Spranger*).

plicata da distacco retinico, spesso causa di cecità bilaterale, cataratta congenita, buftalmo e altre malformazioni meno gravi.

È presente ipoacusia.

Si possono ancora associare subnormalità intellettiva e palato bifido.

Radiograficamente le lesioni più caratteristiche e gravi sono a carico della colonna vertebrale e delle anche.

I corpi vertebrali appaiono appiattiti, ovoidali, in modo irregolare e anarchico rispetto a forme consimili. Gli esami radiografici del bacino evidenziano tetti cotiloidei orizzontali con acetaboli fondi e squadrati. Il nucleo della testa compare in ritardo o non compare del tutto.

La diagnosi differenziale va posta con la malattia di Morquio, con la displasia epifisaria tarda, con l'acondroplasia, con il nanismo diastrofico e metatropico e con la displasia epifisaria puntata.

Nanismo mesomelico

È un'affezione congenita in cui il difetto staturale e morfologico colpisce il segmento intermedio degli arti: avambracci e gambe.

Si conoscono due varietà di tale forma, definite come tipo Nievergelt e tipo Langer.

1. *Nanismo mesomelico tipo Nievergelt.* – Affezione rara che si trasmette come un carattere dominante, caratterizzata dall'associazione di numerose malformazioni.

Clinicamente si notano lussazioni e sublussazioni delle estremità radiale e ulnare con assenza della pronosupinazione; valgismo del ginocchio con aspetto cilindrico della gamba; piede equino, varo. L'esame radiografico evidenzia sinostosi radiocubitali con sublussazioni e lussazioni del capitello radiale e dell'ulna. Le tibie appaiono corte, tozze, di aspetto romboideo; il perone è incurvato, angolato al 3° medio (fig. 8, *A*, *B*, *C*).

La terapia è chirurgica: correzione delle deformità.

2. *Nanismo mesomelico tipo Langer.* – Le alterazioni interessano in particolar modo l'ulna, la mandibola, il perone. È una forma ereditaria che si trasmette secondo il modulo autosomico recessivo.

Sin dalla nascita questi pazienti presentano un difetto staturale per brevità delle gambe.

Le mani sono deviate ulnarmente; la mandibola è ipoplasica; il quoziente intellettivo è nei limiti della norma.

L'esame radiografico dell'arto superiore mostra l'omero corto e tozzo ed i segmenti dell'avambraccio appaiono ancor più corti; il radio è incurvato, l'ulna ipoplasica nel suo terzo distale. Il collo femorale appare grosso, la diafisi corta, tozza, le epifisi allargate.

La tibia appare notevolmente accorciata, il perone ipoplasico nel suo 3° prossimale, il malleolo esterno assente.

La mandibola presenta ipoplasia marcata, che si evidenzia soprattutto a carico dei condili.

La diagnosi differenziale si pone con la discondrosteosi, con la sindrome di Ellis-Van Creveld, con l'acondroplasia.

Displasia cleidocranica

La malattia è trattata sotto l'esponente CLEIDOCRANICA DISOSTOSI.

Condrodisplasia metafisaria tipo Jansen

Sin.: disostosi metafisaria ereditaria.

È una rara affezione ossea caratterizzata da nanismo e da alterazioni delle ossa lunghe con disturbi dell'accrescimento delle stesse. Dal punto di vista genetico non è del tutto certa la modalità di trasmissione; probabilmente essa avviene con modalità dominante.

Le lesioni metafisarie sono simmetriche, con prevalente localizzazione rizomelica, e interessano le metafisi delle epifisi fertili.

Le anche sono flesse, con varismo cervicocefalico; le ginocchia flesse, valghe con frequente lussazione esterna della rotula. Presente in questi pazienti un certo grado di scoliosi (fig. 9). In alcuni pazienti è stato evidenziato un ritardo mentale.

L'esame radiografico mostra il caratteristico rigonfiamento a coppa delle metafisi delle ossa lunghe; le ali iliache sono ipoplasiche, gli acetaboli svasati e sclerotici.

Dal punto di vista patogenetico è stata avanzata l'ipotesi che questa affezione sia da attribuire ad un disturbo della formazione dello stato ipertrofico della cartilagine

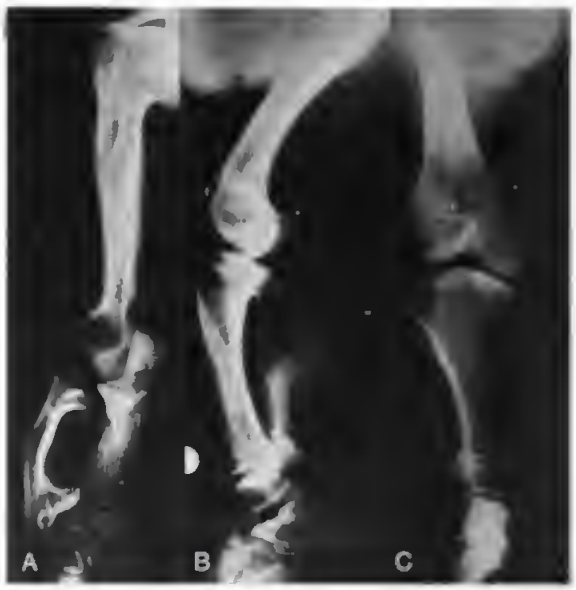


Fig. 8. Nanismo mesomelico tipo Langer. *A*) Radiografia dell'arto superiore; accorciamento e deformità delle ossa dell'avambraccio. *B* e *C*) Arto inferiore destro nelle due proiezioni. Notevole accorciamento della tibia ed aplasia della porzione superiore del perone. (*Osservazione Maroteaux*).

Digitized by Google

Fig. 9. Condrodisplasia metafisaria tipo Jansen. Aspetto clinico di un paziente di 13 anni. Evidente l'accentuazione della lordosi lombare e l'accorciamento rizomelico degli arti, soprattutto dei superiori. Le anche sono flesse, le ginocchia valghe, i piedi piatti. (*Osservazione Silva*).

per un'alterazione in difetto degli enzimi del ciclo glicolitico, nel momento in cui le cellule cartilaginee passano allo stadio di cellule ipertrofiche.

La diagnosi di condrodisplasia metafisaria si pone senza alcun dubbio mediante l'analisi accurata dei dati clinici e soprattutto radiografici.

Caratteristica di questa c.-o. g. è la riparazione spontanea delle lesioni metafisarie nel corso dell'accrescimento, sì che in questi pazienti il problema terapeutico si pone raramente.

Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid

Sin.: disostosi metafisaria tipo Schmid.

È un'affezione scheletrica le cui lesioni metafisarie presentano caratteristiche di minor gravità rispetto alla forma di Jansen. La malattia si trasmette in maniera dominante.

Clinicamente questi pazienti presentano un ritardo dell'età staturale e accentuato varismo delle ginocchia (fig. 10).

Radiograficamente le diafisi appaiono spesse, raccorciate, le lesioni si riscontrano alle metafisi prossimali dell'omero e del femore con caratteristiche immagini di dentellatura di aspetto sclerotico nelle aree di calcificazione in vicinanza della diafisi.

Tutti gli esami ematochimici sono nei limiti della norma.

La diagnosi di questa c.-o. g. non è facile: solo lo studio dei radiogrammi e la possibilità di osservare il paziente durante le fasi dell'accrescimento facilitano il riconoscimento di questa forma.

Dopo la pubertà può residuare una *coxa vara*, che comunque non limita la normale attività del paziente.

Condrodisplasia metafisaria tipo McKusick

Sin.: disostosi metafisaria con modificazioni dei capelli; *cartilage hair hypoplasia.*

È una c.-o. g. caratterizzata da nanismo di tipo acondroplasico, capigliatura rada, assenza di ciglia o sopracciglia e lesioni dello scheletro sovrapponibili alle c.-o. g. metafisarie.

Fu evidenziata da McKusick nei discendenti della popolazione Amish. È una malattia autosomica recessiva e sembra preferire i maschi.

Caratteristico è l'aspetto clinico: nanismo micromelico cui contrasta il normale sviluppo del cranio (fig. 11).

Le ciglia e le sopracciglia sono assenti o scarsamente sviluppate; i capelli radi, fini. Si evidenzia, all'esame clinico, una particolare lassità capsulo-legamentosa soprattutto delle mani e dei piedi con impossibilità della completa estensione dei gomiti.

Dal punto di vista radiografico le alterazioni metafisarie sono sovrapponibili a quelle che si osservano nella c.-o. g. di Schmid: unica differenza l'aspetto del collo femorale, che appare valgo e tozzo.

Gli esami di laboratorio sono nei limiti della norma.

Le alterazioni del capillizio associate alle lesioni scheletriche indirizzano verso la diagnosi.

Questi pazienti svolgono normalmente le attività della vita quotidiana, per cui non si pongono problemi di terapia.

Displasia spondilometafisaria tipo Kozlowski

È un'affezione con alterazioni localizzate prevalentemente ai corpi vertebrali e alle ossa lunghe e della quale non si conosce la modalità di trasmissione.

Viene generalmente riscontrata fra il 2° e il 4° anno di vita per il ritardo staturale, cui si accompagna spesso varismo delle ginocchia o un difetto della deambulazione o deformità rachidea.

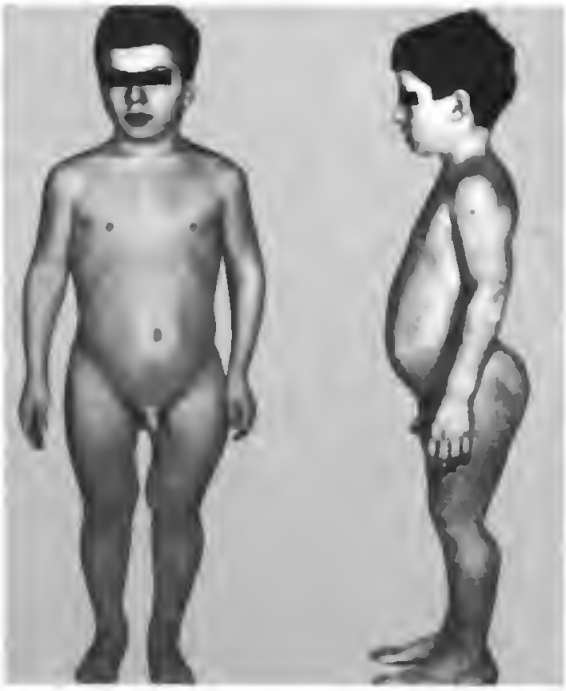


Fig. 10. Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: aspetto clinico. Iperlordosi lombare, addome sporgente ed accorciamento rizomelico degli arti. (*Osservazione Maroteaux*).

Digitized by Google

Fig. 11. Condrodisplasia metafisaria tipo McKusick. Aspetto clinico di una piccola paziente: arti inferiori accorciati con allargamento delle regioni metafisarie. Al nanismo micromelico fa contrasto un normale sviluppo scheletrico del capo. Le metafisi di tutti i segmenti scheletrici appaiono ingrossate. (*Osservazione Maroteaux*).

Obiettivamente si apprezza inoltre il collo infossato nel tronco con aumento della sporgenza dello sterno, un lieve atteggiamento cifoscoliotico (fig. 12), una limitazione delle grandi articolazioni e mani piccole e tozze.

L'esame radiografico permette di inquadrare la malattia.

Il bacino ridotto in altezza nelle porzioni iliache presenta cotili pressoché orizzontalizzati e l'incisura ischiatica quasi chiusa ad angolo acuto.

Le teste femorali sono iposviluppate con contorni irregolari e il nucleo epifisario spesso appare bipartito da una linea di ipertrasparenza in corrispondenza della cartilagine di accrescimento. Il collo femorale è corto mentre la metafisi è larga, con contorni irregolari.

I corpi vertebrali appaiono allargati, con aumento del diametro trasversale ma senza diminuzione dell'altezza (fig. 12, *in basso*). Caratteristica la presenza sul corpo vertebrale di linguette anteriori che ricordano la malattia di Mnrquio.

Le ossa della mano sono corte e massicce. Caratteristico di questa sindrome è anche un ritardo dello sviluppo delle ossa del carpo e del tarso.

Gli esami di laboratorio sono normali.

La prognosi è favorevole, la terapia si avvale dei presidi ortopedici per prevenire deformità rachidee e di interventi chirurgici per la correzione delle deformità delle grosse articolazioni.

Displasie poliepifisarie

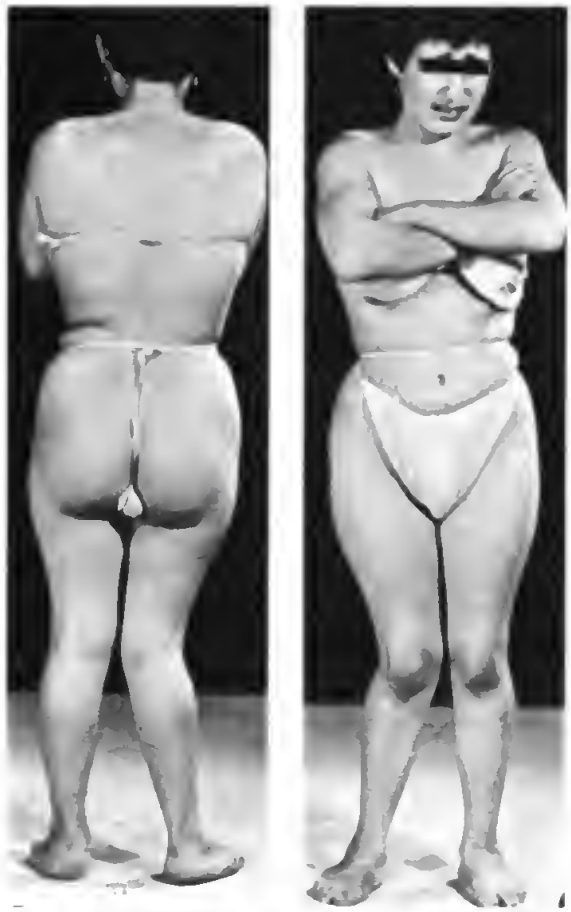
1. *Displasia poliepifisaria*. – *Sin.*: osteocondrodistrofia dell'accrescimento; malattia di Müller-Ribbing; displasia epifisaria multipla; osteocondrodistrofia poliepifisaria; poliosteocondrite.

È un'affezione scheletrica caratterizzata da alterazioni condro-osteodisplasiche a prevalente localizzazione alle epifisi delle ossa lunghe e delle ossa della mano.

Si trasmette generalmente in maniera dominante; in

Fig. 12. Displasia spondilometafisaria tipo Kozlowski. *In alto*: aspetto clinico di un paziente di anni 12; tronco lievemente corto, ginocchia valghe, piedi piatto-valghi. *In basso*: radiografie dello stesso caso. Platispondilia del rachide dorso-lombare con aspetto a linguetta delle ultime vertebre dorsali. Cifosi del dorso. (*Osservazione I.O.R.*).

Digitized by Google



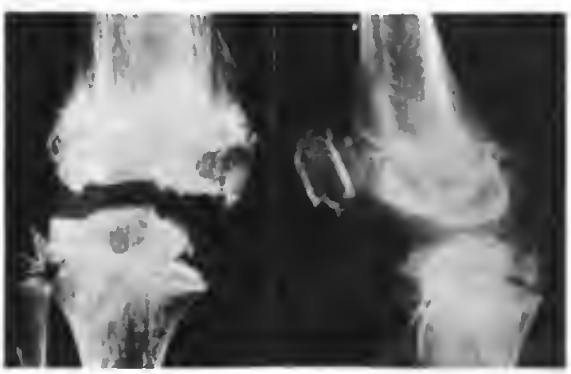


Fig. 13. Displasia poliepifisaria. *In alto*: aspetto clinico di una paziente di anni 16. L'insufficienza staturale è soprattutto a carico degli arti. Le ginocchia sono valghe, i piedi tozzi. *Al centro*: quadro radiografico dello stesso caso: le epifisi prossimali femorali appaiono iposviluppate, appiattite con contorni irregolari. *In basso*: l'epifisi femorale distale del femore appare deformata ed assume una forma ad incastro; l'epifisi prossimale della tibia presenta la caratteristica frammentazione esterna. (*Osservazione I.O.R.*).

alcuni casi è stata descritta la trasmissione per via autosomica recessiva.

Questa affezione scheletrica generalmente si evidenzia fra i 5 e i 10 anni per le gravi alterazioni articolari degli arti inferiori che condizionano un'andatura pseudoanserina accompagnata da dolori e limitazioni articolari che si attenuano sino a scomparire con lo sviluppo scheletrico. L'esame obiettivo evidenzia pure una diminuzione staturale con arti raccorciati e tozzi, una deformità in varo o in valgo delle ginocchia (fig. 13, *in alto*), una limitazione di tutte le grandi articolazioni e, col passare degli anni, gravi quadri artrosici.

L'esame radiografico mostra gravi deformità epifisarie caratterizzate da irregolarità delle epifisi con nuclei piccoli, non omogenei, schiacciati o frammentati (fig. 13, *in basso*).

Le epifisi femorali superiori hanno caratteristiche lesioni che possono essere rapportate a quelle dell'osteocondrosi e spesso sono così gravi da distruggere completamente le teste femorali (fig. 13, *al centro*).

Dopo la pubertà tutta la sintomatologia si attenua o tende quasi a scomparire. Permane il deficit staturale.

Le gravi deformità assiali degli arti e le alterazioni artrosiche possono richiedere soluzioni chirurgiche.

2. *Displasia poliepifisaria a prevalente interessamento rachideo.* – È una variante della displasia poliepifisaria

Fig. 14. Brachiolmia. Aspetto clinico di una paziente di anni 14: la marcata brevità del tronco rende manifesta l'insufficienza staturale. (*Osservazione I.O.R.*).

Digitized by Google

Fig. 15. Pseudomalattia di Morquio (tipo I). Platispondilia; lieve ipoplasia della parte anteriore della L.II. I piatti epifisari presentano irregolarità dei contorni. In alcune vertebre si notano immagini linguiformi.

con localizzazioni prevalenti al rachide e in corrispondenza delle epifisi prossimali del femore e dell'omero, mentre le mani e i piedi sono indenni. La malattia si trasmette in maniera dominante, ma è possibile anche la trasmissione in forma autosomica recessiva.

Clinicamente si ha una modesta riduzione dell'età staturale con tronco accorciato e aumentato nel diametro anteroposteriore. Sempre presente un marcato varismo delle ginocchia, con deambulazione di tipo anserino e limitazione delle scapolo-omerali per le alterazioni a carico delle epifisi prossimali femorali e omerali.

Radiograficamente, a carico della epifisi femorale, si riscontra netta ipoplasia dei nuclei con collo femorale valgo; i cotili sono svasati. A carico del rachide, soprattutto nel tratto dorsale e lombare, si riscontrano piatti cartilaginei vertebrali molto irregolari nei loro contorni con presenza di ernie intraspongiose. Non infrequente è il riscontro di deformità a cuneo del corpo delle vertebre al passaggio dorso-lombare.

La prognosi *quoad vitam* è buona.

3. *Brachiolmia.* – È una plastispondilia con notevole accorciamento del tronco per il grave interessamento rachideo; si trasmette in maniera autosomica recessiva.

Il tronco appare molto corto, condizionando la statura, con deformità del rachide che consistono in iperlordosi lombare, scoliosi e cifoscoliosi dorsale. Gli arti sono tozzi ma senza alterazioni articolari (fig. 14).

I corpi vertebrali si presentano, radiograficamente, appiattiti con aumento del diametro trasverso; sempre presente una scoliosi o cifoscoliosi dorsale, in proiezione laterale; i corpi vertebrali hanno forma di lente convessa. Le epifisi delle ossa lunghe non sono per solito interessate salvo le epifisi femorali, talvolta gravemente compromesse.

Gli esami ematochimici negativi e il quadro radiografico meno grave distinguono questa forma dal Morquio.

La prognosi è legata alla gravità delle lesioni rachidee; la terapia è volta a prevenire l'aggravarsi della cifoscoliosi.

4. *Pseudomalattia di Morquio tipo I.* – Malattia rientrante nella famiglia delle plastispondilie, simile alla malattia di Morquio, dalla quale si differenzia per ragioni di ordine anamnestico, clinico, radiografico e biochimico.

Sembra si trasmetta in maniera autosomica.

Si evidenzia solitamente fra i 2 e i 5 anni con raccorciamento del tronco, deformità toraciche, valgismo dei gomiti e delle ginocchia, limitazione funzionale delle articolazioni scapolo-omerali e delle anche. Il quoziente intellettivo è per solito normale.

Caratteristico è il quadro radiografico della colonna con appiattimento generalizzato dei corpi vertebrali e aumento di ampiezza degli spazi intersomatici. La parte posteriore dei corpi vertebrali è più alta di quella anteriore e i margini superiori e inferiori sono arrotondati con aspetto definito « a dorso d'asino » mentre la parte anteriore si assottiglia a linguetta come nel Morquio (fig. 15). Le epifisi delle ossa lunghe presentano grossolane alterazioni, le ali iliache tozze e massicce non presentano tuttavia le caratteristiche lesioni del Morquio.

L'assenza delle alterazioni oculari e dell'udito e lo studio dei mucopolisaccaridi differenziano questa forma dalla ma-

Fig. 16. Pseudomalattia di Morquio (tipo II). Aspetto clinico. Evidente la brevità del tronco e la deformità in valgismo delle ginocchia. (*Osservazione I.O.R.*).

Digitized by Google

Fig. 17. Displasia epifisometafisaria senza interessamento rachideo. Aspetto clinico di un paziente di anni 12. Presenza di nanismo micromelico con varismo del ginocchio destro e valgismo di quello sinistro. (*Osservazione I.O.R.*).

lattia di Morquio. La prognosi benigna *quoad vitam*, al contrario del Morquio, ma sfavorevole per le gravi deformità, dirige verso una terapia volta alla prevenzione e correzione di queste ultime.

5. *Pseudomalattia di Morquio tipo II.* – Questa forma che si trasmette in maniera autosomica recessiva è inquadrata nella famiglia delle plastispondilie, differendo dalla forma precedente per il quadro delle alterazioni rachidee.

È caratterizzata da grave nanismo con tronco breve e tozzo e sterno pronunciato (fig. 16). Ginocchia e cubiti valghi sono di frequente riscontro, come pure la limitazione funzionale delle grandi articolazioni.

Radiograficamente costanti le gravi alterazioni epifisarie unite alla ipertrasparenza delle metafisi.

Assolutamente caratteristici si presentano i corpi vertebrali larghi e appiattiti per aumento dei diametri anteroposteriore e trasverso, e con piatti vertebrali ad aspetto laminato, irregolare e ispessito.

Gli esami di laboratorio sono nella norma.

Questa affezione si differenzia dalla pseudo Morquio I per il più grave nanismo dei pazienti e per il peculiare aspetto della colonna; dalla malattia di Morquio per la diversità degli aspetti clinici, radiografici e di laboratorio.

La prognosi è benigna, la terapia è volta a prevenire e a correggere le deformità che si instaurano nell'età adulta.

6. *Displasia epifisometafisaria senza interessamento rachideo.* – È un'affezione caratterizzata da nanismo micromelico e da alterazioni epifisometafisarie delle ossa lunghe; si trasmette in maniera dominante.

Questi pazienti presentano, su un tronco pressoché normale, arti corti e tozzi, mani massicce, iposviluppate, piedi piatti, ginocchia vare e limitazioni articolari a carico delle anche e delle scapolomerali (fig. 17).

La causa del difetto staturale è ovviamente la precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento.

Radiograficamente sono caratteristiche le zone epifisometafisarie delle ossa lunghe: ad epifisi irregolari, frammentate, addensate corrispondono metafisi con fine dentellatura dei margini iuxtaepifisari con aree di ipertrasparenza. Le lesioni epifisarie più marcate si rinvengono a carico delle ossa lunghe del piede e della mano. Nessuna alterazione a carico del rachide.

Questa forma, che tante analogie presenta con la displasia poliepifisaria, se ne differenzia per il marcato nanismo micromelico e per le caratteristiche lesioni metafisarie.

7. *Displasia epifisometafisaria con interessamento rachideo.* – È una forma che per la molteplicità e variabilità delle lesioni epifisarie, metafisarie e rachidee è di difficile inquadramento nosologico e che probabilmente si trasmette in maniera autosomica recessiva.

Il quadro clinico è dominato da un grave nanismo micromelico con importanti alterazioni degli arti, cubito varo, ginocchio varo o valgo, piede piatto bilaterale, deambulazione difficoltosa (fig. 18).

In quasi tutti i casi sono presenti alterazioni del rachide (fig. 18) con scoliosi o cifoscoliosi. Sempre presente, inoltre,

Fig. 18. Displasia epifisometafisaria con interessamento rachideo. *A sinistra*: aspetto clinico di un paziente di anni 9. È evidente il nanismo per interessamento del tronco e degli arti. Valgismo dei gomiti, delle ginocchia e dei piedi. *A destra*: radiografia dello stesso caso. A carico del rachide si evidenzia come i corpi vertebrali siano ridotti in altezza, con aspetto ovoidale e irregolarità dei piatti cartilaginei.

Digitized by Google

Fig. 19. Sindrome rinotricofalangea. *A sinistra*: aspetto clinico di una paziente di anni 9. Marcate, in questo caso, le alterazioni a carico dei capelli; il naso appare allargato alla sua base. *A destra*: stesso caso. Asimmetria delle dita con deviazioni assiali; accorciato soprattutto il segmento intermedio delle dita.

una limitazione della funzione articolare delle grosse articolazioni, qualche volta dei polsi e delle mani.

Acrodisplasie

Con questo termine si intendono alcune forme condro-osteodisplasiche che si manifestano soprattutto a carico della mano e del piede.

Si distinguono quattro forme:

1. *Sindrome rinotricofalangea* (Giedion). – Si trasmette probabilmente in maniera autosomica recessiva.

Clinicamente il naso appare allargato alla base e ingrossato all'apice con solco sottonasale molto alto e cartilagini molli. I capelli appaiono piuttosto sottili, crescono con lentezza e cadono facilmente. Le dita della mano, accorciate, sono ingrossate e deviate assialmente (fig. 19). La falange intermedia delle ultime quattro dita si presenta breve e deformata.

La statura del paziente è modestamente ridotta.

Il quadro radiografico permette di porre la diagnosi.

Le falangi intermedie della mano appaiono deformate «a cono» con epifisi appuntite e inglobate nella base delle diafisi.

Fig. 20. Acrodisplasia con anomalie facciali. Paziente di anni 10: anomalia della faccia. A carico del volto è evidente in particolare l'infossamento e la brevità del naso e l'introflessione della bocca. Accorciamento delle mani e dei piedi. Il difetto staturale, in questa varietà delle c.-o. g., non è, generalmente, pronunciato. (*Osservazione Maroteaux*).

2. *Forma epifisaria* (Thiemann). – Si manifesta nella tarda infanzia, colpisce preferibilmente i maschi e si trasmette come carattere dominante a forte penetranza.

Clinicamente il quadro è molto modesto; la mano presenta rigonfiamento fusiforme della interfalangea prossimale con lieve limitazione funzionale e dolore modesto dopo prolungato uso. Radiograficamente l'aspetto è caratteristico: sono presenti tutte le modificazioni che si manifestano nell'osteocondrosi a carico dell'epifisi della falange intermedia e in particolar modo alla 2ª falange del 2° e 3° dito nella mano e del 1° dito nel piede.

3. *Forma epifisometafisaria* (Brailsford). – Particolare forma di disostosi che colpisce le ossa lunghe delle mani e dei piedi. Può decorrere asintomatica ed essere scoperta occasionalmente con un esame radiografico. Nelle forme gravi determina grave accorciamento delle estremità (ossa dell'avambraccio e della gamba).

Il quadro radiografico è caratteristico.

Nella falange terminale l'aspetto è quello di due nuclei sovrapposti di cui il basale, più grosso, corrisponde all'epifisi e il distale alla diafisi. Caratteristica, inoltre, la forma a cono a livello delle varie falangi e soprattutto dell'intermedia, per l'aspetto cuneiforme della porzione distale della epifisi, che si invagina dentro la base della falange corrispondente.

4. *Forma con anomalie facciali* (*acrodisostasi di Maroteaux*). – Sindrome della quale non si conosce la modalità di trasmissione e nella quale alle malformazioni delle estremità si associano alterazioni craniofacciali.

L'affezione si rende evidente dopo qualche anno dalla nascita, con un estremo accorciamento delle mani e dei piedi, ritardo psicomotorio e difetto staturale (fig. 20).

Caratteristico è anche l'aspetto del volto, con naso a sella, a cui possono associarsi epicanto e strabismo. L'arcata dentale inferiore è iperplasica e sporgente e il mento è retratto.

Il difetto staturale non è in genere molto pronunciato, non esistono anomalie oculari o viscerali né apparenti alterazioni metaboliche.

L'aspetto radiografico più caratteristico si osserva alle estremità con metacarpi e metatarsi corti e tozzi, con impossibilità di distinguere l'epifisi dalla metafisi. Uguali anomalie si riscontrano alle falangi. Alla colonna le vertebre appaiono piccole con peduncoli corti e spazio interpeduncolare ristretto. Al cranio il massiccio facciale è poco sviluppato, l'angolo mandibolare è abnormemente aperto e ciò spiega la sporgenza dell'arcata dentaria inferiore.

Displasia spondiloepifisaria tardiva

Forma a trasmissione recessiva legata al sesso, si manifesta solo in pazienti maschi e viene trasmessa attraverso le femmine apparentemente sane.

Lo sviluppo del bambino si mantiene normale nei primi anni di vita e solo verso il 10° anno compare rallentamento nell'accrescimento staturale, più evidente a carico del tronco.

Digitized by Google

Il torace appare raccorciato, allargato anteroposteriormente e con sterno protruso. Si associa scomparsa delle curve fisiologiche del rachide. La lunghezza degli arti è al contrario normale e le articolazioni indenni.

Le alterazioni radiografiche più evidenti sono alla colonna: i corpi vertebrali appaiono allargati e appiattiti con margini superiori e inferiori irregolari e ondulati.

Le costole appaiono appiattite, con decorso posteriore rettilineo e obliquità in basso e in fuori. Il bacino appare rimpicciolito, i cotili allargati e a bordi ispessiti, le teste femorali allargate con zone di rarefazione e addensamento.

Nell'età senile possono rendersi necessari interventi chirurgici per il trattamento della coxartrosi, frequente in questi pazienti.

Displasia pseudoacondroplasica

Forma geneticamente a probabile mutazione dominante che, al contrario dell'acondroplasia, non si manifesta alla nascita ma all'inizio della deambulazione ed è rivelata soprattutto dall'andatura di tipo anserino.

Il segno più caratteristico è il notevole difetto staturale dovuto principalmente alla brevità degli arti. Le mani sono corte e tozze, con dita « a salsicciotto » ed aspetto caratteristico di mano « a tridente ». Anche i piedi sono corti e tozzi, la motilità articolare delle spalle e delle anche limitata, le ginocchia vare, la colonna lombare iperlordotica. Normali il cranio e la psiche.

Il quadro radiografico separa nettamente queste forme dall'acondroplasia. Nella colonna si hanno vertebre biconvesse, con presenza di apofisi linguiforme anteriore che ricorda il Morquio. Lo scheletro degli arti appare corto e tozzo, con regioni metafisarie deformate a fungo, a margini irregolari; le epifisi, tardive, sono piccole e spesso frammentate.

La diagnosi differenziale con l'acondroplasia si basa su alcuni dati:

a) cranio e faccia sono normali;

b) la lesione non compare alla nascita ma verso il 2° anno di vita;

c) la taglia del malato è molto più ridotta e le mani più tozze;

d) le gravi alterazioni metaepifisarie non compaiono nell'acondroplasia.

Artro-oftalmopatia ereditaria

Rara forma, descritta da Stickler nel 1960, che si trasmette secondo un modulo autosomico dominante ed è caratterizzata dalla presenza di segni oculari, articolari, vertebrali e alterazioni dell'udito.

Il sintomo più caratteristico è rappresentato da una miopia congenita di alto grado, spesso con astigmatismo di grado elevato, e alterazioni corioretiniche all'esame del *fundus*. Un segno molto grave è dato dal distacco completo di retina che si verifica durante il primo decennio di vita senza alcun precedente traumatico e che porta rapidamente a cecità.

In qualche caso sono presenti gravi e progressivi disturbi uditivi, ai quali si accompagnano una marcata cifosi dorsale con curva scoliotica e un ingrossamento delle articolazioni, che appaiono calde, arrossate, eccessivamente mobili e dolenti.

Radiograficamente, negli stadi iniziali della malattia, le articolazioni colpite presentano ancora una rima ampia con epifisi globalmente ingrossate e non combacianti. Alle anche frequentemente si nota sublussazione. A carico di queste articolazioni, negli stadi successivi della malattia, compaiono rapidamente fatti di tipo degenerativo che evolvono verso gravissime artrosi nella 3°-4° decade di vita. Le vertebre dorsali appaiono appiattite, con limitanti irregolari e spazi intersomatici ristretti.

La diagnosi non presenta problemi. Non esiste terapia per le lesioni oculari, mentre giustificati sono tentativi terapeutici cruenti a carico delle articolazioni.

Discondrosteosi (malattia di Léri-Weill)

È una rara affezione che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, è trasmessa per via autosomica dominante ed è caratterizzata da un difetto staturale di non marcata entità misto ad una deformità caratteristica dei polsi.

I segni clinici, che compaiono verso il 10° anno di età e si completano all'epoca della pubertà, sono: difetto staturale legato in massima parte ad un accorciamento dei segmenti intermedi degli arti e malformazione caratteristica a carico dell'avambraccio, deformato da una curvatura a convessità posteriore ad ampio raggio, e a carico del polso, deformato a dorso di forchetta, con sublussazione posteriore della epifisi ulnare distale.

Il radio è il segmento che risulta radiograficamente più colpito apparendo incurvato sul piano frontale con l'epifisi prossimale appiattita, ipoplasica e talvolta assente, e l'epifisi distale allargata, obliqua dall'esterno all'interno e dal basso in alto. Altrettanto caratteristica la sporgenza posteriore dell'epifisi ulnare distale, che appare sublussata; caratteristica pure la presenza di una formazione tipo sprone alla epifisi prossimale tibiale. Patogeneticamente interessante il rapporto fra questa malattia e la malattia di Madelung: attualmente prevale il concetto che queste forme debbano essere considerate come varietà cliniche della medesima affezione.

Fig. 21. Malattia delle esostosi multiple. *A sinistra*: quadro clinico di un paziente di anni 16 con localizzazioni esostosiche multiple. Evidente è una tuberosità in corrispondenza della epifisi distale dell'omero di sinistra e sulla estremità distale del femore di sinistra. *A destra*: l'esame radiografico mostra esostosi sulla metafisi distale del femore e sulle metafisi prossimali di tibia e perone, bilateralmente.

Digitized by Google

La terapia consiste nella riduzione cruenta della sublussazione ulnare e nella correzione chirurgica della deviazione radiale.

Displasia epifisaria emimelica

Sin.: tarsomegalia; *tarsoepiphyseal aclasis*; displasia epifisaria monomelica.

È una rara c.-o. g. la cui alterazione caratteristica consiste nello sviluppo anomalo della metà interna, o di quella esterna, delle epifisi di un solo arto.

L'affezione si manifesta in età infanto-giovanile e sembra prediligere i maschi; non è stata dimostrata la familiarità di questa malattia.

Il segno clinico più comune è dato dalla comparsa, in un bambino per altro normale, di un ingrossamento progressivo della parte interna o di quella esterna di un ginocchio o di una caviglia. Questa tumefazione di consistenza ossea è indolente e ricoperta da cute normale.

Aumentando il volume si instaurano lentamente delle limitazioni articolari di grado vario e compaiono deviazioni assiali specie a carico del ginocchio e del piede.

Il dolore, tardivo e infrequente, è di solito dovuto alla compressione di un fascio vascolonervoso ad opera delle voluminose masse osteocartilaginee.

Il quadro radiografico, assolutamente caratteristico a causa dell'aspetto morfologico e della distribuzione dell'affezione, offre questi segni peculiari:

a) localizzazione ad un solo arto, in genere inferiore;

b) sede epifisaria con interessamento di una metà o di tutta l'epifisi;

c) aspetto normale della metafisi e assenza di alterazioni in altra parte dello scheletro.

La terapia consiste nella rimozione delle masse neoformate rispettando la cartilagine di accrescimento, e in eventuali osteotomie correttive.

Malattia delle esostosi multiple

Sin.: esostosi cartilaginee multiple congenite; osteodistrofia esostosica; malattia osteogenetica; esostosi multiple ereditarie; malattia osteogenetica di Ombredanne; acalasia diafisaria, etc.

È una malattia ereditaria, conosciuta sin dai tempi più antichi, che colpisce preferibilmente i maschi, compare generalmente all'epoca della pubertà e termina la sua evoluzione alla fine dell'accrescimento. L'ereditarietà di questa malattia si esplica attraverso una trasmissione di tipo dominante.

Clinicamente si rende evidente con la comparsa di tuberosità e di escrescenze in corrispondenza delle regioni metafisarie delle ossa lunghe, che sono le sedi più frequenti.

In particolare appaiono colpite le metafisi distale del femore e prossimale della tibia e quella prossimale dell'omero, ma in teoria ogni segmento osseo che si forma su un modello cartilagineo può esserne colpito (fig. 21).

Questa malattia si accompagna pressoché costantemente ad un ritardo dell'accrescimento e ad un deficit staturale, mentre meno frequenti sono le deviazioni assiali degli arti. Salvo compressioni vascolari o nervose, le esostosi sono asintomatiche. Una seria complicanza è data dalla possibilità di degenerazione sarcomatosa (3-10% dei casi).

Il quadro radiografico, specie quando sono interessate ossa lunghe, è molto caratteristico: a livello di una o più metafisi si notano escrescenze di tessuto spugnoso delimitate da un orletto di compatta (fig. 21). La metafisi stessa appare ingrossata e deformata.

Durante l'accrescimento l'esostosi si sposta verso la diafisi e addirittura può inglobarsi in essa.

L'osso piatto più frequentemente colpito è il bacino e tale localizzazione deve essere seguita molto accuratamente perché le esostosi delle pelvi vanno incontro alla degenerazione sarcomatosa con relativa frequenza. Rara la localizzazione alle vertebre. Il cranio è in genere risparmiato pur essendo la base di origine cartilaginea.

Tutti gli esami di laboratorio sono in genere normali.

Al termine dell'accrescimento, dal punto di vista anatomopatologico, le esostosi si presentano come formazioni ossee ricoperte da un sottile strato cartilagineo e contenenti a volte una cavità midollare comunicante con quella diafisaria. A volte l'esostosi è ricoperta da una borsa (esostosi bursata).

Microscopicamente la cartilagine ialina che ricopre l'apice mostra tutte le zone della cartilagine di accrescimento con lo strato di proliferazione, ipertrofia, degenerazione e calcificazione. Al termine dello sviluppo corporeo essa può scomparire.

Numerose sono le ipotesi patogenetiche avanzate: Virchow sostenne che le cellule cartilaginee del piatto di accrescimento presentano una proliferazione anarchica esplicantesi in senso laterale. Fra gli studiosi che più hanno studiato l'argomento, Lamy e Maroteaux considerano il difetto molto complesso trattandosi di un'anomalia precoce dell'organizzazione ossea che merita più profonde indagini nel periodo embrionale.

La *diagnosi* della malattia, considerate le sue caratteristiche, non presenta grossi problemi; più importante è il quesito di quando si debba sospettare una degenerazione maligna: una esostosi che cresca rapidamente, accompagnata da dolore e con quadro radiografico di addensamento e calcificazioni a «mollica di pane» dell'estremità della esostosi stessa, deve orientarci in questo senso.

La terapia consiste nell'asportazione delle esostosi che producono alterazioni di tipo funzionale o che siano eccessivamente grandi e antiestetiche.

Encondromatosi

La malattia è svolta sotto l'esponente CONDROMATOSI ARTICOLARE.

Encondromatosi con emangioma (sindrome di Maffucci)

Affezione assolutamente rara a trasmissione di tipo autosomico recessivo.

Il quadro clinico compendia la presenza di encondromi multipli con accorciamento di un arto inferiore, più raramente di uno superiore, con tumefazioni sparse che portano allo stabilirsi di notevoli deformità, e la presenza di angiomi, per solito numerosi, in sede subepidermica o sottocutanea. Non vi è nessun rapporto topografico, però, fra angiomi e condromi, talché ad una condromatosi monolaterale può far riscontro un'angiomatosi diffusa a tutto il corpo o viceversa.

Le lesioni scheletriche di questa sindrome, sovrapponibili a quelle della malattia di Ollier, appaiono più di quelle dotate di una spinta evolutiva e sono causa di notevoli deformità. Più elevata pure la frequenza della degenerazione maligna.

Bibliografia

Boni M., Ceciliani L. *et al.*, *Le condro-osteodisplasie genotipiche - Generalità, eziopatogenesi, classificazione, clinica*, in *Reloz. LV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum.*, Napoli, 16-17-18 ott. 1970, Gaggi, Bologna, *bibl.*

MARIO BONI, LUCIANO CECILIANI E LUCIANO LENZI

CONDROSARCOMA: V. SARCOMA.

CONDUCIBILITÀ ELETTRICA

F. *conductibilité électrique*; *conductivité électrique*. - I. *electrical conductivity*. - T. *elektrische Leitfähigkeit*. - S. *conductibilitad eléctrica*.

Mediante il termine di conducibilità elettrica si indica, il più delle volte genericamente, la proprietà che un corpo possiede di lasciarsi attraversare, più o meno facilmente, dalla corrente elettrica. Nel linguaggio fisico esso viene spesso adoperato per designare quella grandezza che, più rigorosamente, indicasi col nome di *conduttività* (V. CORRENTI ELETTRICHE).

Ricordiamo che chiamasi *conduttanza* il rapporto tra

Digitized by Google

l'intensità della corrente (I) che passa attraverso un conduttore e la differenza di potenziale alle sue estremità:

$$C = \frac{I}{E}$$

Esprimendo E in volt (V) e I in ampère (A), la conduttanza risulta espressa in *ohm reciproci* o *mho*.

La *conduttanza specifica* o *conduttività* (γ, o σ, secondo le norme internazionali; più spesso indicata coi simboli x o λ) corrisponde al reciproco della *resistività* (ρ):

$$x = \frac{1}{\rho}$$

L'unità pratica di conduttanza è il *mho*, che è la conduttanza di un corpo attraverso il quale passi 1 A di corrente quando la differenza di potenziale è di 1 V.

Lo studio del fenomeno della c. e. ha fornito, tra l'altro, utilissime informazioni per indagare il comportamento di quelle sostanze che subiscono in soluzione la dissociazione elettrolitica (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI). In tal caso il fenomeno prende più propriamente il nome di *conducibilità elettrolitica*. Data l'enorme importanza biologica delle sostanze che subiscono dissociazione elettrolitica, le misurazioni di c. e. (*conduttometria*) presentano particolare interesse e utili applicazioni nel campo della chimica e della chimicafisica biologica.

Ricordiamo che il passaggio della corrente elettrica attraverso la soluzione di un elettrolita (conduttore di II specie) è dovuto alla migrazione delle particelle provviste di carica elettrica (*ioni*) verso i punti ove siasi creata una differenza di potenziale (*elettrodi*); e precisamente: degli *anioni* (aventi carica negativa) verso l'elettrodo positivo (*anodo*) e dei *cationi* (a carica positiva) verso l'elettrodo negativo (*catodo*).

Entro amplissimi limiti risulta verificata, anche per i conduttori elettrolitici, la *legge di Ohm*. Analogamente ai metalli, si ha che un cilindro riempito di una soluzione elettrolitica lungo l cm e di sezione S cm² possiede una resistenza, R, espressa in *ohm* (Ω):

$$R = \rho \frac{l}{S} = \frac{1}{\gamma} \frac{l}{S}$$

ρ, [Ω cm], è la resistività dell'elettrolita considerato; $\gamma = \frac{1}{\rho}$ [Ω^{-1} cm^{-1}], ne è la conduttività.

Risulta utile, trattandosi di elettroliti, esprimere la c. e. in rapporto alla nozione di grammomolecola, cioè come *conducibilità equivalente* (Kohlrausch).

Questa grandezza, Λ_v, corrisponde alla conducibilità che verrebbe osservata se *1 grammo equivalente* del soluto fosse sciolto in una determinata concentrazione e racchiuso tra due elettrodi, di superficie conveniente, distanti tra loro 1 cm. L'indice v esprime il volume, in cm³, in cui trovasi disciolto 1 equivalente della sostanza.

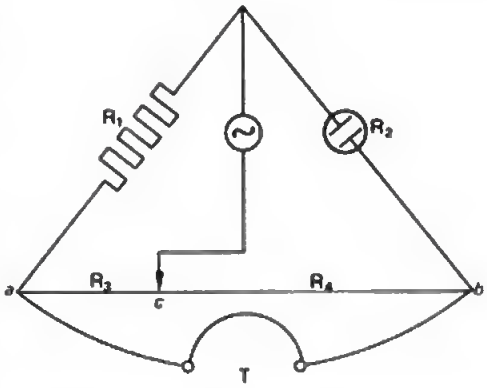


Fig. 1. Ponte di Kohlrausch (per spiegazione v. testo).

Analogamente si può esprimere la c. e. in termini di *conducibilità molecolare* (o *molare*), μ, che è la conducibilità che la soluzione presenterebbe se, in condizioni simili, tra i due elettrodi risultasse racchiusa *1 grammomolecola*.

Il rapporto tra conducibilità specifica γ, conducibilità equivalente Λ e conducibilità molare μ, risulta essere:

$$\mu = \gamma V_m$$
$$\Lambda = \gamma V_e$$

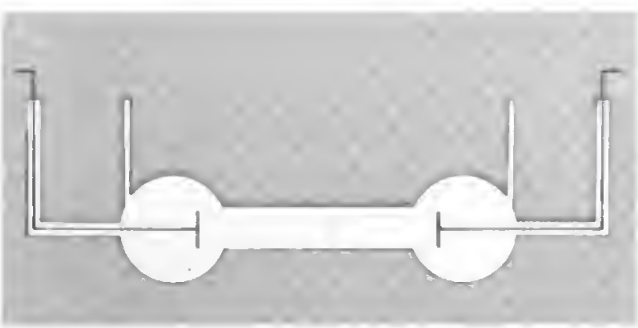
qualora si indichi con V_m il volume di soluzione, in cm³, che contiene 1 grammomolecola del soluto, e con V_e quello che contiene 1 equivalente della stessa.

Indicando con c la concentrazione della soluzione in grammo-equivalenti per litro si ha:

$$V_e = \frac{1000}{c}; \text{ ossia } \Lambda = \gamma \frac{1000}{c}$$

La conducibilità equivalente viene espressa così in Ω^{-1} cm²/equivalente.

Va tenuto presente che la *conducibilità specifica* (γ) delle soluzioni (sufficientemente diluite) cresce col crescere della temperatura, e diminuisce con l'aumentare della diluizione. La *conducibilità equivalente* (Λ) ha un comportamento analogo rispetto alla temperatura, ma diverso rispetto alla diluizione, col crescere della quale aumenta. Tale incremento, però, va progressivamente attenuandosi, e tende a un limite a diluizione infinita (Λ_∞). Il valore di Λ_∞ è diverso per i differenti elettroliti. Arrhenius interpretò l'andamento della conducibilità equivalente



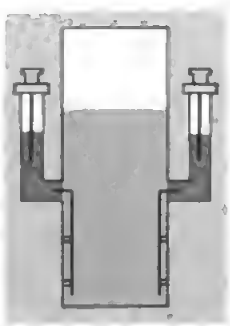


Fig. 2. *A sinistra*: cella di misura di conducibilità elettrolitica (di Jones). *A destra*: cella per analisi conduttometrica.

Digitized by Google

ammettendo che la frazione degli ioni liberi aumentasse col diminuire della concentrazione.

La misurazione della c. e. di una soluzione può eseguirsi secondo diversi metodi. Di questi uno dei più semplici ed esatti, e dei più comunemente impiegati, è quello basato sulla determinazione della resistenza della soluzione in esame, mediante l'impiego di un ponte di Wheatstone secondo il dispositivo di Kohlrausch. In questo, a differenza del dispositivo in uso per la misura della resistenza dei conduttori metallici, anzichè da una corrente continua, che negli elettroliti provocherebbe la polarizzazione degli elettrodi, il ponte è alimentato da una corrente alternata di conveniente frequenza.

Nello schema riportato in fig. 1 è rappresentato un *ponte di Kohlrausch*.

R_1 è una resistenza nota e variabile; R_2 indica la resistenza sconosciuta della soluzione elettrolitica in esame compresa, entro apposito recipiente, tra due elettrodi; *ab* è un filo calibrato (di platino, di manganina o di altra lega ad elevata resistenza); c è un contatto scorrevole; T un ricevitore telefonico, destinato a funzionare da strumento di zero. Quando, spostando *c* lungo *ab*, si trova il punto in cui, rimanendo fermo *c*, il telefono tace, o produce il suono di minima intensità (azzeramento), sussiste la seguente relazione:

$$\frac{R_2}{R_1} = \frac{bc}{ac}; \text{ ossia } R_2 = \frac{bc}{ac} R_1$$

Se il filo *ab* è uniformemente calibrato (comunemente ha la lunghezza di 1 m, ed è teso su un regolo suddiviso in 1000 mm) il valore di $\frac{bc}{ac}$ si calcola facilmente dividendo la lunghezza dell'uno per quella dell'altro tratto.

Nei manuali di chimicafisica tecnica si trovano i dettagli relativi alla forma e alle dimensioni delle celle di misura (fig. 2) e degli elettrodi; alla platinatura di questi; alla resistenza campione; alla sorgente di corrente alternata, etc. Numerose modificazioni sono state apportate al dispositivo schematicamente illustrato; tali, per es.: l'introduzione nel circuito, in parallelo con la resistenza campione, di un condensatore di capacità press'a poco uguale a quello che viene ad essere costituito dagli elettrodi della cella di resistenza; la sostituzione del generatore di corrente che, primitivamente, era rappresentato da un induttore a slitta, con più adatte sorgenti di corrente alternata; la sostituzione al telefono di sensibili ed esatti strumenti di zero per tale tipo di corrente, etc.

Nelle misurazioni di conducibilità è necessario tarare la cella di resistenza determinando la cosiddetta *costante della cella*, C. A tale fine si esegue, previamente, nella cella, la misurazione della resistenza *R* di una soluzione di conduttività γ nota (generalmente KCl $N/10$, o $N/100$), ad una determinata temperatura. Si avrà allora:

$$C = R\,\gamma$$

Per calcolare la conduttività della soluzione in esame dovrà dividersi la costante della cella per la resistenza misurata con tale soluzione:

$$\text{conduttività soluzione in esame} = \frac{\text{costante della cella}}{\text{resistenza soluzione in esame}}$$

Bibliografia

Bull H. R., *Physical Biochemistry*, 1948, Wiley, New York.
Eggert J., *Trattato di chimico-fisica ed elettrochimica*, 1945, Hoepli, Milano.
Harned H. S., Owen B. B., *The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions*, 1950, 2 ed., Reinholds, New York.
Quagliariello G., in Bottazzi F., *Trattato di fisiologia*, I, 1937, Vallardi, Milano.
Wilson C. L., Wilson D. W., Strouts C. R., *Comprehensive Analitycal Chemistry*, II/A, 1964, Elsevier, Amsterdam.

SERGIO CERQUIGLINI

CONDUZIONE NERVOSA: v. NERVO.

CONESSINA

F. *conessine*. - I. *conessine*. - T. *Conessin*. - S. *conesina*; *wrightina*.

Alcaloide contenuto in *Holarrhena africana*. Esplica azione antagonista nei riguardi dell'acetilcolina e dell'istamina e possiede notevole potere anestetico locale (ca. 2 volte più intenso di quello della cocaina).

L'impiego della conessina è stato riconosciuto di particolare efficacia nel trattamento delle forme acute dell'amebiasi intestinale: si somministra *per os*, come alcaloide puro o sotto forma di estratti di *Holarrhena*. La frequenza e la gravità degli effetti collaterali, soprattutto a carico del sistema nervoso, ne hanno fatto abbandonare l'uso in terapia.

RED.

CONFABULAZIONE

F. *confabulation*. - I. *confabulation*. - T. *Konfabulation*. - S. *confabulación*.

Con significato estensivo, per confabulazione o fabulazione si intende una particolare forma di falsificazione patologica dei ricordi consistenti in narrazioni immaginarie, creazioni fantastiche che vengono accettate dal malato come verità; in senso più restrittivo per c. si intende una creazione fantastica in sostituzione di ricordi perduti (Pick). Il disturbo primitivo risiede in una estrema labilità della memoria di fissazione. Il malato, che dimentica subito ciò che ha percepito un momento prima, non si arrende a questa menomazione del proprio patrimonio mnemonico: inventa. E come ha dimenticato le impressioni del mondo reale, così dimentica con la stessa facilità le creazioni del suo mondo fantastico. Le sue versioni cambiano continuamente senza che egli se ne renda conto. La continua variabilità delle sue narrazioni tradisce la loro natura morbosa.

Le c. sono particolarmente frequenti nella sindrome di Korsakow degli alcolisti (v. ALCOLISMO) e, soprattutto, nella presbiofrenia, particolare forma di demenza senile caratterizzata da un grave disturbo della memoria di fissazione con vivace attività confabulatoria.

La c. differisce da altre falsificazioni patologiche dei ricordi (allucinazioni della memoria, pseudologia fantastica, mitomania) soprattutto perché il ricordo confabulatorio varia continuamente, mentre negli altri casi il racconto viene ripetuto inalterato o tutt'al più arricchito o modificato nei particolari.

MARIO GOZZANO

CONFLITTO PSICHICO

F. *conflit psychique*. - I. *psychical conflict*. - T. *psychischer Konflikt*. - S. *conflicto psíquico*.

Il concetto di *conflitto psichico* [c.] è legato fondamentalmente alla teoria e alla prassi psicoanalitiche. Difatti il *conflitto* viene scoperto da Sigmund Freud, fin dall'inizio delle proprie ricerche sulla psicoanalisi, e rappresenta un elemento fondamentale di ogni condizione nevrotica. Fu nello studiare la nevrosi isterica che Freud si accorse del fatto che nell'ambito della personalità delle persone che egli curava esisteva una tensione tra una parte della personalità e una serie di esperienze sessuali, verificatesi nell'infanzia, e difficili da ricordare, perché rifiutate e contrastate (Freud, 1896). Ben presto Freud formulò la teoria che il c. era l'elemento generatore della nevrosi, in concomitanza con una circostanza: e cioè che esso venisse represso e sostituito con la formazione dei sintomi (Freud, 1899).

Digitized by Google

In tutta l'opera successiva di Freud è riservato un posto di particolare rilievo alla delucidazione degli elementi formativi e costitutivi dei c. La prima formulazione rappresentò il c. come una condizione tensiva di forze psichiche contrapposte e funzionalmente differenziabili in termini di coscienza ed inconscio. Il riferimento genetico venne posto nella condizione infantile ed, esemplarmente, nell'occasione fondamentale dell'impatto della curiosità sessuale dei bambini con la risposta degli adulti. I bambini, difatti, nel ricevere alla loro curiosità sessuale una risposta che fa loro intendere un giudizio valutativo negativo, anche perchè tale risposta è spesso troppo apertamente falsa per potere essere accettata senza sospetto, decidono, per dir così, di fare buon viso a cattiva sorte. Mettono da parte, dimenticano, la loro fantasia o le loro supposizioni sulla sessualità (le loro teorie infantili), ritenendole non buone ai fini di una positiva valutazione degli adulti — le rendono cioè inconsce — e accettano per buone le spiegazioni avute, ammettendo queste nella coscienza. È in questo modo costituito il primo nucleo conflittuale della nevrosi (Freud, 1908). Fu subito evidente, tuttavia, che il c. non può scaturire senza che sia implicata nel gioco della contrapposizione una notevole quota di energia psichica, senza che vi fosse cioè un apporto dinamico. La strutturazione coscienza-inconscio assume valore conflittuale in quanto l'inconscio non intende rimanere tale e la coscienza deve pertanto costantemente adoperarsi per arginarne l'emergenza. Alla base di ciò vi è il fatto che ad una delle polarità del c. (e in seguito si vedrà che talvolta ciò può avvenire ad ambedue le polarità) vi è una pulsione, o un istinto, o un bisogno: una fonte in ogni modo energicamente caricata, e dinamicamente sollecitata alla scarica, alla soddisfazione. Oltre a ciò, appare essenziale considerare che, seppure nell'esemplificazione predetta l'ambiente operò un'azione conflittualizzante, il c. può animarsi solo quando le forze contrapposte siano tutte e due operanti nell'ambito della stessa personalità. Ciò almeno è condizione essenziale perchè il c. divenga patogeno: *che il diniego esteriore — dell'ambiente — si sommi ad un diniego interiore*. È allora possibile definire il c. come la contrapposizione dell'io e dei suoi interessi alla sessualità che lo minaccia (Freud, 1917).

La scoperta del Super-io chiarisce ulteriormente la dinamica del c. Il Super-io rappresenta infatti quell'elemento interiore, cui si è fatto cenno, che in collaborazione con la proibizione esteriore entra in conflitto con le istanze istintuali, sessuali e, aggiungiamo, aggressive represse. Il Super-io, o coscienza morale, è pertanto l'erede della proibizione che fu, nell'infanzia, operata dall'ambiente. La genesi del Super-io, però, introduce una novità di grande momento nella comprensione del c. Il Super-io difatti, che scaturisce dal complesso edipico, in una con le situazioni esterne di proibizione interiorizzate, esprime anche i rapporti libidici con i genitori nell'infanzia, rapporti che erano promossi da energiche spinte pulsionali istintuali. Il Super-io quindi, mentre è rappresentante della proibizione, rappresenta anche il desiderio proibito (Freud, 1923).

È possibile elencare a questo punto le istanze della personalità che in diverse composizioni entrano in conflitto tra loro: l'Io, il Super-io, gli istinti, espressi con il termine Es. A questi va aggiunto il mondo esterno. È necessario inoltre ricordare la costituzione bisessuale di fondo della personalità umana, maschile e femminile, perchè le due parti o tendenze possono entrare in conflitto tra loro (Freud, 1918). Inoltre lo stesso Io può essere costituito da diverse parti, o nuclei o identificazioni, che possono entrare in conflitto tra loro (Freud, 1923). Volendo elencare le possibilità di c. esaminate, ritroviamo: c. tra coscienza ed inconscio, tra virilità e femminilità, tra l'Io e l'Es, tra l'Io e il mondo esterno, tra diverse identificazioni dell'Io, tra l'Es e il Super-io, tra l'istinto libidico e l'aggressività.

Un'ulteriore svolta nella delucidazione del c. si realizza quando Freud rivede l'intera sua conoscenza di questo complesso fenomeno da un nuovo punto di vista. Egli formula, nel 1937, l'ipotesi che non è possibile spiegare la genesi dei c. senza invocare un elemento condizionante specifico della conflittualità della natura umana: egli fa riferimento, nell'indicare questo fatto, all'aggressività (Freud, 1937). L'uomo avrebbe nel corso del proprio sviluppo realizzato il più grande sforzo proprio nella regolazione dell'aggressività, che per questo rappresenta anche il punto più debole dell'intera architettura della personalità. Un eccesso di aggressività libera, e cioè psicologicamente non legata, neutralizzata o sublimata, costituirebbe l'elemento fondante, la fornitura energetica di ogni forma di c. La lotta è tra Eros — istinto di vita — e Thanatos — la distruttività, l'istinto di morte — in una dialettica costante e inarrestabile.

L'ultima formulazione di Freud contiene in sé il senso più preciso di ciò che è c., il dinamismo fondamentale della condizione umana; non più prerogativa della nevrosi, ma situazione fondante che l'uomo deve sapere fronteggiare. Del resto che il c. sia elemento ubiquitario della condizione umana e solo la sua cattiva regolazione generi la condizione nevrotica è chiaro anche per Freud (Freud, 1912). La fondazione della condizione umana su una costante tensione di forze contrastanti è l'acquisizione freudiana non ulteriormente riducibile; né i successivi sviluppi della psicoanalisi l'hanno ridotta, sia che abbiano sviluppato lo studio delle possibilità di regolazione del c. attraverso la regolazione delle energie implicate ai diversi livelli strutturali, quale è il contributo di Hartmann, sia che abbiano insistito e sviluppato l'ultima, più radicale, concezione di Freud sull'antagonismo vita-morte, come avviene nell'opera di Melanie Klein. Quest'ultimo contributo presenta il vantaggio di aderire maggiormente al fondamentale enunciato che il c. non è un problema, nel suo nucleo centrale, legato al diniego o all'appoggio che viene dall'esterno, ma è un problema intrapsichico e fondamentale della personalità dell'uomo. Ogni aiuto esterno ha valore nella misura in cui contribuisce a far maturare nell'uomo una più forte capacità e una più piena responsabilità dinanzi ai propri c.

V. anche: PSICOANALISI.

Bibliografia

Freud S., *Zur Aetiologie der Hysterie*, in *Gesammelte Werke*, I, 1896, p. 425.
Freud S., *Ueber Deckerinnerung*, in *Gesammelte Werke*, I, 1899, p. 531.
Freud S., *Ueber infantile Sexualtheorien*, in *Gesammelte Werke*, VII, 1908, p. 171.
Freud S., *Schlusswort der Onanie-Diskussion*, in *Gesammelte Werke*, VIII, 1912, p. 334.
Freud S., *Vorlesungen zur Einfuehrung in die Psychoanalyse*, in *Gesammelte Werke*, VIII, 1917, p. 3.
Freud S., *Aus der Geschichte einer infantilen Neurose*, in *Gesammelte Werke*, XII, 1918, p. 29.
Freud S., *Das Ich und das Es*, in *Gesammelte Werke*, XIII, 1923, p. 237.
Freud S., *Die endliche und die unendliche Analyse*, in *Gesammelte Werke*, XVI, 1937, p. 59.
Freud S., *Opere*, I, Boringhieri, Torino, p. 329; 431.
Freud S., *Psicoanalisi infantile*, 1968, Boringhieri, Torino.
Freud S., *Lezioni introduttive alla psicoanalisi*, 1952, Astrolabio, Roma.
Freud S., *L'Io e l'Es*, in *Saggi di psicoanalisi*, 1946, OET Edizioni del secolo, Roma.

GIUSEPPE DI CHIARA

Digitized by Google

CONFUSIONE MENTALE

F. *confusion mentale; psichose toxi-infectieuse.* - I. *mental confusion; acute insanity.* - T. *Geistesverwirrung; Amentia.* - S. *confusión mental.*

È uno stato psicopatologico dovuto generalmente ad un disturbo primitivo della coscienza (v.) e consiste in annebbiamento o restringimento della stessa, difficoltà delle percezioni, instabilità dell'attenzione e, nei casi più gravi, falsificazione delle percezioni, incoerenza ideativa, disorientamento temporo-spaziale e onirismo.

La confusione mentale è, di solito, l'espressione di una condizione di sofferenza acuta o subacuta del cervello; si manifesta, soprattutto, negli stati tossici o tossinfettivi, quando l'alterato metabolismo cellulare dei neuroni ne rallenta od ostacola il normale funzionamento, rendendo difficile quella capacità di utilizzare le impressioni che ci giungono dal mondo esterno e i prodotti della nostra attività interiore che costituisce, appunto, la coscienza. Nell'incoscienza, per es. nel coma, ogni contatto col mondo esterno è perduto; ma tra la vigile coscienza della persona normale e l'incoscienza esiste tutta una serie di gradi. Nel sopore che precede il sonno, nella grave stanchezza fisica, in moltissimi stati tossici e infettivi, la coscienza è offuscata: le sensazioni vengono percepite con ritardo e imperfettamente, i ricordi vengono fissati ed evocati con difficoltà, l'attenzione è torpida e labile, i processi psichici superiori richiedono un enorme sforzo.

La posizione nosografica della c. m. è stata per lungo tempo controversa. Nei primi tentativi di una classificazione razionale delle psicosi, al principio del secolo scorso, non vi è posto per la confusione mentale come quadro clinico distinto; essa viene spesso considerata come un aspetto particolare di altre psicosi acute, soprattutto della mania o dello stupore melanconico. Spetta a Delasiauve, uno psichiatra francese poco ascoltato e pressoché dimenticato, il merito di avere intuito l'autonomia di questa forma clinica, di averne dato una buona descrizione sintomatologica e di aver messo in luce il carattere confusionale dell'ideazione. Questa impostazione nosografica, per lungo tempo contrastata, è stata successivamente sviluppata soprattutto da Chaslin, che in un'opera magistrale dell'ultimo decennio del secolo scorso sulla «c. m. primitiva» ha descritto particolareggiatamente la sintomatologia nelle sue varie forme ed ha definitivamente isolato questo quadro clinico dall'eterogeneo gruppo delle altre psicosi acute.

Sebbene sintomi e quadri confusionali possano occasionalmente osservarsi come manifestazioni transitorie in quasi tutte le malattie mentali (nell'eccitamento maniacale e nello stupore melanconico, nella schizofrenia, nella paralisi progressiva, negli stati demenziali dell'età involutiva) e persino come reazioni psicogene a gravi traumi psichici, il quadro tipico della c. m. è dovuto per lo più a cause tossiche o tossinfettive (si pensi al cosiddetto delirio febbrile che si osserva in diverse malattie infettive, particolarmente nel tifo, quando la temperatura del corpo raggiunge gradi elevati), così che il termine c. m. ha finito per diventare sinonimo di *psicosi tossinfettiva*, denominazione coniata dal Regis e ancora preferita da non pochi psichiatri. Un altro psichiatra francese, il Lasègue, aveva acutamente osservato che nelle psicosi alcoliche acute l'incoerenza ideativa somiglia alla fantasticheria del sogno («le délire alcoolique n'est pas un délire mais un rêve»), e Regis, estendendo l'osservazione a soggetti confusi per malattie infettive o tossiche, coniò un altro termine che ha avuto anch'esso fortuna: *delirio onirico*. Le due denominazioni, in realtà, non sono sovrapponibili, perché se è vero che in molti casi di stati confusionali tossinfettivi l'incoerenza del pensiero assume carattere confusionale-onirico, ciò non vale per tutti i casi, soprattutto per quelli meno gravi in cui il disturbo della coscienza altera il corso del pensiero ma non fa emergere, come nello stato onirico, «l'attività subcosciente o incosciente» (Regis).

L'aspetto somatico, più che quello clinico-psicopatologico, della c. m. ha guidato gli psichiatri dei paesi di lingua tedesca. L'A. che per primo se n'è occupato in modo impegnativo, il Meynert, ha indicato con un vecchio termine già impiegato da Chiarugi, *amenza*, la c. m., e il termine, anche se piuttosto improprio, ha fatto fortuna. Ma il problema nosografico di questa forma morbosa ha trovato la sua sistemazione soprattutto per opera di Bonhoeffer con il concetto di *reazione esogena*, intendendo con questo termine, in verità assai generico, la reazione aspecifica del cervello a cause morbose di diversa natura, quindi infezioni, intossicazioni, processi infiammatori cerebrali. La vera c. m. non è, secondo questa impostazione, che uno dei vari tipi di reazione esogena: la *reazione esogena acuta*.

Occorre ancora ricordare che il quadro della c. m. acuta è indicato talvolta con il termine *delirio* o *delirio confuso*; espressione impropria sia perché sottintende la presenza di un'elaborazione del corso del pensiero con errori di coscienza della realtà che spesso mancano in stati confusionali di lieve grado, sia perché ingenera confusione con il delirio lucido o sistematizzato, o delirio in senso proprio, che è tutt'altra cosa (v. DELIRI). Tuttavia il termine *Delirium* è ancora impiegato, accanto a *Verwirrtheit*, nella psichiatria di lingua tedesca, per indicare la c. m., ed è rimasto per tradizione anche nella letteratura psichiatrica di lingue latine e di quella inglese limitatamente ad alcuni particolari quadri psichici: *delirium tremens*, delirio alcolico, delirio febbrile.

Il quadro clinico della c. m. non è uniforme; esso può variare a seconda della gravità del disturbo primitivo della coscienza (destrutturazione profonda della coscienza: H. Ey), e della prevalenza dell'uno o dell'altro dei vari sintomi che costituiscono la sindrome confusionale; ma in ogni caso vi è un insieme di sintomi che si può considerare costante e che dà al quadro della confusione il suo aspetto caratteristico e inconfondibile.

Nei casi più gravi ogni rapporto col mondo esterno è soppresso: il malato non comprende le domande più elementari, non conosce gli oggetti di uso comune, frammenti di idee si susseguono disordinatamente traducendosi in un vaniloquio caotico e incomprensibile. Quando è possibile un certo contatto con il malato, si riesce ad ottenere qualche risposta a tono, ma quasi subito lo sforzo dell'attenzione si esaurisce e le risposte diventano inadeguate; frequenti sono i fenomeni di perseverazione (cioè il persistere della medesima risposta a domande differenti, o il ripetere la domanda stessa in luogo di risposta). Gli errori nella valutazione dei rapporti spaziali e temporali sono l'indizio più sicuro di questi offuscamenti della coscienza. Il confuso grave ha perduto l'*orientamento nello spazio e nel tempo*: non riconosce il luogo in cui si trova, scambia la corsia dell'ospedale con la propria abitazione o con altri luoghi; non ha alcuna nozione del tempo; spesso non riconosce neppure le persone familiari o, al contrario, scambia un estraneo per un conoscente o per il proprio fratello.

Spesso il disorientamento si accompagna ad uno stato di eccitamento psichico o psicomotorio: le idee si susseguono turbinosamente, in disordine, del tutto slegate l'una dall'altra; per incapacità di controllo critico, il vero e il falso, il verosimile e l'assurdo si confondono. Non mancano quasi mai, in questi casi, illusioni e allucinazioni, le quali, sotto l'influenza di un tono affettivo generalmente depresso, assumono spesso un aspetto pauroso, terrificante. Frequente, come abbiamo detto, l'eccitamento psicomotorio: il malato è irrequieto, compie gesti disordinati o stereotipati, si dibatte, è aggressivo, atteggia il viso a smorfie grottesche; altre volte s'irrigidisce opponendo resistenza ad ogni tentativo fatto per smuoverlo dal suo atteggiamento (negativismo).

Nei casi più lievi la confusione si manifesta soltanto con una difficoltà di concentrare a lungo l'attenzione,

Digitized by Google

con uno sforzo nella rievocazione dei ricordi, con un parziale disorientamento nel tempo. La critica vacillante può consentire a qualche spunto delirante di affiorare, ma non di stabilirsi saldamente. L'umore è, di solito, leggermente depresso, e l'espressione del viso tradisce una certa perplessità e lo sforzo per concentrare l'attenzione.

Secondo il prevalere dei disturbi della memoria di fissazione, dell'annebbiamento della coscienza, dell'incoerenza ideativa o degli elementi deliranti, la c. m. può assumere diversi aspetti. Quando prevalgono, su tutti gli altri sintomi, un'estrema labilità della memoria di fissazione e un grave disorientamento, si ha una forma particolare di sindrome confusionale nota col nome di *sindrome confusionale amnesica* o *sindrome di Korsakow* (v. ALCOLISMO).

Altre volte è particolarmente colpita la lucidità della coscienza, la capacità di afferrare l'insieme delle situazioni e di coordinare il pensiero: tutto, all'occhio del malato, sembra cambiato; le percezioni sembra che abbiano perduto i rapporti con la realtà e assumono rapporti stranissimi e fantastici come quelli del sogno, frammenti del passato emergono disordinatamente dall'inconscio: si ha allora il quadro del *delirio confusionale onirico*.

In certi casi, il tono affettivo, per solito depresso e talora persino angoscioso, facilita la creazione dei deliri, soprattutto persecutori, che però non durano mai a lungo e, prima o poi, perdono ogni coerenza.

Una forma particolare di confusione è lo *stato crepuscolare* (v. CREPUSCOLARI STATI).

In altre forme, infine, il rallentamento ideativo prevale sull'incoerenza e sui disturbi dell'affettività, e può giungere fino al completo arresto psicomotorio: si ha allora il quadro dello *stupore*.

L'analisi strutturale del quadro confusionale mostra che alla base del disordine ideativo e comportamentale vi è una profonda *destrutturazione della coscienza* (H. Ey) che si manifesta sia con segni deficitari, negativi, sia con segni positivi nel senso jacksoniano. Gli elementi negativi sono l'annebbiamento della coscienza, l'incoerenza del pensiero, la falsificazione dei giudizi, il disorientamento temporospaziale; gli elementi positivi sono ciò che emerge tra le maglie di una coscienza che ha perduto la capacità di coordinare il pensiero e di percepire la realtà nel suo insieme, quindi soprattutto la produzione fantastica del delirio onirico.

La c. m. non è una malattia, ma una sindrome che può presentarsi nel corso di diverse psicosi, spesso come una complicanza episodica non necessaria. È soltanto quando la confusione domina interamente il quadro clinico e ne costituisce il carattere psicopatologico fondamentale che si può parlare di una confusione-malattia, o meglio di un'entità nosografica indipendente. In questi casi si tratta quasi sempre, come si è detto, di stati tossici o tossinfettivi: il tifo, l'influenza, certe setticemie, l'uremia, ma talvolta quadri psicopatologici del tutto uguali possono presentarsi con modesti segni di sofferenza organica o senza che le indagini di laboratorio permettano di scoprirne l'agente etiologico.

Nei casi gravi di c. m. primitiva venuti a morte il quadro anatomopatologico è caratterizzato da un'iperemia per solito non accentuata e talvolta da una modesta tumefazione edematosa del cervello, mentre l'esame istologico mostra alterazioni piuttosto gravi consistenti soprattutto in un rigonfiamento acuto delle cellule nervose con cromatolisi spiccata, che può portare alla colliquazione e alla necrosi cellulare. Accanto alle alterazioni gangliopari si osservano costantemente un rigonfiamento acuto dell'oligodendroglia e profonde alterazioni regressive della glia astrocitaria, con deformazione ameboide del corpo cellulare e frammentazione dei prolungamenti (clasmatodendrosi) fino alla dissoluzione totale delle cellule.

Oltre a queste forme di c. m. primitiva, quadri confusionali si possono presentare, come si è detto, quali complicazioni nel corso di varie altre psicosi, ad es. nella paralisi progressiva, nella demenza arteriosclerotica, in varie encefaliti (v.). Il meccanismo patogenetico di queste c. m. sintomatiche non è differente da quello delle forme che potremmo chiamare primitive.

Vi sono, però, altri casi nei quali la c. m. insorge nel corso di determinate psicosi, ma con un meccanismo differente: la confusione non è più la conseguenza diretta di un disturbo primitivo della coscienza, bensì di qualche altro disturbo psicopatologico che impedisce ai processi associativi di mantenere la coesione che caratterizza la coscienza lucida. Negli stati di eccitamento maniacale grave, ad es., la rapidità dell'ideazione porta ad una ridda disordinata delle idee, che genera una incoerenza vera.

L'incostanza dell'attenzione, l'impulsività e la conseguente mancanza di una scelta ponderata tra le innumerevoli idee che si affacciano alla mente del maniaco, rendono il suo discorso non solo disordinato e inconcludente ma, addirittura, turbinoso e caotico. Quando un'idea comincia ad esprimersi, subito un'altra si affaccia e la rincorre. Si giunge così alla vera fuga delle idee, in cui il linguaggio esprime il disordine del pensiero. Altre volte l'eccitamento ideomotorio si arresta, quasi che la ridda delle idee non trovi più la strada per esprimersi e l'agitazione abbia esaurito tutte le forze, subentra allora uno stato di beatitudine tranquilla e inerte: lo stupore maniacale.

Nella depressione melanconica, la limitazione ideativa, dovuta alla costante polarizzazione delle idee attorno ad un unico tema dominante, il tormento dell'ansia e l'angosciosa perplessità possono portare anch'esse ad un distacco dalla realtà e velare la lucidità della coscienza; oppure, come nel maniaco, portare ad un arresto di ogni attività psicomotoria (stupore melanconico). Un meccanismo analogo hanno, probabilmente, quei quadri confusionali squisitamente psicogeni che insorgono, per solito all'improvviso, dopo gravi traumi psichici: tragedie familiari, catastrofi collettive. Questi quadri confusionali sono, di solito, caratterizzati da un estremo restringimento del campo della coscienza e da un enorme rallentamento ideativo. Meccanismo psicogeno, ma determinato da situazioni a carattere più strettamente legato alla persona, hanno altresì i quadri «confusionali» isterici.

Se il meccanismo psicopatologico di tutte queste confusioni sintomatiche non costituisce un problema di difficile soluzione, ben diversa è la posizione che assumono i quadri confusionali che insorgono, talvolta, nel corso della schizofrenia. Qualche volta si tratta, indubbiamente, di semplici complicazioni o, meglio, sovrapposizioni dovute a banali fattori tossici, che possono insorgere in qualsiasi altra malattia; ma, altre volte, si tratta di qualcosa di più strettamente legato all'intima natura del processo schizofrenico. Non è possibile riassumere in poche righe un problema come questo, che investe la natura stessa della dissociazione schizofrenica: basti qui ricordare che la cosiddetta incoerenza schizofrenica differisce essenzialmente dalla incoerenza confusionale, per la mancanza di un vero turbamento della coscienza, che invece costituisce proprio il nucleo centrale della vera c. m.

Digitized by Google

Bibliografia

Bonhoeffer K., *Arch. Franç. Psychiat.*, 1917, **58**, 368.
Chaslin Ph., *La confusion mentale primitive*, 1895, Paris.
Ey H., *Etudes psychiatriques*, III, 1954, Desclée De Brouwer, Paris.
Gomirato G., Gamma G., *Die Verwirrtheitzustände*, 1957, Karger, Basel.
Hartmann H., Schilder P., *Z. Ges. Neyrol. Psychiat.*, 1924, **22**, 531.
Mayer-Gross W., *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 1924, **42**.
Meynert Th., *Allg. Z. Psychiat.*, 1886.

MARIO GOZZANO

CONGELAMENTO

F. *gelure*. - I. *congelation*; *frost-bite*. - T. *Congelatio*; *Erfrierung*. - S. *congelación*.

Con il termine congelamento s'intende un insieme di lesioni locali che si producono in determinati segmenti corporei, con preferenza agli arti inferiori e superiori, alle orecchie e al naso, per l'esposizione a basse temperature ambientali.

Il fattore etiologico fondamentale è rappresentato, quindi, dalla bassa temperatura ambientale; tuttavia, nel determinismo delle lesioni locali da freddo intervengono abitualmente una serie di fattori ausiliari collaterali, predisponenti o favorenti, il cui contributo è spesso estremamente importante.

Tra i fattori favorenti, alcuni, ad es. l'umidità e il vento, sono dei coadiuvanti diretti dell'azione del freddo, che facilitano la dispersione di calore e quindi l'abbassamento termico del segmento corporeo esposto al freddo; altri dipendono più dall'organismo, e tra questi ricordiamo: un abbigliamento incongruo, soprattutto se, a causa di lacci o stringhe, ostacoli la circolazione dell'arto esposto alla bassa temperatura; l'immobilità; gli stati di deperimento organico e di denutrizione, i disturbi digestivi (particolarmente gli stati diarroici), le disvitaminosi, condizioni di stanchezza e di tensione psichica. Anche l'abuso di bevande alcoliche rappresenta un fattore favorente, che agisce determinando gravi alterazioni nei processi di termogenesi ed una insensibilità delle regioni esposte al freddo; tuttavia modiche dosi di alcol non risultano in alcun modo nocive, favorendo, al contrario, la vasodilatazione delle estremità ed un aumento della circolazione cutanea.

Fattori predisponenti individuali sono rappresentati da un'ipofunzione della tiroide, dell'ipofisi e del cortico-surrene, ghiandole principalmente preposte alla regolazione della termogenesi, dagli squilibri neurovegetativi e, soprattutto, da stati di simpaticotonia (Block) e di labilità vasomotoria (Paunesco-Podeanu).

Da un punto di vista fisiopatologico il meccanismo d'azione locale del freddo è stato ritenuto classicamente duplice: si avrebbe, da una parte, un'azione nociva diretta sulle cellule e sui tessuti, dall'altra un'azione patogena vascolare, che danneggerebbe indirettamente i tessuti stessi. Il freddo, però, per svolgere un'azione diretta sui tessuti richiede temperature molto basse, tali da determinare un abbassamento sotto i 0 °C della temperatura del segmento corporeo interessato, con la conseguente trasformazione in ghiaccio dell'acqua contenuta nei protoplasmi cellulari. Tuttavia tale evenienza è eccezionale e si verifica soprattutto in soggetti che imprudentemente, a temperature bassissime, espongono le estremità scoperte o addirittura le mettono a contatto con oggetti metallici che favoriscono una rapida dispersione del calore. Più comunemente si riscontrano lesioni locali da freddo a temperature anche sopra i 0 °C per l'intervento dei fattori favorenti e predisponenti già ricordati.

L'importanza predominante o quasi esclusiva dell'azione vascolare patogena del freddo è stata riscontrata con particolare frequenza in occasione di campagne belliche svoltesi in periodo invernale e ne abbiamo descrizione già da parte di Larrey durante la campagna napoleonica del 1812 in Russia. Ma i casi più evidenti si sono verificati durante la I guerra mondiale, nei soldati che, in stato di depressione e di tensione psichica, spesso insufficientemente nutriti, erano costretti a lunghi turni di guardia, in trincee umide, esposti alla tormenta, immobili, con « mollettiere » che imprigionavano le gambe e vi ostacolavano la circolazione del sangue: le lesioni determinate dal c. sono state definite caratteristicamente, per la loro localizzazione prevalente agli arti inferiori, come « piede da trincea » (*trench foot*) e si è ritenuto in passato che andassero distinte, per la loro patogenesi vascolare, dalle lesioni puramente istogene da freddo. In realtà, attualmente, come si è detto, si tende ad unificare il quadro delle lesioni locali da freddo, riconoscendo nella grande maggioranza dei casi l'intervento di una fisiopatologia prevalentemente vascolare.

L'azione del freddo determina una marcata vasocostrizione iniziale, soprattutto a livello arteriolare, il cui significato finalistico è rappresentato da un tentativo di ridurre la dispersione calorica. Tale vasocostrizione arteriolare si determina attraverso un riflesso nervoso assonico su circuiti locali ad opera di plessi nervosi parieto-vascolari ed anche, pare, su un circuito più lungo, midollare. La cute assume un aspetto pallido, bianco, cui segue tuttavia una colorazione rossa o rosso-bluastra, provocata da una iperemia passiva capillare causata sia da una vasodilatazione paralitica venosa, sia dalla persistenza dello spasmo arteriolare, che determina una caduta della *vis a tergo* arteriosa. Contemporaneamente lo stato di ipossia provocato dalla ridotta circolazione arteriosa determina un'alterazione dell'endotelio dei capillari ed una liberazione di istamina e di sostanze istaminosimili. Ne consegue una evidente trasudazione interstiziale, anche per una diminuzione della pressione idrostatica esistente nei capillari a causa del sopracitato spasmo arteriolare. Al 1° grado del c., caratterizzato dall'eritema cutaneo, segue quindi il 2° grado, caratterizzato dalla comparsa dell'edema e di bolle o flittene, provocate dal liquido trasudato che tende a farsi strada verso la superficie, raccogliendosi fra gli strati dell'epidermide. Se l'azione del freddo persiste, o è particolarmente intensa, dallo stadio funzionale caratterizzato dallo spasmo arteriolare il c. evolve verso gravi lesioni organiche non più completamente reversibili e caratterizzanti soprattutto il 3° grado: in questo stadio si determinano alterazioni di tutti gli elementi tessutali, in particolare del sangue, dei nervi, ma specialmente dei vasi. Questi ultimi presentano un processo di angioite obliterante trombosante che determina estesi quadri occlusivi trombotici arteriolari. Tali ostruzioni vascolari vengono ad agire su tessuti già alterati sia per l'azione diretta del freddo, sia per lo stato di ipossia provocato dallo spasmo arterioso e dall'edema interstiziale, e determinano ulteriori gravi danni, che giungono fino alla necrosi e alla gangrena dei tessuti.

Il quadro anatomopatologico del c. è largamente dominato, per la loro diffusione ed importanza, dalle lesioni vascolari. Le arterie presentano due categorie di alterazioni: obliteranti, trombotiche da una parte, a carico della parete dall'altra. Le alterazioni trombotiche interessano prevalentemente le arterie di piccolo calibro: il lume del vaso è ostruito da un trombo più o meno organizzato, talora parzialmente ricanalizzato. Le alterazioni parietali interessano, oltre le arterie di piccolo calibro, anche quelle di calibro maggiore, diminuendo, però, generalmente di intensità; esse consistono in una sclerosi e proliferazione connettivale, specie a carico dell'intima, con presenza di infiltrati mononucleari e plasmocitari e talora di focolai di necrosi (fig. 1). È interessata spesso, per

Digitized by Google

quanto meno intensamente, anche la tunica media, con parziale distruzione degli elementi muscolari e loro sostituzione da parte di connettivo sclerotico. Anche le vene di piccolo calibro presentano ostruzioni trombotiche multiple e alterazioni parietali di tipo degenerativo e sclerotico. A carico del sangue si rileva emoconcentrazione e talora disgregazione delle emazie con fuoruscita del pigmento emoglobinico. Le fibre nervose mostrano spesso emorragie ed alterazioni dirette dei nervi, con coagulazione della mielina e degenerazione walleriana. Le lesioni nervose possono essere molto marcate e diffuse, tanto da interessare anche i gangli spinali. I muscoli presentano talora degenerazione ialina, altre volte necrosi con miolisi e atrofia, accompagnata o meno dallo sviluppo di processi sclerotici. La cute è, nella maggioranza dei casi, atrofica con caduta dei peli e delle unghie. Circa nell'80% dei casi, poi, sono presenti lesioni ossee più o meno evidenti, più spesso di tipo atrofico, le quali sarebbero dovute, più che ad un'azione diretta del freddo sul tessuto osseo, ad un'alterazione dei suoi vasi nutritivi.

La sintomatologia della fase assolutamente iniziale del c. consiste, in genere, in una sensazione di ipoestesia o di anestesia *a guanto* o *a calzare*, con un certo impaccio ai movimenti, mentre la cute appare fredda e pallida (periodo preiperemico). Successivamente compaiono dolori lancinanti soprattutto alle dita, con fasi di quiescenza e di riacutizzazione; il paziente avverte una sensazione viva di freddo al segmento corporeo colpito (generalmente mani o piedi), la cui temperatura si è progressivamente abbassata. La cute assume un aspetto marmorizzato, o più frequentemente rosso o violaceo, che si accompagna ad un certo grado di edema cutaneo (*dermatitis congelationis erythematasa* o c. di 1° grado o stadio eritematoso del c.). Generalmente a questo stadio corrisponde anche il cosiddetto « piede da trincea » che, come si è detto, viene a determinarsi anche a temperature superiori a 0 °C (4-5 °C) per particolari condizioni favorenti.

Un'ulteriore evoluzione ed aggravamento della fase iniziale porta allo stadio bolloso o c. di 2° grado (*dermatitis congelationis bullosa*), del quale abbiamo descritto sopra la patogenesi. Aggiungiamo che la sierosità delle bolle o flittene è inizialmente limpida, ma successivamente può assumere un colore rosa o rosso pallido. I dolori diventano molto intensi, talora superficiali e lancinanti, talaltra profondi e terebranti. Si nota un edema intenso delle estremità, che può interessare, oltre i piedi e le mani, anche le gambe e gli avambracci. Il colore della cute varia nelle diverse zone, ma assume spesso una tinta violacea, specie a livello delle dita, mentre le unghie prendono un aspetto blu-nero. La temperatura locale si abbassa e diminuisce pure la sensibilità locale che, talora, può essere completamente abolita. Le dimensioni delle flittene sono variabili, la sede preferenziale è rappresentata dalla superficie dorsale dei piedi e delle mani. Verso il quinto giorno dal c., se l'evoluzione del quadro è favorevole, si comincia a rilevare un riassorbimento del liquido delle flittene.

Nei casi, invece, di c. ad evoluzione sfavorevole, sia per l'esistenza di condizioni favorenti o predisponenti l'azione locale del freddo, sia per una particolare intensità del freddo ambientale, si determineranno alterazioni irreversibili, che rappresentano fondamentalmente il quadro del 3° stadio del c. o stadio della necrosi o della gangrena. In tale stadio si ha generalmente anche una compromissione dello stato generale con febbre più o meno elevata e stato soporoso; raramente, però, si raggiunge la gravità di interessamento riscontrabile negli ustionati gravi. Localmente, il liquido contenuto nelle flittene eventualmente

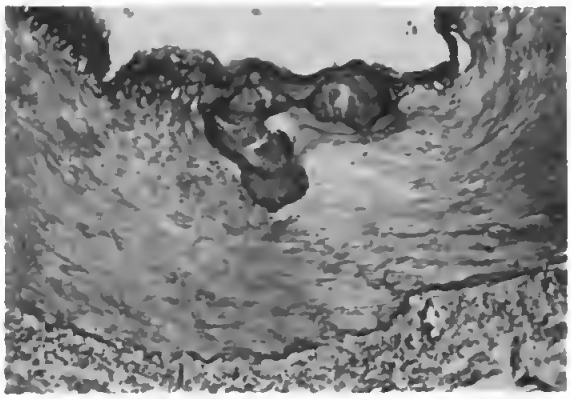


Fig. 1. Necrosi dell'intima e della media di arteria degli arti inferiori di un congelato (c. ai piedi, guerra 1914-18). Si notino le placche necrotiche calcificate che occupano l'intima e si approfondano nella media, i cui fasci muscolari appaiono spostati nel loro decorso in corrispondenza della placca necrotica e calcificata. (*Da Vernoni*).

presenti assume un colore bluastro; le flittene stesse si ulcerano e mostrano sul fondo una superficie bluastra o nerastra. Tale colorazione nerastra compare anche indipendentemente dall'esistenza di flittene e interessa prevalentemente le dita; è delimitata, talora, da una zona metatarsale di flittene e tarsale di edema rosso (o rispettivamente metacarpale e carpale, se si tratta degli arti superiori). La necrosi interessa più spiccatamente i tessuti superficiali rispetto ai profondi, tanto che è stata distinta una forma di necrosi superficiale o decorticante da una forma di necrosi massiva. Nel corso della terza o quarta settimana dall'inizio, si può assistere ad una evoluzione del quadro verso una forma di gangrena secca o di gangrena umida. Nel primo caso la parte interessata si disidrata progressivamente, diventa nera e si mummifica; alla palpazione si ha gradualmente l'impressione di palpare un piede di legno. Nel caso della gangrena umida l'edema persiste per giorni ed infine i tessuti si colliquano, lasciando le ossa completamente denudate. Talora le due forme di gangrena (umida e secca) possono coesistere in differenti zone del medesimo segmento corporeo.

L'evoluzione delle lesioni da c. è molto lenta, e così come è torpida la delimitazione delle parti necrosate, altrettanto lenta è la cicatrizzazione delle soluzioni di continuo. Facilmente, negli arti colpiti in precedenza da c. permane un'iperreattività al freddo, mentre l'edema regredisce lentamente e gradualmente e spesso incompletamente regrediscono le lesioni neurologiche. Cirenei calcola che a distanza di 1-3 anni dalla lesione primitiva persistano ancora postumi di rilievo clinico nel 25% ca. delle lesioni di 1° grado, nel 50% di quelle di 2° grado e nel 75% di quelle di 3° grado.

Le conseguenze patologiche tardive di un processo di c., anche se, talora, le lesioni possono acquistare un'autonoma dignità nosologica, manifestandosi a distanza di anni dall'evento, sono generalmente consecutive alle alterazioni vascolari e nervose indotte localmente dall'azione del freddo. Queste lesioni tardive possono interessare la cute e le parti molli estrinsecandosi in manifestazioni di atrofia cutanea, alterata pigmentazione, discheratosi, distrofie ungueali, persistenza o comparsa di ulcere cutanee soprattutto sulle cicatrici o sulle superfici di appoggio. Le alterazioni ossee o articolari consistono soprattutto in atrofia di segmenti ossei, tipo Sudek, in

Digitized by Google

limitazioni delle escursioni articolari, fino a quadri di artrosi deformante o addirittura di anchilosi. Associati alle alterazioni muscolari, consistenti in fenomeni di ipotrofia o di retrazione muscolo-aponeurotica, questi processi possono condizionare vizi di atteggiamento e di posizione (piede piatto, piede cavo, piede varo, etc.). Particolarmente importanti per la loro frequenza sono i disturbi di circolo, che possono determinare quadri di acrocianosi, quadri Raynaud-simili o addirittura quadri di arteriopatia obliterante. Possono residuare inoltre varici degli arti inferiori o stati edematosi di difficile risoluzione. Di eguale importanza e frequenza risultano i disturbi tardivi legati a lesioni nervose; si manifestano con forme nevritiche (quadri di sciatalgia o di nevrite a tipo tronculare); possono insorgere anche manifestazioni dolorose di tipo causalgico.

La *terapia* consiste fondamentalmente nel trattamento locale del segmento colpito dall'azione della bassa temperatura e in un trattamento mirante ad agire sulle lesioni nervose e vascolari. La terapia locale consiste inizialmente, innanzi tutto, nel riscaldamento della parte. Nonostante che alcuni AA. consiglino un rapido riscaldamento del segmento corporeo colpito da c., la maggioranza degli AA. sono dell'avviso di procedere, al contrario, ad un riscaldamento graduale e progressivo, ritenendo che l'azione brusca del calore favorisca il diffondersi dei processi trombotici. Alcuni AA. anglosassoni consigliano addirittura un trattamento delle parti congelate a bassa temperatura, nell'ipotesi che tessuti in precarie condizioni di circolo possano sopravvivere più a lungo se mantenuti al freddo, che, riducendo l'attività metabolica locale, ridurrebbe i pericoli dell'ipossia.

Le parti congelate vanno ricoperte con medicazioni antisettiche, opportunamente umidificate con soluzioni clorurate di Dakin (Vagliano) che, oltre ad avere un'azione disinfettante, ostacolerebbero l'instaurarsi di un processo di disidratazione. Possono anche impiegarsi, in caso di flittene, pomate antibiotiche, tenendo presente la frequenza di infezioni, soprattutto da colibacillo, nella sede di queste lesioni superficiali da freddo.

Alcuni AA., in caso di marcato edema dell'arto, ricorrono ad incisioni cutanee multiple (metodo di Noeske) per ridurre l'azione nociva, tessutale e circolatoria, dell'edema stesso.

Vengono anche praticati generalmente massaggi dell'arto, eseguiti con molta delicatezza (è discussa l'utilità delle frizioni locali con neve fresca), e va consigliata, inoltre, un'immobilizzazione in posizione orizzontale o sopraelevata.

Particolarmente utilizzati sono stati gli interventi sul sistema nervoso simpatico allo scopo di ottenere un'efficace vasodilatazione e di vincere lo spasmo arteriolare. Tra essi ricordiamo: l'infiltrazione periarteriosa con procaina a livello dell'arteria omerale o femorale, a seconda del segmento corporeo interessato; l'infiltrazione, ancora con procaina, del ganglio stellato o del simpatico lombare; l'asportazione chirurgica di tali gangli nervosi o la simpaticectomia periarteriosa, rispettivamente dell'arteria omerale o femorale.

Tra i farmaci vasodilatatori sono stati utilizzati l'Eupaverina®, l'amide dell'ac. nicotinico, mentre Vagliano consiglia l'impiego endovenoso di soluzioni di citrato di sodio. Alcuni AA. consigliano l'impiego sistematico di anticoagulanti che però, secondo altri AA., non avrebbero fornito risultati soddisfacenti.

L'asportazione chirurgica delle parti necrotiche va eseguita solo a demarcazione avvenuta, cercando di evitare con opportune medicazioni e con terapia antibiotica locale e generale l'infezione delle parti necrosate. Molto spesso sarà utile eseguire trapianti cutanei sui monconi di amputazione che presentino un processo di cicatrizzazione molto torpido.

Riguardo al trattamento dei disturbi tardivi determinati dal c. ricordiamo il valore degli interventi riferiti sul sistema nervoso simpatico e della terapia vasodilatatrice e neurotrofica (vitamine B_1 e B_{12}). Per le lesioni articolari sarà opportuna una mobilizzazione abbastanza precoce (dopo circa 3 settimane), una opportuna massoterapia e un trattamento fisico con marconiterapia e con raggi U.V. Quanto alle ulcerazioni cutanee tardive, Vagliano segnala l'importanza che, nella loro patogenesi, rivestirebbe un'infezione soprattutto da diplococchi, che si può risolvere con successo mediante terapia antibiotica.

Nei riguardi degli aspetti medicolegali delle lesioni da c. è da rilevare come attualmente, mediante l'esame elettrico della funzionalità dei gruppi muscolari, si possano adeguatamente valutare eventuali deficit muscolari e neuromotori, mentre l'oscillografia e la reografia forniscono preziosi dati sullo stato del circolo arterioso del segmento corporeo interessato.

La profilassi comporta, naturalmente, l'eliminazione delle condizioni favorenti e predisponenti l'azione del freddo e richiede, in primo luogo, un'adeguata copertura della superficie corporea esposta alle basse temperature, l'eliminazione dell'umidità e di qualsiasi ostacolo al circolo, una motilità sufficiente ed un'alimentazione adeguatamente energetica (anche con un certo quantitativo di alcol: ca. 100 g a pasto) e ricca di vitamine.

Bibliografia

Cirenei A., *Le lesioni locali da freddo e i loro postumi*, 1948, Tip. Regionale, Roma.
Ervasti E., *Acta Chir. Scand.*, 1962, **299**, 1.
Leriche R., Kunlin J., *C. R. Acad. Chir.*, 1949, **14**, 2.
Le Roy N., *Mayo Clin. Proc.*, 1965, **46**, 932.
Paunesco-Podeanu A., Tzurai I., *Les troubles locaux dûs au froid: conditions étiologiques connexes, physiologie et anatomie pathologique, aspects cliniques particuliers, troubles résiduels, manifestations tardives, troubles dûs au froid sans gelures, traitement*, 1948, Masson, Paris.
Shumaker H., Abramson D., *Ann. Surg.*, 1947, **125**, 203.
Staemmler M., *Zbl. Chir.*, 1942, **45**, 1757.
Tabanelli M., *Congelamenti di guerra*, 1946, Cappelli, Bologna.
Vagliano M., *La gelure: étude clinique, traitement, physiologie, anatomie pathologique*, 1948, Masson, Paris.
Washburn B., *New Eng. J. Med.*, 1962, **266**, 974.

GIOVANNI MARCOZZI

CONGESTIONE

F. *congestion*. - I. *congestion*. - T. *Blutandrang*; *Stauung*. - S. *congestión*.

Si dice che un organo è congesto quando nella sua rete vascolare si trova una maggiore quantità di sangue che di norma. Ciò significa, quindi, che congestione è sinonimo di iperemia e può come tale essere attiva o passiva, cioè arteriosa o venosa. Il termine tedesco *Stauung* indica però esclusivamente iperemia passiva o venosa o stasi.

La c. può anche essere vasoparalitica, nel senso che i capillari e le venule, per es., dopo una compressione e quindi ischemia (v.) possono perdere il loro naturale tono e sfiancarsi; così avviene, per es., nella c. (iperemia) vasoparalitica delle sierose dopo svuotamento di cospicue masse di essudato o trasudato in esse contenuto; oppure dopo ischemia da freddo (c. del primo stadio del congelamento), etc. In ogni caso la c. è accompagnata da edema (v.), che si determina non solo per la maggiore pressione endocapillare ed endovenulare, ma anche per un'abnorme permeabilità delle relative pareti dovuta a cattiva nutri-

Digitized by Google

zione (nelle c. passive) o ad azioni specifiche di sostanze capillaro-venulo-attive, come nella flogosi.

Ma senza entrare qui nell'etiologia e nella patogenesi dell'iperemia attiva e passiva (v. IPEREMIA), è opportuno esaminare alcuni quadri che la c. determina nei vari organi e apparati, rimandando per la c. infiammatoria alla voce INFIAMMAZIONE.

1. *Cute.* – C. del volto si può avere per iperemia attiva (vasodilatazione simpatica da stimolo emozionale o di natura neuroendocrina: per es. rosacea), ma anche per iperemia passiva: nel parlare concitato e sotto determinati sforzi in cui si trattenga la respirazione, si può determinare un ostacolo al deflusso venoso dalla testa e quindi c. relativa degli organi cranici, visibile anche sulla pelle. Pure c. passiva della cute si osserva nelle parti declivi del corpo per ostacolato deflusso venoso (scompenso cardiaco, costrizioni esterne, trombosi, varici). In questi casi la cute può essere da principio rosso-cianotica, ma ben presto diviene pallida, perché l'edema che si determina comprime i capillari e in definitiva si ha un'ischemia periferica anziché un'iperemia.

2. *Mucose delle prime vie respiratorie.* – Si può avere una c. subitanea e fugace di queste parti (per es.mucosa nasale) per riflessi vasomotori o irritazioni locali. Spesso però la c. è il primo stadio di una, sia pur lieve, infiammazione. Anche l'edema della laringe può essere dovuto a semplice iperemia passiva.

3. *Polmoni.* – Il termine c. polmonare era molto usato in passato e indicava ogni ingorgo di sangue, parziale o totale, nell'ambito polmonare. Si includevano cioè: le iperemie attive flogistiche, l'iperemia passiva ed anche quel primo stadio della polmonite crupale in cui si ha, oltre che iperemia, emorragia endoalveolare. Una c. da iperemia attiva *ex vacuo* si può determinare, come è già stato accennato, nel rapido svuotamento (toracentesi) di essudato endopleurico; si ha anche nel polmone controlaterale, in seguito a pnx di un lato. Anche l'asfissia produce c. attiva con piccole emorragie; ma il caso più notevole e comune è la c. passiva del polmone (stasi), che può essere variamente estesa a seconda della gravità del disturbo circolatorio, che è quasi sempre di origine centrale. Si ha un quadro di c. acuta (con edema o emorragie endoalveolari) e di c. cronica (con cirrosi dell'organo: induramento bruno). Clinicamente la c. polmonare da stasi si manifesta con vari segni a seconda della gravità e della durata del processo; dal respiro corto fino alla vera e propria dispnea; si riscontrano ottusità alla percussione e diminuita mobilità delle basi (v. anche: POLMONE).

4. *Fegato.* – Una c. del fegato è quasi sempre passiva e dovuta a disturbi circolatori generali (insufficienza cardiaca). Il fegato va incontro così a diverse alterazioni regressive parenchimali e a una sclerosi progressiva nei processi cronici. Insieme al polmone è uno degli organi che più sensibilmente risentono delle deficienze del circolo venoso refluo per difetto centrale.

Si ha c. del fegato anche negli stati di shock, per es. nello shock anafilattico. In alcuni animali (carnivori) ciò è tipicamente dovuto a iperemia passiva, in quanto si ha lo sbarramento del circolo a livello dei ramuscoli delle sovraepatiche per costrizione dei loro muscoli lisci; è probabile che anche nell'uomo esistano meccanismi analoghi. Clinicamente, il fegato da stasi è un fegato ingrandito e duro alla palpazione (v. FEGATO E VIE BILIARI).

5. *Reni.* – La c. attiva nei reni è essenzialmente legata a fatti infiammatori. La c. passiva o stasi è comune nelle insufficienze cardiache. I reni divengono più grossi, rosso-scuri, edematosi. Nelle forme croniche si ha anche qui tendenza alla sclerosi connettivale. Oltre al turgore dei vasi dei glomeruli e dei tubuli si possono avere emorragie endoglomerulari. Gli epiteli vanno incontro a metamorfosi regressive. Clinicamente la c. renale si manifesta come riduzione del volume delle urine, con aumento del loro peso specifico, presenza di albumina, cilindri ialini e anche globuli rossi. Non vi è però, di regola, ritenzione azotata (v. RENE E BACINETTO).

6. *Organi genitali.* – Normalmente gli organi genitali vanno incontro a fenomeni congestizi durante la loro attività funzionale: ovaie, trombe e utero durante il premestruo e in gravidanza (iperemia attiva). Gli organi sessuali maschili durante l'amplesso sessuale divengono congesti, ma particolarmente ciò avviene nei corpi cavernosi i quali, appunto per vera c. (iperemia attiva e insieme passiva), provvedono all'erezione.

7. *Sistema nervoso centrale.* – Si può avere c. attiva meningea e cerebrale nell'insolazione (v. COLPO DI SOLE), nell'acolismo acuto (v. ALCOLISMO) e in particolari intense prestazioni funzionali (psichiche) del S.N.C. La c. passiva è determinata da tutte le cause che ostacolano il deflusso del sangue dalla scatola cranica o dallo speco vertebrale (trombosi, insufficienza cardiaca, tumori). I vasi meningei divengono repleti e tortuosi, il colorito delle superfici meningee è intenso, si ha uno stato di edema, specialmente nelle forme prolungate di c. In generale va tenuto presente che il deflusso venoso dal cervello è molto bene assicurato da un largo sistema di collettori venosi. Non vanno poi confuse con zone di c. le ipostasi postmortali rilevabili nelle parti declivi all'autopsia del cervello.

8. *Milza.* – La ricchezza di seni venosi e le modalità della circolazione splenica favoriscono i fenomeni di c. della milza. Iperemia attiva compare nel corso di molte infezioni: la milza è aumentata di volume, è di colore più scuro, la polpa è diffluente. Iperemia passiva (stasi) può essere causata da processi tromboflebitici della vena splenica o della porta, da tumori che comprimono i vasi splenici o la vena porta, da insufficienza cardiocircolatoria: la milza è aumentata di volume, congesta, la capsula è tesa; se la stasi dura a lungo si ha ispessimento delle trabecole e della capsula, a cui seguono fenomeni di ialinosi fino all'induramento cianotico.

Per ultimo va ricordato il fatto che con le formidabili sollecitazioni meccaniche che l'uomo oggi sperimenta nei lanci spaziali è da sviluppare tutta una fisiopatologia degli spostamenti di masse sanguigne per accelerazione motoria. Senza un involucro pressurizzato, inoltre, il disastro mortale in condizione di ipobaria grave è dovuto a molti eventi diversi (v. anche: EMBOLIA), ma anche a iperemia periferica *ex vacuo*.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Pathology*, 1948, Mosby, St. Louis.
Boyd W., *A Textbook of Pathology*, 1943, 4 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

MASSIMO ALOISI

CONGIUNTIVA

F. *conjonctive.* - I. *congiuntiva.* - T. *Bindehaut*; *Conjunctiva.* - S. *conjuntiva.*

SOMMARIO

Cenni di anatomia (col. 930). - **Cenni di patologia generale** (col. 932). - **Semeiotica** (col. 934). - **Malattie della congiuntiva** (col. 936). - **Terapia medica e chirurgica delle affezioni congiuntivali** (col. 939).

Cenni di anatomia

La congiuntiva è una mucosa trasparente che riveste la cavità virtuale posta fra le palpebre e il globo oculare.

Digitized by Google

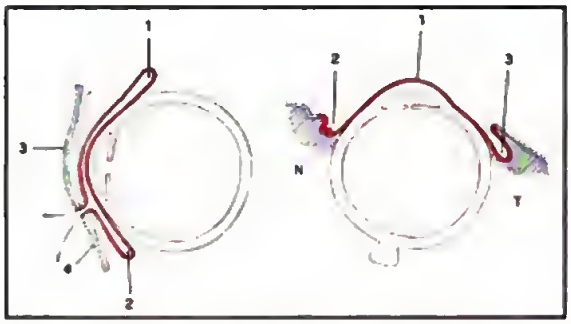


Fig. 1. *A sinistra*: sezione sagittale dell'occhio dimostrante i fornici congiuntivali superiore e inferiore (la c. è indicata in rosso). 1) Fornice superiore; 2) fornice inferiore; 3) palpebra superiore; 4) palpebra inferiore. *A destra*: sezione orizzontale dell'occhio dimostrante i fornici congiuntivali mediale e laterale. N) Lato nasale. T) Lato temporale. 1) Cornea. 2) Fornice mediale. 3) Fornice laterale. (*Da Testut e Jacob, ridisegnata*).

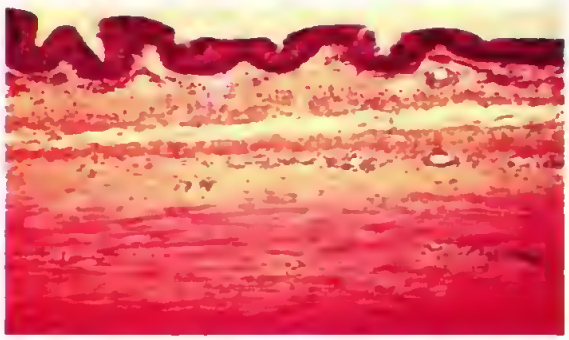


Fig. 2. C. umana. La c. bulbare è formata da un epitelio pluristratificato e da una tonaca propria connettivale densa. Ingrandimento 80 ×. (*Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi*).

Fig. 3. C. di coniglio osservata al microscopio elettronico a scansione. Le cellule della mucosa congiuntivale posseggono contorni poliedrici, presentano numerosi microvilli e micropieghe. Alle cellule di rivestimento si alternano cellule caliciformi (C). I cercini sulla superficie di due cellule (frecce) corrispondono probabilmente ad aree di segregazione nucleare di elementi in citolisi. (4700 ×). (*Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter*).

La c. si inserisce al bordo libero delle palpebre e, dopo averle tappezzate posteriormente, si riflette a formare i *fornici* congiuntivali (fig. 1), ricoprendo la parte anteriore della sclera e inserendosi, infine, attorno alla cornea, in corrispondenza del *limbus*. La c. si divide perciò in 3 sezioni: palpebrale, dei fornici e bulbare.

Struttura. – Strutturalmente nella c. troviamo l'epitelio di rivestimento e la tunica propria, il tessuto sottocongiuntivale e le ghiandole. L'epitelio del tratto palpebrale si compone di 2 strati: uno superficiale, a cellule cilindriche, talvolta cubiche o piramidali, ed uno più profondo a cellule appiattite, con nucleo disposto trasversalmente; la c. aderisce qui fortemente al sottostante tarso, in quanto manca il tessuto sottocongiuntivale. La c. bulbare (fig. 2) è, invece, ricoperta di epitelio pavimentoso stratificato, con cellule basali cilindriche, al disopra delle quali si trovano altri 6-7 strati di cellule, che vanno appiattendosi; questi caratteri diventano sempre più evidenti quanto più ci si avvicina all'orlo corneale. Nell'epitelio, specialmente della c. bulbare e dei fornici, si trovano numerose cellule caliciformi o mucipare. In vicinanza del *limbus*, il tessuto connettivale sottostante presenta piccoli sollevamenti o papille.

La tunica propria connettivale è costituita da uno strato, formato da un reticolo connettivale, con abbondanti vasi sanguigni ed elementi di infiltrazione, principalmente linfociti e plasmacellule. Questi elementi solo raramente si organizzano in veri noduli linfatici. Tale infiltrazione linfoide raggiunge il massimo sviluppo nella c. palpebrale a livello dei fornici. Più profondamente la tunica propria risulta di connettivo fibrillare con reti elastiche, più numerose a livello del fornice.

Nella c. sboccano, in corrispondenza della porzione temporale del fornice superiore, i condotti escretori delle ghiandole lacrimali. Altre ghiandole che sboccano nella c. sono le ghiandole di Krause e di Ciaccio, o lacrimali accessorie.

Alla c. appartiene anche la plica semilunare, piega congiuntivale situata nella porzione mediale della c. bulbare e disposta verticalmente, con lieve concavità verso il bulbo. Questa formazione rappresenta l'omologo della 3ª palpebra di alcuni animali e può contenere, in alcune razze umane, tessuto cartilagineo. Medialmente alla plica semilunare si trova la caruncola lacrimale, piccola formazione rilevata, rotondeggiante, bernoccoluta, con peli ed elementi ghiandolari annessi.

L'irrorazione sanguigna della c. avviene in parte per opera di arterie appartenenti a rami episclerali dell'oftalmica (arterie congiuntivali anteriori) e in parte per opera delle arterie palpebrali, che forniscono le arterie congiuntivali posteriori.

I vasi venosi decorrono similmente agli arteriosi.

I vasi linfatici della c. vanno ai gangli linfatici della regione parotidea e sottomandibolare.

Nel suo insieme la c. costituisce il cosiddetto sacco congiuntivale, cavità virtuale aperta verso l'esterno, umettata dalle lacrime e contenente anche muco. Sua funzione è di rivestire la faccia posteriore delle palpebre e la parte anteriore del bulbo non occupata dalla cornea. Per la sua struttura e disposizione essa è situata in modo da proteggere in parte il bulbo stesso, consentendogli i necessari movimenti e, in certo qual modo, facilitandoli.

Cenni di patologia generale

Per la sua particolare posizione la c. viene facilmente a contatto con agenti di origine esogena, che vi determinano caratteristiche alterazioni.

Per la sua struttura, inoltre, di mucosa assai delicata, è molto facile constatarvi la comparsa di manifestazioni di origine *endogena*, sia di natura metastatica infettiva che di natura allergica o tossica.

Altri processi, infine, possono *estendersi* alla c. da tessuti contigui (bulbo oculare, orbita, palpebre, cute, apparato lacrimale, cavità nasali e paranasali).

Le reazioni congiuntivali agli stimoli infiammatori sono comuni a quelle di altre mucose a struttura più o meno similare e possono interessare sia l'epitelio che il tessuto di sostegno sottostante. L'*essudato* congiuntivale ha speciali caratteristiche che permettono di classificarlo

Digitized by Google

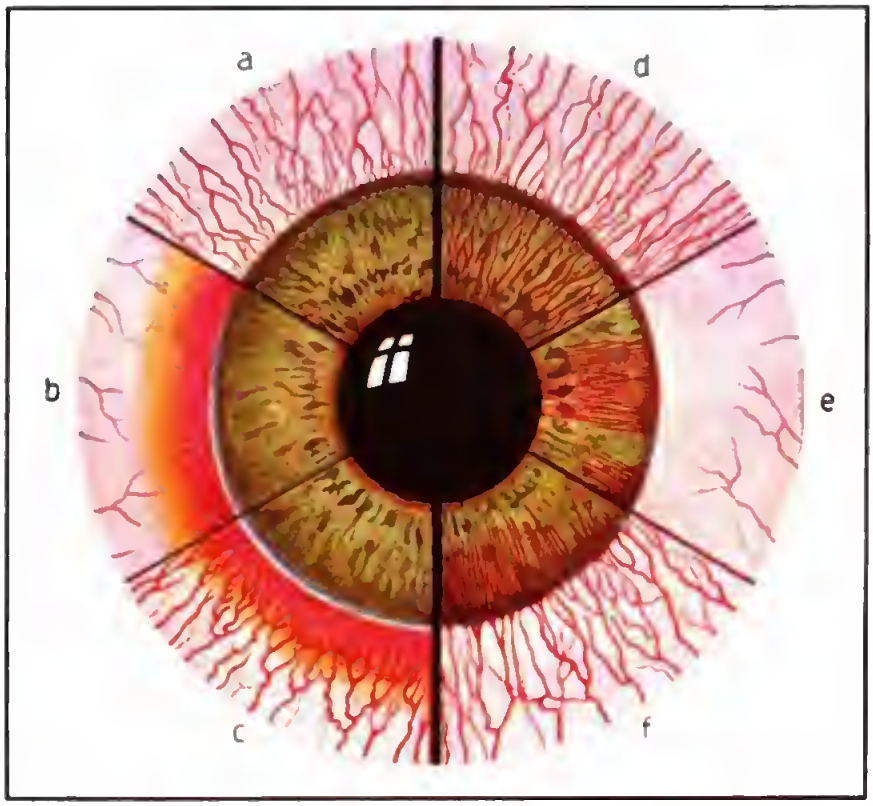


Fig. 4. *A sinistra*: iperemia superficiale e profonda del settore bulbare anteriore. *a*) Iniezione congiuntivale; *b*) iniezione ciliare; *c*) iniezione ciliare e congiuntivale (mista). *A destra*: neoformazioni vasali superficiali e profonde del settore bulbare anteriore; *d*) vascolarizzazione superficiale (panno); *e*) vascolarizzazione profonda; *f*) vascolarizzazione superficiale e profonda (mista).

come catarrale, purulento o pseudomembranoso; talora la secrezione può avere un aspetto sieroso. Pur riservandoci di ritornare più oltre sulle caratteristiche delle singole manifestazioni congiuntivali, ricordiamo ancora che una tipica formazione congiuntivale è il cosiddetto *follicola* o nodulo linfatico. Istologicamente si tratta di un'infiltrazione circoscritta sottoepiteliale costituita principalmente da linfociti; vi si rinvengono, però, altri elementi di reazione istiocitaria.

Una menzione particolare, data l'importanza delle cause batteriche nella genesi delle affezioni congiuntivali, ha poi lo studio della *batterialogia* del sacco congiuntivale; quest'ultimo, infatti, essendo, come si è detto, aperto all'esterno, contiene con estrema facilità, possiamo dire, anzi, di regola, dei batteri. In teoria tutti i germi dell'aria potrebbero trovarsi nella c., ma in pratica vi sono reperibili solo determinati tipi. Ciò avviene in virtù del potere litico delle lacrime verso la maggior parte dei germi dell'aria, per la presenza in esse del *lisozima* (v.). Saprofiti abituali della c. sono il *carinebatteria della xerosi*, lo *stafilococco albo non liquefacente* e vari tipi di *sarcine*. Più raramente si rinvengono, allo stato saprofitico, germi patogeni come: pneumococchi, streptococchi, stafilococchi piogeni. Vi è poi una serie di germi la cui presenza nel fornice congiuntivale è, per lo più, seguita da fenomeni patologici.

Alcuni di essi sono tipici della c.: così il diplobacillo di Morax-Axenfeld (*Haemophilus lacunatus*), oltre alle due varietà conosciute sotto il nome di diplobacillo di Petit e diplobacillo di Scarlet; inoltre il bacillo di Zur Nedden e il bacillo di Koch-Weeks (*H. conjunctivae*). Altri più comuni batteri patogeni per la c. sono: il gonococco, il meningococco, il micrococco catarrale, il bacillo di Loeffler, il bacillo di Pfeiffer, i vari piogeni, *Escherichia coli*, il piocianeo, il bacillo sottile, il pneumococco, il pneumobacillo di Friedlaender, il proteo volgare, il batterio tularense, il bacillo della morva, oltre ai micobatteri della tbc e della lebbra. Come si vedrà più oltre, numerosi virus, spirochete, funghi, etc., possono insediarsi nella c.

Semeiotica

L'esame clinico della c. richiede l'esecuzione di talune manovre che servono a visualizzare determinate porzioni. L'esame della *c. bulbare* consiste nell'abbassare la palpebra inferiore e nel sollevare la superiore, facendo guardare il paziente in alto, in basso e ai lati. Per l'esame della *c. palpebrale superiore* bisogna rovesciare la palpebra corrispondente. Ciò si compie facendo guardare il paziente in basso e afferrando con le dita della mano sinistra il bordo libero della palpebra, ciglia comprese; mentre la palpebra viene stirata in basso, si appoggia il polpastrello di un dito della mano destra o anche una bacchettina di vetro, tenuta orizzontalmente, in corrispondenza del bordo superiore del tarso. Facendo perno su questo, si rovescia la palpebra in alto, scoprendo la c. palpebrale.

Per osservare il *fornice inferiore* basta stirare la palpebra in basso, mentre il paziente guarda in alto.

Per mettere in evidenza il *fornice superiare* occorrerà ricorrere ad eversori, che scoprono il fornice, rovesciando al tempo stesso la palpebra superiore.

Nella c. si esaminerà la presenza di eventuali *corpi estranei* o di *parassiti*; inoltre il suo *colare*. Questo è roseo nella porzione palpebrale e dei fornici, mentre la c. bulbare appare bianca per la sclera sottostante, pur

Digitized by Google

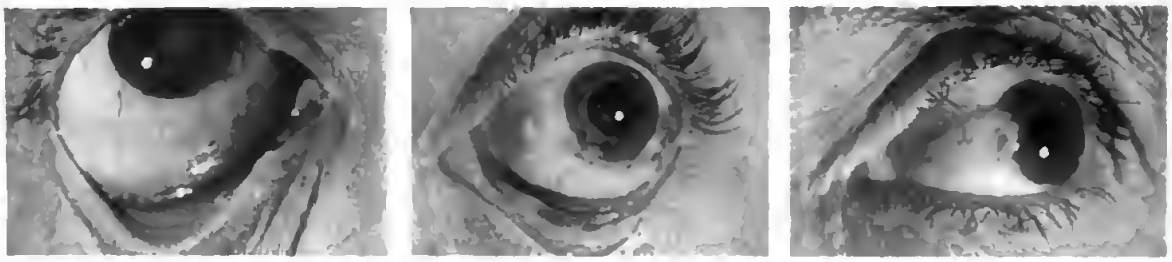


Fig. 5. *A sinistra*: argirosi congiuntivale. *Al centro*: melanosi congiuntivale. *A destra*: pterigio interno.

essendo solcata da vasi. Il colore della c. può modificarsi nel senso di un arrossamento, per processi infiammatori o per fatti emorragici, ma può anche impallidire nelle anemie.

Da tenere presente che un arrossamento per iniezione vasale può aversi, anziché per dilatazione dei vasi nell'ambito strettamente congiuntivale (*iniezione congiuntivale*), per interessamento dei vasi ciliari sottostanti alla c. (*iniezione ciliare*). Nel primo caso si tratta di vasi più superficiali e più grossi, spostabili con la c. bulbare e il cui diametro aumenta verso i fornici; nel secondo caso i vasi sono assai più minuti (tanto da non essere spesso neppure identificabili come elementi singoli alla comune ispezione), situati profondamente, e in prevalenza attorno alla cornea (iniezione pericheratica). L'iniezione ciliare è propria di alterazioni infiammatorie uveali o sclerali (fig. 4).

Variazioni ancora più anomale del colore della c. sono rappresentate dalla tinta gialla che essa (soprattutto quella bulbare) assume negli itteri e nelle ipercarotinemie, dal colore lattescente, proprio di manifestazioni di tipo allergico o da fotosensibilizzazione, e infine da pigmentazioni brune di varia origine.

Altro aspetto della c. è la sua *tumidità*: essa, infatti, può divenire edematosa, con o senza iperemia. Tale edema (rosso o bianco) va sotto il nome di *chemosi* (v.). La c. appare allora sollevata in pieghe che possono protrudere tra le palpebre.

Si passa poi a considerare lo stato della *superficie* congiuntivale: questa può aver perduto la sua lucentezza e presentare zone di secchezza, sia circoscritte (tipiche le chiazze di Bitot della c. bulbare, nell'avitaminosi A), sia generalizzate a tutto l'ambito corneo-congiuntivale (xeroftalmo nel tracoma e nell'avitaminosi A). Le chiazze di Bitot sono aree bianche, quasi madreperlacee, situate in corrispondenza della rima palpebrale, di forma triangolare con la base al *limbus* corneale e l'apice diretto verso le commessure palpebrali. Sono appunto le suddette chiazze che rappresentano il primo segno congiuntivale dell'avitaminosi A (e sono precedute dall'emeralopia, in unione alla quale costituiscono la sindrome di Bitot) e il punto di partenza per un'estensione del processo xerotico al resto della c. e alla cornea. Anatomopatologicamente l'epitelio congiuntivale xerotico mostra fatti di iper- e paracheratosi; sulle cellule in via di desquamazione si trovano, in grande abbondanza, germi saprofiti, specialmente il bacillo cosiddetto della xerosi.

La superficie congiuntivale può, inoltre, non essere più di aspetto liscio e presentare ulcerazioni o *rilevatezze* di vario tipo, piane o peduncolate, circoscritte (come avviene tipicamente nei tumori) o più o meno diffuse; queste ultime sono costituite essenzialmente dalla comparsa dei cosiddetti follicoli, delle papille e dei granuli o noduli. I follicoli sono rilevatezze emisferiche di colore grigiastro, non confluenti, che prediligono il fornice inferiore, ma reperibili pure altrove; le papille portano alla ipertrofia papillare, che fa assumere alla c. un aspetto vellutato, dovuto, appunto, ad escrescenze papilliformi, di colore, per lo più, rosso-vinoso, talora lattescente. I granuli sono formazioni giallo-rosee, delle dimensioni di una testa di spillo, talvolta confluenti e con tendenza alla colliquazione e all'ulcerazione, sia indovati profondamente nel tessuto congiuntivale, sia facenti salienza sulla c. stessa. Sulla c., soprattutto palpebrale, vi possono poi essere *cicatrici*, strie biancastre a disposizione lineare o stellare. I processi di cicatrizzazione conducono anche a riduzione dei fornici, che possono essere attraversati da briglie dette strie di simblefaron. Se al disotto di queste briglie si può passare con una sonda, come può avvenire dopo causticazioni, si parla di simblefaron anteriore; se la briglia fa corpo col cul di sacco, parliamo di simblefaron posteriore.

Il simblefaron può condurre a gravi retrazioni che giungono ad interessare le palpebre e a provocare, quindi, la deviazione del loro bordo libero.

Altro elemento importante nella semeiologia della c. è l'esistenza di una *secrezione* e l'aspetto di essa. Questa può, come si è detto, essere: *sierosa*, *catarrale*, *purulenta*, oppure rapprendersi, dando luogo alla formazione di *pseudomembrane*; queste vengono dette *crupali*, se superficiali e scarsamente aderenti al piano congiuntivale, *difteriche* se profonde e facenti corpo con la c. stessa, tanto da non poterne essere distaccate senza lasciare una zona ulcerata e sanguinante al disotto. I diversi tipi di secrezione sono spesso caratteristici di determinate forme di congiuntivite.

Malattie della congiuntiva

1. *Anomalie congenite*. – Le anomalie congenite della c. sono rare e rappresentate soprattutto da riduzione della sua estensione nel microftalmo, nell'anoftalmo e nel criptoftalmo congeniti, giungendo a mancare del tutto; si possono anche avere zone di xerosi congenita (dette anche tilomi o callosità) o aree di aspetto cutaneo (dermoidi). Sono state anche descritte aderenze fra tarso e c., la quale scende a ricoprire il primo dai fornici a guisa di grembiule (epitarso). Quest'ultima manifestazione è però, per lo più, acquisita.

2. *Disturbi del circolo*. – I disturbi circolatori congiuntivali sono stati in parte ricordati a proposito della semeiologia e consistono in una iperemia (che può essere attiva o passiva, interessante solo gli elementi vascolari maggiori o anche quelli più minuti), in varici congiuntivali, in tortuosità, dilatazioni aneurismatiche o riduzione del volume dei vasi (manifestazioni tutte che si osservano specialmente bene sulla c. bulbare, in prossimità del *limbus*, con l'aiuto della lampada a fessura).

La c. può poi presentare aree di ecchimosi, dovute a versamenti emorragici al di sotto di essa o nel suo

Digitized by Google

spessore, oppure dalla c. stessa possono partire emorragie, che si fanno strada verso l'esterno, per rottura di vasi superficiali (congiuntiviti acute, traumi, emopatie, mestruazioni vicarianti, fenomeni isterici, tumori vascolari, etc.). Abbiamo già accennato alla chemosi congiuntivale, che si verifica, sia per cause infiammatorie locali, sia per condizioni generali che aumentino la permeabilità capillare (tipicamente nelle nefriti, nelle ipoproteinemie e in certi stati tossici e allergici), sia per fenomeni di stasi locale, sia nel cosiddetto edema angioneurotico.

Anomalie della circolazione linfatica sono rappresentate da dilatazioni ed ectasie dei linfatici.

3. *Pigmentozioni.* – Pigmentazioni della c. si possono avere anzitutto per *cause esogene.* Tipica è la colorazione bruna nell'impregnazione argentica (medicamentosa o professionale) delle fibre elastiche della c. (che sembrano avere un potere riducente). Nell'argirosi oculare a tipo distrettuale, maggiormente interessata è la c. specialmente verso il fornice inferiore e il *limbus*; nell'argirosi (fig. 5, *a sinistra*) generalizzata, invece, è maggiormente interessata la cornea, più raramente anche la capsula del cristallino e il corpo vitreo. L'argirosi distrettuale oculare è generalmente causata dal lungo e continuo uso di preparati d'argento (specialmente nitrato) applicati sotto forma di instillazioni, pomate, etc. Anche altri metalli, benchè più raramente (ferro, arsenico, oro, etc.), e certe sostanze coloranti possono depositarsi nella c.; l'instillazione dell'adrenalina e suoi derivati può pure provocare una pigmentazione. *Pigmentazioni endogene* sono quelle di natura ematica, neoplastica (melanomi) (fig. 5, *al centro*), del morbo di Addison, dell'ocronosi e dell'avitaminosi A.

4. *Degenerazioni.* – Vi è anzitutto la *pinguecula* (v.), zona di degenerazione ialina della c. bulbare, situata ai lati della cornea, in corrispondenza dell'apertura palpebrale, di forma ovalare. Il nome di pinguecula è dovuto al colore giallognolo della formazione, che fu in origine ritenuta (erroneamente) costituita da grasso. Dalla pinguecula può poi prendere origine lo *pterigio* (v.), piega congiuntivale triangolare che si porta sulla cornea aderendo alla superficie di questa (fig. 5, *a destra*). Lo pterigio può manifestarsi sia temporalmente, sia, con maggior frequenza, nasalmente; può essere pure contemporaneo da due lati (pterigio doppio). Nello pterigio, solcato di vasi in senso orizzontale, si distinguono: una testa, un corpo e un collo. Al disotto del collo si può introdurre una sondina, che non giunge però a passare dall'altro lato, essendovi una tasca. Lo pterigio è progressivo verso il centro della cornea, che però non supera mai. Dallo pterigio deve distinguersi lo *pterigoide* o pseudopterigio: è anch'esso una piega di c. che si porta sulla cornea, ma ciò è la conseguenza di una perdita di sostanza alla periferia di quest'ultima, colmata anche a spese della vicina c., che viene così attratta sulla cornea.

Abbiamo poi fatti degenerativi *ialini*, *amiloidi*, *colloidi*, *calcarei* e *adiposi*, per lo più secondari a processi di lunga durata svoltisi nel tessuto congiuntivale (pinguecola, pterigio, tracoma, etc.). La degenerazione amiloide, come malattia a sé stante, è stata osservata per lo più in Russia; colpisce individui dai 25 ai 30 anni in uno o entrambi gli occhi; la c. si presenta giallastra (color salmone) notevolmente ispessita, friabile e poverissima di vasi; il processo s'inizia dalle pieghe di passaggio per poi estendersi alla c. bulbare e a quella palpebrale; la malattia ha decorso progressivo. Il tessuto sottocongiuntivale, inizialmente, appare infiltrato massivamente, in prevalenza da plasmacellule; indi si ha formazione di sostanza amiloide o ialina specie intorno ai vasi.

La degenerazione calcarea (formazione di depositi calcarei) è rara; la comparsa di formazioni ossee è, per lo più, espressione di stadi terminali della degenerazione ialina o amiloidea e del tracoma.

La litiasi della c. colpisce prevalentemente i vecchi e si manifesta come piccole formazioni dure di color giallastro nella palpebra superiore; essa è espressione di una degenerazione cellulare.

Fra le degenerazioni ialine segnaliamo quella superficiale elaioide, composta di minute sferule di aspetto oleoso, visibili con il microscopio corneale nell'ambito della rima palpebrale con o senza pinguecola associata. Forma degenerativa congiuntivale può anche considerarsi la *xerosi*: secchezza della c. da riportarsi, non a deficit della secrezione lacrimale, ma ad un'alterazione degenerativa del tessuto congiuntivale. Essa può essere conseguenza di malattie locali (formazioni cicatriziali conseguenti a tracoma, penfigo, ustioni, congiuntiviti membranose; lagoftalmo, ectropion, in cui la c. rimane pressoché costantemente esposta all'ambiente) e, in tal caso, l'alterazione interessa la c. in tutti i suoi strati (xerosi parenchimatosa); oppure può manifestarsi come sintomo di malattie generali (deficit di Vit. A), e allora l'alterazione è limitata all'epitelio (cheratomalacia [v.]).

5. *Traumatismi.* – Sono rappresentati dalla penetrazione di corpi estranei, dalle causticazioni, dalle ustioni e dalle ferite.

I *carpi estranei* possono essere di dimensioni piccolissime, ma determinare disturbi soggettivi notevoli, soprattutto se vengono in rapporto con la superficie corneale. Hanno per lo più sede nei fornici, specialmente in quello inferiore e, se piccoli, tendono ad essere convogliati verso l'angolo interno della rima palpebrale (lago lacrimale). A volte si localizzano nella piega subtarsale della c. palpebrale superiore.

Le *causticazioni* sono date da alcali o da acidi: fra le prime è comune soprattutto quella da calce.

Le *ustioni* sono invece dovute al calore e possono, come le precedenti, condurre ad ampie perdite di sostanza, cui seguono gravi retrazioni cicatriziali.

Le *lesioni da fredda* sono rare e senza serie conseguenze: vi è solo caduta dell'epitelio.

Le *ferite accidentali* della c. sono per lo più lacere e accompagnate da fatti emorragici che si verificano però anche per contusioni o per rottura spontanea dei vasi congiuntivali.

6. *Tumori.* – La c. può essere sede di un larghissimo numero di tumori; ci limiteremo a ricordare i più frequenti.

Le *cisti* possono essere a struttura epiteliale o dovute a dilatazione di vasi linfatici. Le cisti epiteliali possono determinarsi o per inclusione di elementi epiteliali (traumi, infiammazioni croniche), o per apposizioni di pliche congiuntivali (infiammazioni croniche), o per ritenzione ghiandolare; in quest'ultimo caso quelle delle ghiandole di Krause sono generalmenfe isolate e hanno sede nel fornice superiore, mentre quelle delle ghiandole di Henle sono multiple e per lo più hanno sede nel fornice inferiore. Le formazioni cistiche dovute a dilatazione dei vasi linfatici sono difficili a distinguersi dalle linfangettasie e dai linfangiomi.

Il *dermoide* è un tumoretto di forma lenticolare, di colore giallastro, generalmente a cavallo del margine corneale (lato esterno); non infrequentemente sulla palpebra superiore trovasi una nicchia che corrisponde alla sede del tumore. Istopatologicamente consiste di epitelio epidermico, peli, ghiandole sebacee, etc. È un tumore congenito che tende a svilupparsi nella pubertà.

Il *papilloma* congiuntivale è una proliferazione molle,

Digitized by Google

rossastra, peduncolata, a grappolo o digitata. I papillomi possono aver sede, o nella c., a livello del *cantus* interno e fornice, o nel *limbus*.

Istologicamente vi è uno stroma fibroso (vascolarizzato) attorno al quale si dispone l'epitelio, ispessito, ma senza caratteri di atipicità. Spiccata è la tendenza alle recidive dei papillomi, che possono, col tempo, acquistare aspetto carcinomatoso.

Gli epiteliomi hanno carattere assai più aggressivo; insorgono spesso al *limbus* come una masserella che ricorda, nell'aspetto, una flittena, e hanno per lo più la struttura degli epiteliomi squamocellulari corneificanti; più raramente quella del carcinoma a cellule basali della cute. Lasciati a sé stessi si sviluppano in profondità e possono penetrare nell'interno dell'occhio. Non danno metastasi.

I *fibromi* sono tumoretti polipoidi a superficie liscia, molli, vascolarizzati e facilmente sanguinanti (raramente, al contrario, duri, compatti, e scarsamente vascolarizzati), a sede, generalmente, nel fornice o nella c. palpebrale.

I *sarcomi* della c. sono spesso secondari a tumori primari dell'uvea; quelli primitivi prediligono il *limbus* (Duke-Elder) e sono, in genere, melanosarcomi a struttura fusocellulare.

Scarsa importanza hanno altri tumori, come gli *endoteliomi*, gli *angiomi*; un certo interesse presentano i *linfomi*, talora concomitanti con emopatie generali (leucemia linfatica, morbo di Hodgkin, etc.).

Particolare menzione meritano, infine, i *nevi*, composti da nidi di cellule dette neviche. Sono per lo più pigmentati e appaiono sulla superficie congiuntivale come zone più o meno brune, piane o leggermente rilevate; talvolta contengono cisti suscettibili di aumentare di dimensioni. Dai nevi possono originare tumori maligni chiamati ora melanoma maligno, ora nevosarcoma, ora nevocarcinoma, a seconda delle opinioni sull'origine delle cellule neviche, ritenute da alcuni di natura epiteliale, da altri connettivale, da altri nervosa.

7. *Infiammazioni*. – V. CONGIUNTIVITI.

Terapia medica e chirurgica delle affezioni congiuntivali

1. *Terapia medica*. – Per la terapia medica delle affezioni congiuntivali rimandiamo, principalmente, alla voce CONGIUNTIVITI. Le affezioni trattate nel presente articolo, infatti, non sono spesso suscettibili di beneficiare sensibilmente di una terapia medica. Ricorderemo, tuttavia, che i fenomeni infiammatori e congestizi della mucosa congiuntivale possono trarre vantaggio da applicazioni calde sulla parte; in taluni casi un'azione decongestionante favorevole può essere esplicata, invece, dalle compresse fredde. Nei fatti xerotici è indicata la terapia con Vit. A per via locale (collirio o pomata), oltre a quella per via generale, anche se il processo non è dovuto ad una carenza vitaminica.

Nelle pigmentazioni di natura esogena non è facile ottenere la loro eliminazione con la terapia medica; tuttavia nell'argirosi ciò si è dimostrato, almeno in parte, possibile, ricorrendo ad iniezioni sottocongiuntivali di tiosolfato e di ferricianuro di potassio.

La terapia medica dei traumatismi congiuntivali consiste anzitutto, quando si tratti di ferite, nel ricorrere all'abituale trattamento antibatterico preventivo locale e generale, principalmente, oggi, per mezzo di antibiotici e sulfamidici. In presenza di causticazioni chimiche bisogna, anzitutto, allontanare dal fornice congiuntivale i resti della sostanza che vi è penetrata, sia meccanicamente, sia ricorrendo a soluzioni debolmente acide o alcaline, rispettivamente nelle causticazioni da alcali e da acidi. Nelle causticazioni da calce viva si consiglia di praticare lavaggi della c. con liquidi oleosi anziché con soluzioni acquose. Per ridurre la tendenza necrotica della c. in seguito alla causticazione si ricorre oggi volentieri all'instillazione o, meglio, all'iniezione sottocongiuntivale di sostanze iperemizzanti (ac. nicotinico, Priscol®, etc.). Contro le causticazioni da calce si è mostrato utile, specialmente per le lesioni corneali concomitanti, il citrato trisodico e soprattutto l'ac. etilendiaminotetracetico (EDTA), sostanza chelante. Irrigazioni con soluzioni di *saccarosio* sono pure da consigliare a chi non disponga dei prodotti suddetti, quale terapia d'urgenza.

Iniezioni sottocongiuntivali di autosangue sono pure risultate giovevoli, come pure l'applicazione di Trasylol®.

Nelle perdite di sostanza (consecutive ad ustioni, dovute ad altre cause fisiche, etc.) si utilizzano sostanze che facilitano la riparazione, come i preparati vitaminici, il rosso-scarlatto, etc.

2. *Terapia chirurgica*. – È talvolta necessario ricorrere alla sutura di ferite o praticare plastiche per il rifacimento parziale, o anche totale, di tratti del sacco congiuntivale mancanti per retrazione o distruzione; a tale scopo si procede all'impianto (anche precocissimo) di altre mucose (buccale, vaginale, prepuziale) dello stesso soggetto, di c. prelevata dal cadavere o di membrane fetali (amnios).

Se è necessario escidere zone affette da processi degenerativi o neoplastici, il difetto che ne risulta viene, di regola, facilmente colmato, se non è eccessivamente ampio, mediante plastiche per scorrimento di tratti della c. sana. Nelle neoplasie sensibili alla terapia con raggi röntgen è opportuno far seguire all'asportazione del tumore un trattamento röntgen.

Dobbiamo anche ricordare che attraverso la c. si deve passare, incidendola, nelle operazioni sui muscoli oculari, nonché in numerosissimi interventi che si praticano sul bulbo. La c. può, inoltre, servire a coprire perdite di sostanza della cornea e a tenere in posto tratti di tessuto corneale.

Bibliografia

Berens C., *The Eye and its Diseases*, 1949, Saunders, Philadelphia, London.
Bietti A., *Trattato di oftalmoiatria*, I, 1925, Ist. Ed. Scientifico, Milano.
Bietti G. B., Bruna F., *Amer. J. Ophthal.*, 1960, 43, 50.
Bürki E., *Krankheiten der Bindehaut*, in *Lehrbuch der Augenheilkunde*, 1948, Karger, Basel.
Duke Elder S., *System of Ophthalmology*, I, VIII, 1965, Kimpton, London.
Jawetz E., Hanna L. *et al.*, *Amer. J. Ophthal.*, 1956, 41, 231.
Jawetz E., Kimura S. J. *et al.*, *Amer J. Ophthal.*, 1957, 40, 200.
Rénard G., Nataf R., *Maladies de la conjonctive*, in *Traité d'ophtalmologie*, IV, 1939, Masson, Paris.
Schieck F., *Die Erkrankungen der Conjunctiva*, in *Kurzes Handbuch der Ophthalmologie*, IV, 1931, Springer, Berlin.
Sorsby A., *Modern Trends in Ophthalmology*, II, 1948, Butterworths, London.
Velhagen K., *Der Augenarzt*, 1960, Thieme, Leipzig.

GIAMBATTISTA BIETTI

CONGIUNTIVITI

F. *conjonctivites*. - I. *conjunctivitis*. - T. *Bindehautentzündungen*. - S. *conjuntivitis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 941). - **Classificazione** (col. 941): *Congiuntiviti da batteri*. - *Congiuntiviti da virus e da agenti prossimi a questi*. - *Congiuntiviti da miceti*. - *Congiuntiviti da spirochete*. - *Congiuntiviti da protozoi vari*. - *Congiuntiviti da parassiti animali*. - *Congiuntiviti allergiche*. - *Congiuntiviti da sostanze tossiche endogene ed esogene*. - *Congiuntiviti da cause fisiche*. - *Congiuntiviti in affezioni cutanee*. - **Terapia** (col. 949).

Digitized by Google

Definizione

Il termine congiuntivite ha assunto attualmente limiti molto ampi; secondo autorevoli AA. (ad es. Duke Elder) clinicamente si può parlare di c. ogni qualvolta l'iperemia sia associata ad aumentata secrezione congiuntivale.

Classificazione

Le infiammazioni della congiuntiva possono essere classificate in base al loro decorso (acute, subacute e croniche), alla loro caratteristica clinica dominante (secernenti e nodulo-iperplastiche) o, come noi preferiamo, in base all'etiologia. Agenti etiologici delle c. sono: *a*) batteri; *b*) virus; *c*) miceti; *d*) spirochete; *e*) protozoi vari; *f*) parassiti animali; *g*) fatti allergici in senso lato; *h*) sostanze tossiche endogene o esogene; *i*) cause fisiche; *l*) affezioni cutanee varie delle regioni viciniori.

Congiuntiviti da batteri

Ricorderemo anzitutto la *c. catarrale acuta da bacillo di Koch-Weeks* (v. HEMOPHILUS GENERE), che si manifesta per lo più in modo epidemico, con un quadro spesso imponente: chemosi palpebrale e congiuntivale, abbondante secrezione mucopurulenta, emorragie sottocongiuntivali, talvolta con piccole flittene e infiltrati limbari (fig. 1). Non rara la partecipazione corneale, che può essere gravissima. È comune soprattutto nell'Africa settentrionale e nel prossimo Oriente, in forma epidemica stagionale.

La *c. acuta da bacilla di Pfeiffer* (v. HEMOPHILUS GENERE) si accompagna di solito all'influenza; vi può essere una grande varietà nell'intensità della malattia: da una semplice iniezione congiuntivale fino alle manifestazioni più imponenti, ma senza complicanze corneali.

Nella *c. da pneumococco* si riconoscono generalmente due forme: una acuta, con caratteristiche analoghe all'infiammazione prodotta dal bacillo di Koch-Weeks, e una ad andamento catarrale cronico.

Nella *farma da streptococco* distinguiamo una c. secondaria ad affezioni delle vie lacrimali, con iperemia, soprattutto in corrispondenza dell'angolo interno dell'occhio, e scarsa secrezione, e una forma pseudomembranosa, spesso molto grave, con complicazioni corneali e, talora, fenomeni di sepsi secondaria generalizzata.

Lo *stafilococco* può dare forme di c. cronica e acuta, con secrezione catarrale e modeste complicazioni corneali.

Un'altra forma di c. batterica catarrale è quella da *diplobacillo* di Morax-Axenfeld (v. MORAXELLA GENERE) o *c. angolare*, a decorso per lo più subacuto. Essa deve il suo nome al fatto che il processo infiammatorio è più intenso alle commessure palpebrali, che si presentano iperemiche, con un eritema umido. La forma è altamente contagiosa ma facilmente dominabile con solfato di zinco. Rare, ma non eccezionali, le complicanze corneali.

Tralasceremo di parlare delle altre c. batteriche catarrali, passando invece alla *c. purulenta* o blenorragica, sostenuta di regola dal *gonococco*. Vi è la forma che colpisce i neonati di madri affette da blenorragia genitale, e che insorge dopo 4-5 giorni dalla nascita; quella delle bambine affette da vulvovaginite blenorragica e, infine, la forma dell'adulto, che insorge, di regola, in soggetti con blenorragia uretrale. Nel decorso distinguiamo uno stadio d'infiltrazione, con palpebre e congiuntiva bulbare fortemente chemotiche e scarsa secrezione sierosa. Segue lo stadio della secrezione purulenta o piotroico, cui tien dietro la riduzione della chemosi, il trasformarsi graduale della secrezione in mucopurulenta e catarrale, ed il determinarsi di un'ipertrofia, condizione, questa, che dura alcune settimane. L'affezione può assumere carattere di gravità considerevole quando venga interessata la cornea. La malattia

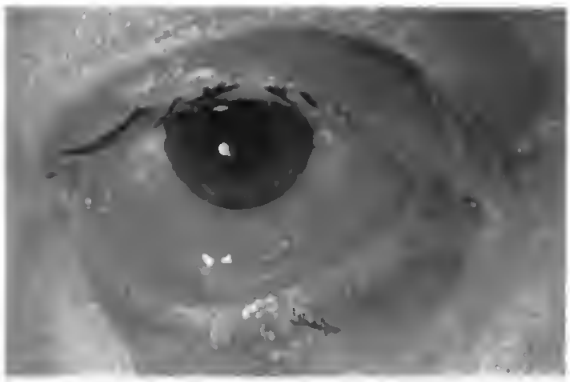


Fig. 1. C. catarrale acuta.

è stata perciò giustamente temuta e si deve all'introduzione della profilassi alla Credé (istillazione di 1 gtt di nitrato d'argento al 2% negli occhi del bambini subito dopo la nascita) se il numero dei ciechi per tale affezione decrebbe considerevolmente in un passato non molto lontano. Oggi essa dà preoccupazioni molto minori, venendo dominata dai sulfamidici e dalla penicillina. V. anche: GONOAAEA.

La *c. pseudomembranosa* è sostenuta anzitutto dal *bacillo di Loeffler*, che produce una forma difterica. A un primo periodo di infiltrazione succede quello blenorroico, durante il quale le parti congiuntivali infiltrate diventano necrotiche e le pseudomembrane si eliminano, lasciando aree ulcerate che vanno incontro a cicatrizzazione (3° stadio). Le cicatrici possono essere considerevoli, con retrazione congiuntivale e deformità palpebrale. Temibili le complicanze corneali.

Tra le c. granulomatose batteriche rammenteremo, anzitutto, quella *tubercolare*. Possiamo avere: *a*) un tipo ulcerativo (ulcera della congiuntiva tarsale e dei fornici, con granulazioni e adenopatia preauricolare); *b*) uno nodulare o follicolare; *c*) uno vegetante (proliferazioni papillari rotonde della congiuntiva palpebrale e del fornice); *d*) uno luposo, che interessa soprattutto la congiuntiva bulbare, con numerose ulcerazioni a bordi tagliati a picco e tumidi. Nella *lebbra* (v.) vi è una forma nodulare oppure un ispessimento della congiuntiva perilimbica.

Nella *c.* da *Pasteurella tularensis* la malattia è caratterizzata da ulcere necrotiche della congiuntiva, con interessamento ghiandolare e disturbi generali, che possono essere gravissimi. Tanto la forma tubercolare che quella tularense possono assumere l'aspetto della cosiddetta c. di Parinaud (forma vegetante con granulazioni talora ulcerate e adenopatia preauricolare satellite che può giungere fino alla suppurazione).

Congiuntiviti da virus e da agenti prossimi a questi

Possiamo distinguere 4 categorie: 1) affezioni congiuntivali da agenti peculiari della congiuntiva; 2) manifestazioni congiuntivali da virus suscettibili di localizzarsi in altre porzioni dell'organismo e nelle quali la lesione congiuntivale è fenomeno concomitante, ma, talora, anche localizzazione monosintomatica; 3) affezioni congiuntivali da rickettsie; 4) affezioni congiuntivali, la cui origine virale è ancora ipotetica.

1. *Affezioni congiuntivali da agenti virali tipici a prossimi ai virus peculiari della congiuntiva.* – Dobbiamo qui distinguere due categorie di agenti e precisamente: *a*) virus

Digitized by Google

Fig. 2. C. epidemica.

propriamente detti e *b*) agenti che hanno qualità prossime a quelle dei virus (e spesso ancora definiti come tali), ma anche proprie dei batteri (membrana di ac. muramico, presenza di DNA e RNA, sensibilità ai sulfamidici e agli antibiotici), e che vengono oggi chiamati *clamidie* o *bedsonie* o del *gruppo P.L.T.* (psittacosi, linfogranuloma venereo, tracoma).

Alla prima categoria appartengono essenzialmente gli *adenovirus* (v.), fra i quali è da considerare come tipicamente oculare il tipo 8, responsabile della cosiddetta *cheratocongiuntivite epidemica* [c.c.e.; fig. 2], mentre altri adenovirus, pur potendo dar luogo a c., anche monosintomatiche di tipo follicolare (tipi 2, 3, 4, 6, 7, 9, etc.), di cui diremo più sotto, possono provocare anche, contemporaneamente o isolatamente, lesioni extraoculari.

La c. c. e. è caratterizzata da una c. follicolare acuta, con rigonfiamento della plica semilunare, adenopatia satellite, fotofobia, notevole edema palpebrale, cui fa seguito (in un numero diverso di casi a seconda delle epidemie) la comparsa di infiltrati corneali multipli superficiali rotondeggianti, destinati a riassorbirsi col tempo, ma di lunghissima durata (molti mesi, sino ad un paio d'anni). Nei bambini piccoli si possono avere quadri di c. pseudomembranosa, con minor frequenza della partecipazione corneale.

La c. c. e. si verifica per lo più in piccole epidemie che prediligono determinate comunità (operai di opifici, soprattutto metallurgici, ospedali, unità militari, etc.).

Ad un agente virale è probabilmente dovuta pure la *c. follicolare cronica di Axenfeld*, forma contagiosa, di lunga durata e che non dà luogo a complicanze corneali.

Alla seconda categoria, cioè alle *clamidie* o *bedsonie*, appartengono agenti responsabili di varie affezioni, che però, nel campo oftalmologico umano, sono rappresentate essenzialmente dal *tracoma* e dalla *c. da inclusi*, strettamente tra loro apparentati o, secondo alcuni, addirittura identici, con possibili proprietà diverse da un ceppo all'altro, o di diversa risposta, da un ospite all'altro. Anche per *la malattia di Reiter* (v. sotto) si sono recentemente chiamate in causa le bedsonie.

Il tracoma è un processo infiammatorio congiuntivale, di regola ad andamento cronico, non disgiunto, talora, da fenomeni acuti e caratterizzato da granulazioni congiuntivali, cui segue, nel processo di guarigione, la comparsa di cicatrici; a tali alterazioni delle congiuntive, altre, di varia gravità, si accompagnano a carico degli annessi e del globo oculare. Di esso parleremo diffusamente alla voce relativa (v. TRACOMA).

All'agente della cosiddetta c. da inclusi (*Chlamydia oculogenitalis*) è dovuta l'*aftalmoblenorrea abatterica del neonato*. Essa ha un periodo d'incubazione più lungo di quello della forma gonococcica e un decorso più mite, essendo anche assai più rare le complicanze corneali. Caratteristica è la considerevole ipertrofia congiuntivale. Nel citoplasma delle cellule epiteliali si rinvengono inclusi assolutamente identici a quelli del tracoma. La presenza di tali inclusi si nota anche nella cosiddetta *c. da piscina*, che deve questo nome al fatto di essere stata rilevata particolarmente tra frequentatori di piscine pubbliche. Si tratta di una c. acuta abatterica, con considerevoli elementi follicolari, ipertrofia, adenopatia preauricolare e benignità di decorso, data l'assenza di complicanze corneali. Oggi sappiamo che la c. da inclusi del neonato e la c. da piscina sono la medesima malattia, e che il loro decorso presenta diversità solo perché, nel neonato, gli elementi linfatici della congiuntiva non sono ancora sviluppati. Entrambe le forme hanno origine genitale. L'agente, infatti, è reperibile sia nel canale uretrale dell'uomo, sia nella regione cervicale della donna e provoca un lieve catarro genitale, che passa per lo più inavvertito. L'esistenza delle inclusioni ha fatto chiamare queste affezioni col nome di *paratracoma*, e vi è stato anche chi ha sostenuto, come si è detto sopra, trattarsi (per il tracoma e per queste forme) di un unico agente, adattatosi a vivere nella mucosa uretrale e in quella cervicale dell'utero.

Un tempo si distingueva dal tracoma e dalla c. da inclusi, l'*epiteliasi desquamativa samoense*, endemica in talune isole del Pacifico. Essa comincia con una c. acuta e presenta, poi, un lungo decorso, con formazione di follicoli. Oltre alle inclusioni, analoghe a quelle del tracoma, è caratteristica l'intensa e diffusa atrofia epiteliale. Oggi è però considerata solo un aspetto del tracoma.

2. *Manifestazioni congiuntivali da virus suscettibili di localizzarsi in altre parziali dell'organismo.* – Tra le affezioni di questo gruppo vanno anzitutto ricordate le manifestazioni erpetiche. Nel corso di un *herpes zoster oftalmico*, infatti, anche sulla congiuntiva si possono osservare piccole vescicole, analogamente a quanto si verifica sulla cute. Il virus dell'*herpes febrilis* può dare pure c. catarrali e pseudomembranose, oltre alle note lesioni corneali.

Vescicole congiuntivali suscettibili di ulcerarsi sono state osservate nell'uomo per infezione dal virus dell'*afta epizootica* (v.) dei bovini. Ai virus suscettibili di localizzarsi in altre parti dell'organismo, ma capaci anche di insediamenti congiuntivali, monosintomatici o meno, possiamo inoltre ascrivere gli adenovirus, dei quali si è già fatta parola.

Mentre l'adenovirus tipo 8, come si è detto, è praticamente responsabile solo di una forma oculare, la c. c. e. già illustrata, con scarsissima o nulla partecipazione generale, altri adenovirus, pur potendo dare c. follicolari acute (analoghe alla c. c. e., ma senza o con trascurabili lesioni corneali epiteliali) monosintomatiche (si parla allora di c. di Béal), determinano anche (soprattutto il tipo 3) alterazioni delle alte vie respiratorie a carattere spesso febbrile, donde il nome di *febbre adenoido-faringo-congiuntivale* (da virus denominati perciò anche APC) dato a questo complesso di manifestazioni.

Queste forme sono altamente contagiose e si diffondono facilmente in comunità (ad es. campeggi, scuole, unità militari, etc.), ma sono sostanzialmente benigne, sia per la breve durata delle manifestazioni generali, sia perché non lasciano reliquati cicatriziali a livello congiuntivale, anche se i follicoli richiedono alcune settimane per scomparire.

Digitized by Google

Il virus del *linfogranuloma venereo* o malattia di Nicolas-Favre è suscettibile di localizzarsi nella congiuntiva, dando luogo ad una forma acuta, più o meno imponente, con risentimento linfoghiandolare preauricolare, secrezione, elementi follicolari e ulcerazioni, talora col quadro della c. di Parinaud.

Una reazione congiuntivale si osserva, poi, quando, sul bordo palpebrale, si insediano neoformazioni provocate dal virus del *mollusco contagioso* o da quello della *verruca volgare*. Si tratta di forme follicolari nel mollusco, o catarrali nella verruca, talvolta con modeste complicanze corneali, che cedono rapidamente con l'asportazione dei tumoretti. Tali c., piuttosto che originate dalla moltiplicazione del virus nella congiuntiva, sembrano essere di natura tossica o allergica, dovute, cioè, alle cellule epiteliali contenenti i virus, desquamate dal bordo palpebrale.

Nella congiuntiva possono anche localizzarsi i virus della *laringotracheite infettiva* dei polli e della *pseudopeste aviaria* (forma di Parinaud) e, infine, della cosiddetta *malattia di Newcastle* (emorragie e c. acuta follicolare con adenopatia).

L'*infezione vaccinica* della congiuntiva è, in genere, concomitante con lesioni palpebrali ed è rappresentata da un'intensa c. acuta secernente, con adenopatia, pseudomembrane e ulcerazioni.

La congiuntiva può pure essere partecipe di processi infettivi generali da virus. Abbiamo così iperemia congiuntivale, con modica secrezione nell'*influenza* e nel *raffreddore comune*, nel *morbilla* (ove sulla congiuntiva si possono rilevare le chiazze di Köplik), nella *rosalia*, nella *parotite epidemica*, nella *dengue*. Nel *vaiolo* si osserva una c. catarrale esantematica a rapido decorso; più raramente vere pustole. Nella *varicella* si osservano talora flittenule congiuntivali.

3. *Affezioni congiuntivali sostenute da rickettsie.* – Nelle diverse forme di rickettsiosi (tifo esantematico, *tsutsugamushi*, febbre bottonosa del Mediterraneo, febbre Q, tifo murino) si constatano, accanto a più gravi manifestazioni oculari, anche fenomeni congiuntivali, per lo più modesti fatti iperemici, con scarsa secrezione. Nella febbre bottonosa del Mediterraneo la congiuntiva può rappresentare la porta d'ingresso della malattia.

È nota l'ipotesi che fece del tracoma una rickettsiosi, supposizione che non fu però confermata. Esiste tuttavia la cheratocongiuntivite epizootica degli ovini, dei bovini, dei suini, che sembra sostenuta da una rickettsia di grosse dimensioni, detta *Rickettsia conjunctivae* di Coles (oggi *Colesiota conjunctivae*).

4. *Affezioni congiuntivali di etiologia virale dubbia.* – A tale categoria appartengono, anzitutto, un certo numero di c. dette follicolari per essere caratterizzate dalla comparsa di follicoli. Tale la *c. follicolare* cronica di Axenfeld, per la quale un'etiologia batterica non è stata accertata, pur ascrivendosi al *Bacterium granulosis* (*Noguchia granulosis*) la proprietà di determinare forme del genere. Altre forme follicolari sono, invece, espressioni di uno stato linfatico (follicolosi).

Ricordiamo poi il cosiddetto *penfigo della congiuntiva*, che si può verificare sia in concomitanza di lesioni extraoculari, specialmente delle mucose, sia come manifestazione monosintomatica. Tipicamente si hanno formazioni bollose della congiuntiva, che poi si rompono, con consecutiva cicatrizzazione e retrazione. Generalmente, però, la fase bollosa non viene riscontrata e si assiste solo ad un graduale raggrinzamento della congiuntiva con complicanze palpebrali e corneali, simili a quelle che si constatano nel tracoma (entropion, xeroftalmo, etc.). Si preferisce oggi chiamare tale forma c. mucosinechiante o penfigoide congiuntivale. Altre affezioni per le quali un'etiologia da virus è stata prospettata sono: la *malattia di Reiter* (uretrite non gonococcica, artrite e c. endogena di tipo acuto, nella quale ultimamente sono state rinvenute bedsonie) e la *malattia di Stevens-Johnson* o ectodermosi pluriorifiziale (eritema essudativo multiforme, con alterazioni della mucosa orale e congiuntivale di tipo ulcerativo).

Congiuntiviti da miceti

Le micosi congiuntivali sono piuttosto rare, nonostante che, ad esami accurati, la presenza dei funghi nella congiuntiva risulti frequentemente. Alterazioni vere e proprie della congiuntiva sono date, anzitutto, da *leptotricee* e *streptotricee*, che producono neoformazioni per lo più nodulari. Con le leptotricosi della congiuntiva sarebbero, secondo Verhoeff, da identificare molti casi della c. detta di Parinaud. Si conoscono anche casi di *rinosporidiasi*, *blastomicosi*, *botriomicosi*, con formazioni granulomatose.

Congiuntiviti da spirochete

La *sifilide* (v.), la più diffusa delle spirochetosi, può localizzarsi sulla congiuntiva sia come sifiloma iniziale, sia come manifestazione secondaria, sia come manifestazione terziaria, sotto forma di gomma. Si tratta di lesioni rare. Il sifiloma iniziale della congiuntiva è analogo a quello che si riscontra in altre regioni e predilige la congiuntiva del fornice inferiore a quella bulbare in basso. Vi è, oltre alla lesione congiuntivale, di aspetto lardaceo, ulcerata, indolente, con margini duri e infiltrati, adenopatia preauricolare e sottomascellare.

Nella sifilide secondaria vi possono essere sia una semplice c., con notevole iperemia e chemosi di aspetto per nulla caratteristico, sia un'infiltrazione della congiuntiva e del tessuto episclerale, usualmente dell'area bulbare. Più caratteristica è, in questo stadio, la c. granulare o papulosa, ove la congiuntiva tarsale presenta una proliferazione di tipo follicolare, o, per meglio dire, un'ipertrofia papillare che può essere accompagnata da panno e da tarsite. In concomitanza con le alterazioni cutanee, si possono avere, sempre nel periodo secondario, roseole e papule. Le gomme, assai rare, appaiono come un tumoretto non dolente, semplice o multiplo, passibile di ulcerarsi, più facilmente sulla congiuntiva bulbare.

Fra le altre spirochetosi ricordiamo che, nella *framboesia*, si può avere, nel 2° stadio, una forma congiuntivale secernente, dalla quale è stato isolato il *Treponema pertenue*.

Anche nella *febbre ricorrente africana* (*Spirochaeta duttoni*) si può osservare una cheratocongiuntivite, che può essere primitiva rappresentando la porta d'ingresso dell'infezione.

Nella *malattia del sonno* (castellanosi, tripanosomiasi africana) una c. catarrale si constata nell'uomo solo eccezionalmente, a differenza di quanto avviene nell'animale.

Congiuntiviti da protozoi vari

Nel campo dei protozoi, ricordiamo ancora che eccezionale è la localizzazione delle *amebe* nella congiuntiva, come pure sono estremamente rare lesioni da *leishmania*, propagate di solito da un bottone d'oriente della cute viciniore.

Congiuntiviti da parassiti animali

Nella congiuntiva possono localizzarsi vari tipi di *filaria* (nematelminti) nonché *platelminti*, che provocano i quadri della *schistosomiasi*, della *sparganosi*, dell'*echinococcosi* e della *cisticercosi*. Note sono pure le *miasi congiuntivali*,

Digitized by Google

Fig. 3. C. o catarro primaverile.

provocate dalla presenza di larve di mosche nel fornice congiuntivale, miasi che vanno dalla semplice c. con iperemia a forme più profonde e distruttive.

Congiuntiviti allergiche

Le c. allergiche vengono, per importanza, subito dopo quelle batteriche. La congiuntiva, infatti, è suscettibile di reagire a *pollini*, a *proteine vegetali* ed *animali*, a *proteine batteriche* e a determinate *sostanze medicamentose*. Un'altra particolare forma, che può essere considerata in questo gruppo, è il catarro primaverile.

Nelle c. allergiche si osserva, per lo più, la comparsa sulla congiuntiva, specie palpebrale, di proliferazioni, che vanno da minuti sollevamenti, rotondeggianti e trasparenti, quasi fossero grani di sabbia, sino a veri e propri follicoli; frequente è il prurito. Se in certi casi, come nella forma da fieno (in ragione della concomitante sintomatologia generale), o in quelle medicamentose (atropina, eserina, etc.), spesso accompagnate da dermatite palpebrale, la diagnosi è agevole, in molti altri casi occorre ricercare l'allergene nei cibi, negli ambienti di vita o di lavoro o nelle sostanze che, comunque, vengano a contatto con l'individuo, per es. i cosmetici. Anche le c. da verruca e da mollusco, già ricordate, sono forse di natura allergica.

Fra le c. da proteine batteriche la più importante è senza dubbio la cosiddetta *cheratocangiuntivite flittemulare*, designata anche come linfatica, scrofolosa o eczematosa. Essa è caratterizzata da eruzioni di tipo nodulare, impropriamente dette flittene per il loro aspetto simile a vescicole (in realtà si tratta di noduletti solidi), che insorgono, di regola, sulla congiuntiva bulbare, con predilezione per il *limbus*, donde poi passano sulla cornea, che può essere però anche colpita primitivamente. Per quanto le flittene possano essere determinate da qualsiasi allergene, la proteina sensibilizzante, e quindi scatenante, è di solito quella tubercolare. Solo in alcuni casi l'allergene può essere alimentare. Si tratta infatti, per lo più, di individui giovani, generalmente bambini, i quali presentano focolai tubercolari extraoculari. La forma è frequente negli strati sociali poveri e l'aumento di essa dopo la I e la II guerra mondiale indica che le cattive condizioni alimentari rappresentano un fattore predisponente. Questi soggetti, pur sensibilizzati dalla proteina tubercolare, rispondono talora con flittene anche a stimoli diversi (polveri, batteri, etc.) essendo parallergici. L'affezione ha carattere recidivante; se vi sono complicanze corneali può assumere particolare gravità.

Quanto al *catarro primaverile*, si tratta di una c. a incidenza stagionale, con proliferazioni papillari che ricordano la pavimentazione di una strada romana, di colore lattescente e che si sviluppano, tipicamente, sulla congiuntiva tarsale superiore (fig. 3). In molti casi esiste anche un'ipertrofia gelatinosa della regione limbare in corrispondenza dell'apertura palpebrale o nella porzione superiore; caratteristico è il prurito. Essa è più frequente nelle regioni a clima mediterraneo. Benché l'etiologia non sia chiara e siano in gioco fattori costituzionali ed endocrini, sembra probabile che si tratti di una forma da fotosensibilizzazione. Eccezionali le complicanze corneali; nonostante il carattere recidivante, la forma si esaurisce, dopo essere ricomparsa per alcuni anni.

Congiuntiviti da sostanze tossiche endogene ed esogene

Tossine endogene sono rappresentate da veleni batterici o metabolici. Abbiamo, così, c. tossiche nel corso di malattie infettive generali, ad es. quella *gonotossica di Fournier*. C. metaboliche si osservano in *uricemici*, in *gattosi*, o per riassorbimento di *tossine dal tratto intestinale*. Le *sostanze chimiche* irritanti la congiuntiva, di origine esogena, possono venire a contatto con essa nelle malattie professionali o essere introdotte intenzionalmente nella congiuntiva a scopo autolesionistico. Esse sono così numerose che rinunziamo ad elencarle. Anche *medicamenti* e *gas di guerra*, fra i quali ricordiamo soprattutto l'yprite, oltre ai meno dannosi gas lacrimogeni, possono danneggiare le parti esterne dell'occhio.

Fra le sostanze tossiche di *origine animale* ricordiamo che punture e secrezioni di insetti possono determinare lesioni congiuntivali (tipica l'oftalmozoosi da *Paederus*, nella valle padana). Anche il sangue di anguilla provoca una c. acuta con intensa chemosi. Vi è poi una c. di tipo granulomatoso data dai peli di bruco: la *c. nodosa*.

Varie *sostanze vegetali* possono produrre c. e tale proprietà è stata spesso sfruttata a scopo autolesionistico, principalmente da militari. Sono stati usati semi di ricino spappolati, polvere d'ipecacuana, di scilla, di elleboro, il lattice di euforbiacee, l'*Abrus praecatorius* (*jequirity*). Caratteristica delle forme autolesionistiche è, in genere, la loro localizzazione al solo fornice congiuntivale inferiore, essendo questo il più facilmente accessibile alle manovre provocatrici. Anche i peli di alcuni vegetali (primulacee, rosa canina) possono dar luogo a c. di tipo acuto o nodoso.

Congiuntiviti da cause fisiche

Una tipica c. da cause fisiche è quella dovuta ai *raggi U.V.* Essa si verifica sotto forma di *oftalmia nivale*, oppure negli attori operanti alle luci dei teatri di posa, ricchi dei suddetti raggi, negli individui esposti alla fiamma ossidrica e, infine, in chi ha subito l'azione delle lampade a vapori di mercurio. Si tratta di una c. acuta, con partecipazione dell'epitelio corneale, che insorge dopo un periodo di latenza di alcune ore.

Anche i *raggi infrarossi* possono dar luogo a una reazione congiuntivale, paragonabile, nelle forme lievi, all'eritema cutaneo. Le applicazioni di *raggi röntgen* e di *radium* possono pure essere seguite da iperemia congiuntivale. Delle ustioni vere e proprie diremo più oltre.

Congiuntiviti in affezioni cutanee

Fra le affezioni cutanee suscettibili di interessare la congiuntiva ricordiamo l'*acne rosacea* (che interessa anche la cornea e l'episclera), l'*eritema essudativo multiforme*, la *dermatite erpetiforme*, l'*idroa vacciniforme*, l'*epidermolisi bollosa*, lo *xeroderma pigmentoso*, l'*acanthosis nigricans*, la *psoriasi*, il *lichen planus*, il *lichen acuminatus*, l'*ittiosi*, oltre al *penfigo* già ricordato.

Digitized by Google

Terapia

Le forme congiuntivali di natura infettiva vengono per lo più trattate con cure medicamentose. In presenza di fatti batterici si usano ormai sistematicamente antibiotici e sulfamidici per via generale e locale, sotto forma di collirio o di pomate. Riguardo ai germi tipici della congiuntiva è da rilevare che il diplobacillo è sensibile alla penicillina e il b. di Koch-Weeks alla streptomicina, alle tetracicline, all'eritromicina, etc. Ai sulfamidici e alla penicillina, come pure al cloramfenicolo, alle tetracicline, all'eritromicina, alla spiramicina, alla novobiocina (non alla streptomicina, alla polimixina B, alla neomicina) risponde favorevolmente anche il tracoma, nel quale sia la clamidia che la flora delle c. sovrapposte risultano sensibili all'azione dei predetti farmaci. Sensibile è pure l'agente dell'oftalmoblenorrea da inclusi. Non così invece i virus veri e propri, responsabili di lesioni congiuntivali. Solo il virus dell'*herpes simplex* è sensibile all'IDU (5-*iodio*-2'*desossiuridina*), un citostatico, da applicare solo localmente, essendo tossico.

Questa moderna terapia ha quasi del tutto detronizzato i vecchi rimedi, che si impiegano ormai in misura sempre minore. Si tratta di sostanze ad azione antibatterica o comunque antinfettiva, rappresentate da metalli in composizioni organiche o inorganiche (argento, mercurio, zinco, etc.), da astringenti (zinco, cadmio, tannino, allume), da caustici (rame). Sulla congiuntiva si possono applicare anche anestetici (cocaina e succedanei), antiallergici vari, e decongestionanti (adrenalina, Privina®, etc.). Avvertiamo che nelle affezioni congiuntivali di natura infettiva, se vi è secrezione, è controindicata la fasciatura dell'occhio, perché favorisce il ristagno della secrezione stessa. Ci si limiti alla protezione con occhiali scuri o con benda mobile a tendina.

Nel campo della terapia chirurgica trovano posto, anzitutto, gli interventi che mirano a distruggere, attraverso escissioni, intenso massaggio ed espressione, le granulazioni congiuntivali, principalmente quelle del tracoma. Queste possono venire distrutte anche diatermicamente. All'asportazione delle granulazioni si ricorre, talvolta, anche nel catarro primaverile.

Bisogna avvertire che nelle ipertrofie congiuntivali la terapia chirurgica deve mantenersi entro limiti ragionevolmente modesti. Un'eccessiva distruzione della mucosa congiuntivale diviene, infatti, responsabile di estese cicatrizzazioni e retrazioni di essa, determinando così gravi inconvenienti per le palpebre e per lo stesso globo oculare (simblefaron, deviazioni palpebrali, etc.).

Nelle forme congiuntivali ipertrofiche e resistenti alle comuni forme di terapia si è fatto ricorso pure all'applicazione di raggi röntgen e di radium. Occorre, naturalmente, proteggere qui in modo adeguato il globo oculare. Le crioapplicazioni (lapis di CO_2 e criocauterio) sono pure usate con notevole vantaggio specialmente nelle forme follicolari. (V. anche: CONGIUNTIVA).

Per la bibliografia: v. CONGIUNTIVA.

GIAMBATTISTA BIETTI

CONGLUTINAZIONE

F. *conglutination*. - I. *conglutination*. - T. *Konglutination*. - S. *conglutinación*.

Il termine conglutinazione fu introdotto da Bordet e Gay (1906) per indicare la proprietà del siero normale di bue di agglutinare i globuli rossi sensibilizzati (dall'anticorpo corrispondente), che hanno reagito con il complemento (C') (globuli rossi alessinati: v. ALESSINA). Per estensione esso oggi viene usato per indicare tutti i fenomeni di agglutinazione cui danno luogo i complessi cellula-anticorpo sensibilizzante o, in senso più lato, i complessi antigene-anticorpo dopo trattamento con C', siano essi dovuti alla suddetta attività del siero bovino normale oppure ad immunoconglutinine (v. sotto).

La sostanza responsabile di tale proprietà del siero normale di bue (e di alcuni altri ruminanti) è detta *conglutinina*; è una proteina, presente nel siero stesso in piccola quantità (5 mg%), identificata da Lachmann e Coombs nel 1965. La conglutinina appartiene alla frazione euglobulinica del siero, ha p. m. di ca. 750.000 e all'elettroforesi migra nella regione delle β-globuline: non è un anticorpo. Chimicamente è precipitata da solfato d'ammonio al 33% di saturazione; è solubile a pH e forza ionica fisiologici fino a concentrazioni finali di 5 mg/ml.

Nonostante che la sua struttura sia analoga a quella delle immunoglobuline (entrambe infatti sono composte da più catene polipeptidiche legate da ponti disolfurici), si distingue da queste ultime sia per la composizione in aminoacidi (è particolarmente ricca di glicina) sia per la maggiore resistenza alle trasformazioni e alla degradazione ad opera di agenti chimici (sali di ammonio, ac. acetico, mercaptoetanolo) o di agenti enzimatici, quali la pepsina, la neuroaminidasi o la cellulasi; è invece molto sensibile alla tripsina. L'attività sierologica della conglutinina non è alterata dal riscaldamento a 56 °C per 30 min, per cui il siero bovino usato per il test di c. è trattato in tale maniera allo scopo di inattivare il C'. Qualche analogia viene mostrata dalla conglutinina con la proteina C-reattiva e con la properdina, benché la proteina C-reattiva non agglutini le emazie alessinate e la properdina, che pure non agglutina le emazie, sia anche termolabile.

Il bersaglio su cui agisce la conglutinina è dato dai componenti del complemento C'3 e, in minor grado, C'4, adsorbiti sulle emazie sensibilizzate o su altri aggregati immuni inerti; la reazione richiede la presenza di ioni Ca^{++}. È stato dimostrato con sicurezza che la conglutinina non reagisce né con emazie sensibilizzate né con C' libero in soluzione.

La conglutinina reagisce anche, in presenza di ioni Ca^{++}, con cellule di lievito e con alcuni polisaccaridi. Il componente del lievito responsabile della reazione (conglutinogeno) è un mucopolisaccaride della parete, che contiene mannoso, glicosamina e proteina (12%); esso inibisce la reazione tra conglutinina ed eritrociti sensibilizzati. Si pensa pertanto che i siti della molecola della conglutinina implicati nelle due reazioni siano gli stessi e che il determinante implicato del C' fissato sia prevalentemente di natura polisaccaridica.

Immunoconglutinine

Il siero degli animali da laboratorio è normalmente privo di conglutinina. In seguito all'introduzione di batteri sensibilizzati con anticorpo e ricoperti di C', o di C' adsorbito su di un substrato inerte quale il caolino, esso può presentare attività immunoconglutininica, come avviene anche trattando a lungo l'animale con batteri non sensibilizzati.

Le sostanze responsabili dell'attività conglutininica indotta vengono chiamate immunoconglutinine e possono essere definite come un gruppo di anticorpi specifici verso determinanti antigenici presenti nella molecola del C', inaccessibili quando il C' è libero in soluzione, ma che vengono esposti quando il C' si fissa su complessi immuni o su un substrato inerte.

Le immunoconglutinine (che in linguaggio internazionale vengono indicate con I-K) si possono formare per autostimolazione o per eterostimolazione. Nel primo caso il C' fissato è quello naturalmente presente nel siero e che aderisce ai complessi immuni che via via si vanno

Digitized by Google

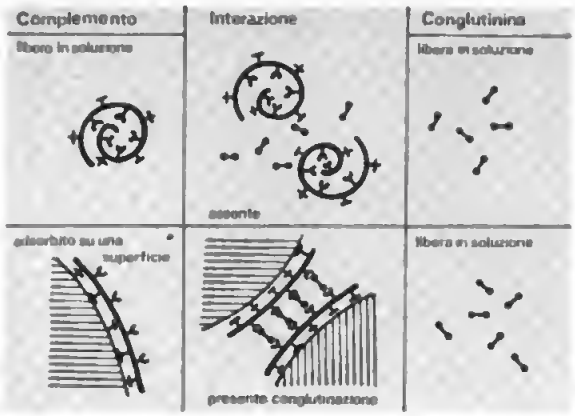


Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'ipotetico meccanismo di interazione tra conglutinina e complemento adsorbito.

formando. Il fatto che attività conglutininica non si trovi di frequente in soggetti normali di molte specie animali, e che, invece, si trovi in concomitanza con l'insorgenza e l'evolversi di malattie, è chiaro indice di un processo di autostimolazione, e la presenza di I-K è a sua volta indice di fissazione del C' *in vivo*. Nel fenomeno della eterostimolazione il C' che si fissa è quello eterologo adsorbito su immunocomplessi preformati introdotti nell'animale. Sebbene le I-K eterostimolate rivestano un particolare interesse nello studio delle relazioni antigeniche riguardanti i C' fissati di diverse specie, esse rappresentano tuttavia un fenomeno completamente artificiale e non hanno il significato biologico che possono avere le I-K autostimolate.

Le I-K presentano le proprietà delle immunoglobuline; in particolare le I-K autostimolate mostrano attività anticorpale IgM e sedimentano nella regione 19S, mentre quelle eterostimolate appartengono alla classe anticorpale con coefficiente di sedimentazione 7S.

Il substrato delle I-K è costituito dalla frazione β-1-C-globulina del C' ma, a differenza delle conglutinine naturali, le I-K non richiedono la presenza di ioni Ca^{++} per reagire con complessi immuni che hanno fissato il C' e non reagiscono con le cellule dei lieviti (a meno che queste non siano complessate con anticorpo specifico e C', nel qual caso è quest'ultimo a essere implicato nella reazione, che *non* richiede la presenza di ioni Ca^{++}).

Così come la conglutinina naturale mostra analogia immunologica con la proteina C-reattiva, le I-K sembrano appartenere alla stessa classe del fattore reumatoide: sono entrambi anticorpi predominantemente IgM ed entrambi sono interessati in reazioni di carattere immunologico: la fissazione dell'anticorpo nel caso del fattore reumatoide e quella del C' nel caso delle I-K.

Il meccanismo della c., sia che interessi la conglutinina, il cui titolo è molto alto nel siero bovino (fino a 1280), sia che sia provocato da I-K, presenti in titoli molto bassi in sieri normali, è un meccanismo a cascata che interessa principalmente il componente C'3 (meno il C'4) del C' fissato, anche se sono egualmente interessati alla reazione, e necessari al verificarsi di questa, altri due componenti, ossia il C'1 e il C'2.

Il C'1 è il primo componente adsorbito sulle cellule sensibilizzate, indipendentemente dalla presenza degli altri componenti. Per la c. i fattori C'2 e C'4 devono reagire simultaneamente con le cellule sensibilizzate: se l'uno reagisse prima dell'altro, e viceversa, la reazione non avrebbe luogo. È però in presenza del fattore C'3 che le emazie così trattate (definibili secondo lo schema AgAcC1423) vengono conglutinate dal componente finale della reazione, ossia la conglutinina.

I motivi per cui solamente quando è adsorbito sul complesso antigene-anticorpo o su altra superficie attiva il C' assume una configurazione spaziale recettiva all'attacco della conglutinina sono molteplici: l'adsorbimento può attivare alcuni componenti del C', ad es. dei proenzimi; o un nuovo complesso può formarsi ad opera di molecole prima libere in soluzione; o, ancora, in seguito all'adsorbimento vengono scoperti, nell'ambito del C', dei complessi reattivi che erano mascherati nella molecola libera in soluzione (fig. 1). Quest'ultima ipotesi spiegherebbe il motivo per il quale le conglutinine reagiscono solamente con il C' adsorbito.

Significato biologico

Nulla è noto del significato biologico della conglutinina naturale del siero bovino.

Per quanto riguarda le I-K, si può dire solo che in quasi tutti i sieri umani provati si sono trovate I-K dirette verso il componente C'4 del C', mentre la presenza di I-K dirette verso il componente C'3 sembra correlata con stati morbosi. Elevati titoli di I-K anti-C'3 sono stati segnalati in infezioni batteriche e virali, nella tripanosomiasi e in malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, il lupus eritematoso sistemico, la malattia di Hashimoto, la sindrome di Sjögren e la miastenia grave, e anche nella gotta e nella silicosi.

Applicazioni

Due reazioni sierologiche sono basate sulla c.: una reazione diretta ed un test indiretto di adsorbimento del C'.

La reazione diretta di c. è basata sul fatto che molti tipi di cellule, una volta sensibilizzati con un anticorpo specifico capace di fissare il C', possono essere agglutinati in presenza di quest'ultimo e di conglutinina; serve pertanto a rivelare la presenza di anticorpi diretti, ad es., contro sospensioni batteriche di recente isolamento, scarsamente agglutinabili dagli anticorpi specifici.

Il test indiretto rivela l'avvenuta fissazione del C' attraverso l'uso di un indicatore di c., ed è particolarmente utile nel caso degli anticorpi di alcune specie di mammiferi (compresi alcuni anticorpi umani) che fissano meglio i C' che producono c. (di cavallo, ad es.) che non quelli che producono emolisi (di uomo e di cavia): può riuscire quindi più sensibile del test di emolisi nel rivelare complessi antigene-anticorpo.

Bibliografia

Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, 1968, UTET, Torino.
Coombs R. R. A., Coombs A. M., Ingram D. G., *The Serology of Conglutination and Its Relation to Diseases*, 1961, Blackwell, Oxford.
Gell P. G. H., Coombs R. R. A., *Clinical Aspects of Immunology*, 1968, 2 ed., Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Kabat E. A., Mayer M. M., *Experimental Immunochemistry*, 1961, 2 ed., Thomas, Springfield.
Kabat E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 1968, Holt, Rinehart & Winston, New York.
Lachmann P. J., Coombs R. R. A., in Wolstenholme G. E. W., Knight J. eds., *Complement*, 1965, Ciba Found. Sympos., Churchill, London, p. 242.
Lachmann P. J., *Advances Immun.*, 1967, 6, 479.

PAOLO MERUCCI E MARIA ROSARIA ABBOLITO

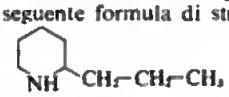
CONIINA

Sin.: conina; cicutina. - F. *conicine*; *cicutine*. - D. *conine*. - T. *Coniin*. - S. *conina*.

La coniina è un alcaloide (2-propilpiperidina, $C_8H_{17}N$; p. m. 127,22) che si estrae da *Conium maculatum* L.

Digitized by Google

(cicuta, cicuta maggiore), pianta spontanea dei luoghi umidi, appartenente alla famiglia delle Ombrellifere. È un liquido oleoso, incolore o giallognolo; *d*: 0,848-0,852; p. e. +166,5 °C. Solubile in 100 parti di acqua, solubilissima in alcol, etere, cloroformio e negli oli grassi ed essenziali. Ha la seguente formula di struttura:



Le azioni farmacologiche della c. sono simili a quelle della nicotina. A differenza di quest'ultima, che agisce prevalentemente a livello dei gangli del sistema nervoso autonomo, la c. possiede un più spiccato effetto a livello della giunzione neuromuscolare (azione curarosimile).

L'avvelenamento da c. nell'uomo può verificarsi per ingestione di cicuta in luogo di prezzemolo, essendo le foglie delle due piante molto simili tra loro. I sintomi consistono in astenia agli arti inferiori, seguita da paralisi; si ha successivamente l'interessamento degli arti superiori e, dopo 3-4 h, la morte per paralisi respiratoria. Questi fenomeni sono accompagnati da sonnolenza, diminuzione della sensibilità cutanea, midriasi, mentre la coscienza rimane integra sino agli ultimi istanti. La cura dell'avvelenamento è puramente sintomatica.

In passato la c. è stata utilizzata in terapia come antispasmodico e sedativo; ora è completamente abbandonata.

Bibliografia

Richaud A., *J. Pharm. Chim.*, 1922, **25**, 45.
Vincent D., Beaujard P., *Bull. Soc. Chim. Biol.* (*Paris*), 1958, **25**.

RENZO BENIGNI E VINCENZO FLORIO

CONNETTIVO TESSUTO

F. *tissu conjonctif*. - I. *connective tissue*. - T. *Bindegewebe*. - S. *tejido conjuntivo*.

SOMMARIO

Definizione (col. 953). - **Origine** (col. 954). - **Funzioni** (col. 954). - **Varietà di tessuto connettivo. Classificazione** (col. 955). - **Sostanza intercellulare del connettivo** (col. 961): *Sostanza fondamentale*. - *Fibre collogene*. - *Fibre reticolori*. - *Fibre elastiche*. - **Cellule del connettivo fibrillare lasso** (col. 968): *Fibroblasti, fibrociti*. - *Istiociti, macrofagi*. - *Plasmacellule* (*plasmatici, Plasmazellen*). - *Mastociti* (*mast cells, Mastzellen*). - *Cellule adipose*. - *Cellule immigrate*.

Definizione

Il tessuto connettivo è uno dei quattro tessuti fondamentali dell'organismo, assieme a quello epiteliale, muscolare e nervoso. Esso è caratterizzato soprattutto dal fatto di essere costituito, oltre che da cellule, anche da una sostanza intercellulare non vivente, che, come dice il nome, si trova tra le cellule e le separa le une dalle altre.

Questa sostanza intercellulare è a sua volta costituita: 1) da una componente *amorfa*, detta *sostanza fondamentale*, di natura mucopolisaccaridica, che forma una specie di ganga gelatinosa, più o meno compatta e consistente; 2) da una componente *fibrosa*, rappresentata da strutture allungate, immerse nella sostanza fondamentale e distinguibili in *fibre collogene*, *reticolori* ed *elastiche*.

Altra caratteristica del t. c. è di essere fornito di vasi e nervi e di essere il vettore di essi agli altri tessuti.

Il t. c. è pressochè ubiquitario: lo si ritrova infatti in tutte le parti dell'organismo a costituirne l'impalcatura e il sostegno. Esso forma lo strato sottostante a tutti gli epiteli di rivestimento (derma della cute, lamina propria delle mucose), avvolge gli organi, formando ad essi un involucro, che li delimita dalle strutture vicine e li connette ad esse; penetra entro gli organi, nella loro più intima compagine, costituendo il cosiddetto *stroma*, che non solo ha il compito di sostenere le cellule parenchimali, cioè specifiche di ciascun organo, ma anche quello di recare ad esse i vasi e i nervi; forma le fasce, le aponeurosi, i ligamenti e i tendini; rappresenta l'imbottitura dell'organismo (tessuto sottocutaneo, grasso periviscerale, etc.); partecipa alla costituzione della parete degli organi cavi (vasi sanguigni, tubo intestinale, vie respiratorie ed urinarie, etc.); infine, con le sue varietà più specializzate, forma strutture altamente qualificate anche dal punto di vista funzionale (scheletro osseo, organi emopoietici, etc.).

Nelle varie sedi in cui si trova, il t. c., pur presentando un piano generale di organizzazione strutturale rispondente a quello suaccennato, appare tuttavia con aspetti morfologici diversi, legati al diverso compito funzionale che in ogni particolare sede deve svolgere.

Origine

Tutte le varietà di t. c. traggono origine da un particolare tessuto embrionale, il *mesenchima*, derivato a sua volta, in gran parte, dal terzo foglietto germinativo, cioè dal mesoblasto. Anche l'endoblasto e l'ectoblasto partecipano tuttavia, seppure in misura modesta, alla formazione del mesenchima.

Dapprima, questo è rappresentato da cellule ameboidi, che, distaccatesi dai foglietti germinativi, si insinuano negli spazi compresi tra di essi e tra i loro derivati, dando origine, in questo interstizio, ad un tessuto molle e gelatinoso, con cellule di forma stellata, i cui prolungamenti ondulati formano una rete a maglie più o meno strette, e con una sostanza intercellulare di natura mucopolisaccaridica, molto fluida, nella quale si organizza poi una sottile trama di fibrille collagene.

Col procedere dello sviluppo, il mesenchima si infiltra sempre di più tra gli abbozzi dei diversi apparati ed organi derivati dai tre foglietti, partecipando attivamente alla loro formazione e dando origine esso stesso agli abbozzi delle strutture portanti dell'organismo (scheletro). Si comprende così come i vari tipi di connettivo che derivano dal mesenchima siano largamente distribuiti nell'organismo e come nelle varie sedi essi assumano particolari atteggiamenti morfologici e funzionali a seconda delle necessità particolari delle strutture che concorrono a formare.

È da sottolineare, inoltre, l'importanza dell'associazione che si stabilisce in epoca precoce tra mesenchima e abbozzi epiteliali di alcuni organi, in quanto sembra dimostrato che il mesenchima possa svolgere una *funzione induttrice* sulla differenziazione di tali organi.

Un tessuto con i caratteri generali del mesenchima residua nell'adulto nella polpa dentaria (v. MUCOSO TESSUTO).

Funzioni

Le funzioni del t. c. sono molteplici, non limitandosi soltanto a quella di «connettere» e sostenere le altre parti del corpo. Oltre alla *funzione meccanica*, svolta in varia misura da quasi tutte le varietà di connettivo e in particolare da quelle altamente specializzate in questo senso, come il tessuto cartilagineo e quello osseo, il t. c., specie quello fibrillare lasso, adempie un importante compito *trofico*, in quanto in esso decorrono i vasi sanguigni, si svolgono le reti capillari ed hanno inizio i vasi linfatici. La sua sostanza fondamentale (v. sotto), per le sue proprietà fisicochimiche, funziona da *medium* degli scambi delle sostanze nutritizie e dei gas tra il sangue e le cellule

Digitized by Google

e rappresenta altresì, per il suo alto potere d'imbibizione, la grande riserva idrica dell'organismo. È pertanto giustificata la definizione datane dal Ruffini di *tessuto trofoconnettivale*.

Il connettivo, inoltre, ha una notevole importanza dal punto di vista *protettivo*, non solo perché avvolge e protegge i singoli organi, ma anche perché è in grado, in determinate circostanze, di costituire una barriera al progredire di processi patologici, delimitandoli ed eventualmente incapsulandoli.

Possiede quindi notevoli *capacità rigenerative*, che gli consentono d'intervenire, in maniera preponderante, anche nei processi riparativi e cicatriziali.

Fondamentale è l'importanza che il t. c. ha nei processi di difesa dell'organismo sia in senso aspecifico che specifico. Innanzitutto, poiché buona parte dei processi patologici (quelli di natura infiammatoria) si svolge nel connettivo, questo reagisce ad essi con le sue componenti, cellule, sostanza intercellulare, e con i vasi e nervi che vi decorrono (v. anche: INFIAMMAZIONE). Ma mentre la reazione della sostanza intercellulare, consistente in imbibizione ed edema (*tumor*), quella dei vasi, consistente in aumentata permeabilità, iperemia attiva e passiva (*rubor*, *calor*) e quella dei nervi, rappresentata da una irritazione e da dolore (*angor*), sono sostanzialmente passive, quella delle cellule è un fenomeno attivo, che si estrinseca soprattutto attraverso due funzioni, quella della *fagocitosi* (v.) e quella della *produzione di anticorpi specifici* (v. IMMUNITÀ).

Come vedremo, alcune cellule del connettivo sono dotate della particolare capacità di inglobare nel loro citoplasma e di digerire sostanze estranee corpuscolate e gli stessi batteri, comunque penetrati nell'organismo, e rappresentano pertanto un importante mezzo di *difesa aspecifica* contro una grande varietà di agenti patogeni. Altre cellule del connettivo, le plasmacellule, sono in grado invece di elaborare, sotto la spinta dell'azione antigenica esercitata da qualsiasi tipo di macromolecola proteica estranea all'organismo e in esso penetrata per via parenterale, delle *sostanze specifiche*, *anticorpi*, che in varia guisa interagiscono con l'antigene, neutralizzandolo.

Un'altra importante funzione del t. c. è quella di partecipare attivamente ai *fenomeni metabolici*, specie per ciò che riguarda l'immagazzinamento di sostanze nutritizie di riserva, come avviene nel caso delle cellule adipose.

Le cellule connettivali sono altresì dotate della capacità di evolvere, in determinati casi e in certe sedi, in *elementi endocrini*; l'esempio più tipico è quello delle cellule dello stroma ovarico, capaci di dare origine alla teca interna dei follicoli oofori e alla cosiddetta ghiandola interstiziale dell'ovaio di alcuni mammiferi, che, nella donna, ha la sua corrispondenza in cellule steroidogeniche isolate, derivate direttamente da elementi stromali (Balboni).

Anche le cellule interstiziali del testicolo riconoscono un'origine connettivale (mesenchimale).

Può essere interessante rilevare il fatto che tutte le cellule endocrine di quest'origine producono ormoni di tipo steroideo.

Tra le funzioni del connettivo può essere considerata anche quella *emopoietica*, in quanto il tessuto deputato alla produzione degli elementi figurati del sangue (nelle sue varietà mieloide e linfoide) riconosce la comune origine mesenchimale ed il piano generale di organizzazione di tutti i connettivi.

Varietà di tessuto connettivo. Classificazione

Da quanto esposto sulla distribuzione e sulle funzioni del t. c. appare evidente che esistono diverse varietà morfologiche di questo tessuto.

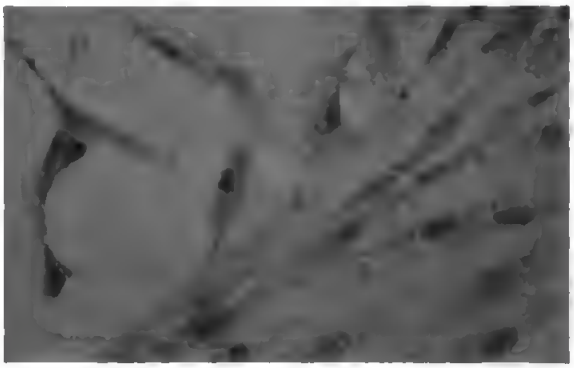


Fig. 1. Fibroblasti d'embrione di pollo, coltivati *in vitro*. Colorazione ematossilina-eosina. (*Osservazione Balboni*).

Una prima distinzione che può essere fatta è quella tra connettivi *propriamente detti* e connettivi *specializzati*, essendo nei primi meglio rappresentate le caratteristiche generali e l'organizzazione propria di questo tessuto e svolgendo essi, sia pure in diversa misura, compiti trofici e meccanici nello stesso tempo.

Il prototipo dei connettivi propriamente detti è il *connettivo fibrillare lasso*, largamente diffuso a costituire lo stroma degli organi, la tonaca propria delle mucose, il cosiddetto *interstizio* delle varie parti del corpo e nel quale sono praticamente concentrate tutte le funzioni del connettivo, in particolare quella mediatrice degli scambi nutritizi. Il connettivo fibrillare lasso è ricco di sostanza intercellulare amorfa, contiene tutt'e tre le varietà di fibre connettivali e presenta diversi tipi di cellule, ciascuna con un preciso significato fisiologico (v. sotto).

In alcune sedi, la trama connettivale di sostegno è caratterizzata dalla prevalente presenza di fibre reticolari; si parla allora di *tessuto reticolare*. Tali fibre possono essere variamente disposte: in alcuni casi sono orientate in un unico piano e riunite in lamelle da sostanza intercellulare (*tessuto reticolare lamellare*), come avviene ad es. attorno ai capillari, alle cellule parenchimali delle ghiandole, nei più intimi involucri delle fibre muscolari, etc. In corrispondenza degli organi linfoidi, della milza, del midollo osseo, etc., le fibre reticolari sono disposte a formare una rete tridimensionale (*tessuto reticolare adenoideo*, detto anche *tessuto linfoide*). In questa varietà di connettivo e in

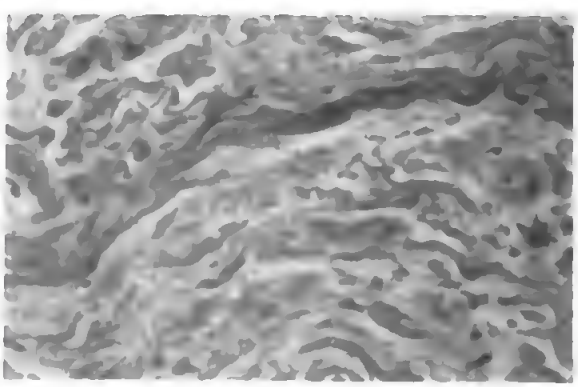


Fig. 2. T. c. fibroso denso di un'aponevrosi muscolare umana. Colorazione Azan-Mallory. (*Osservazione Balboni*).

Digitized by Google

rapporto con le fibre reticolari che la caratterizzano si trovano più spesso elementi cellulari di un tipo particolare, dotati di spiccate proprietà fagocitarie, gli *istiociti*. Da ciò la concezione di un *sistema reticolo-istiocitario* (Volterra), secondo la quale veniva sancita, tra l'altro, la stretta interdipendenza tra fibre reticolari ed istiociti.

Le acquisizioni più recenti, relative alla sostanziale identità tra fibre collagene e reticolari e alla possibile reversibilità sul piano istologico tra questi due tipi di fibre (Fazzari, Allara), condizionata da un diverso stato di aggregazione, da parte della sostanza fondamentale, delle protofibrille collagene (Allara), nonchè l'interpretazione attuale dell'istiocita non come un tipo cellulare fisso, ma come uno stato funzionale, hanno praticamente tolto gran parte del significato attribuito al sistema reticolo-istiocitario. Tuttavia resta valida l'osservazione, anche sperimentalmente confermata (Allara, Balboni), della tendenza al contemporaneo verificarsi della fase reticolare delle fibre connettivali e dell'atteggiamento istiocitario delle cellule, specie in condizioni di attivazione connettivale in senso trofico, di difesa, etc.

Sempre nell'ambito dei connettivi propriamente detti debbono essere considerati anche quello *elastica* e quello *fibroso densa*, nei quali, sia pure con modalità diverse, assume un valore predominante la funzione meccanica.

Il primo è caratterizzato dalla prevalenza di *sostanza elastica* (fibre e membrane) sulle altre componenti tessutali. È tipicamente rappresentato nei ligamenti gialli delle vertebre, nei ligamenti vocali, nella parete delle arterie e delle vene, specie nella tonaca media delle arterie di grosso calibro, dette appunto arterie di tipo elastico.

Nel *tessuto fibroso denso* si ha una netta prevalenza e un cospicuo addensamento di fibre collagene, disposte sia in *fasci paralleli*, come ad es. nei tendini, sia in *fasci* variamente *incrociati*, come nelle aponeurosi, nelle fasce, nella sclerotica e nella cornea, in modo che il tessuto acquista una notevole robustezza, idonea a sostenere un certo tipo di sforzo, cioè la trazione in una o più direzioni. Ovviamente, le cellule di questo tessuto hanno caratteristiche particolari, legate alla natura e al significato funzionale di esso: tipiche le cosiddette *cellule alari* dei tendini.

Un posto a parte, nell'ambito dei connettivi propriamente detti, spetta al *tessuto mucoso*, in quanto esso conserva molte caratteristiche del primitivo mesenchima da cui deriva e può essere considerato, dal punto di vista morfologico, una via di transizione tra questo e il connettivo fibrillare lasso. Per altro, dal punto di vista funzionale, assolve un compito ben preciso, d'ordine meccanico, e cioè quello di servire da imballo protettivo ad altre strutture. È ciò che avviene nel cordone ombelicale, ove il connettivo mucoso (*gelatina di Warthon*), per le proprietà fisiche della sua sostanza fondamentale, rappresenta la miglior imbottitura ai vasi ombelicali e nella cavità pulpare dei denti, riempita dal tessuto mucoso della polpa, che contiene e protegge vasi e nervi.

I connettivi *specializzati* possono essere ordinati, un po' schematicamente, secondo un gradiente di specializzazione morfologica.

Al primo posto può essere collocato il *tessuto adiposo*, che è costituito essenzialmente da cellule nelle quali si accumula del grasso. Si distinguono, in base all'origine, due tipi di tessuto adiposo. Quello detto *primario* deriva da elementi che sin dalla vita fetale sono destinati ad accumulare lipidi: in alcuni animali, soprattutto ibernanti, questo grasso ha una fisionomia particolare per il fatto che il materiale lipidico rimane accumulato in piccole gocce (cellule plurivacuolari) ed ha un colorito rosso-brunastro (grasso bruno) V. anche: ADIPOSO TESSUTO.

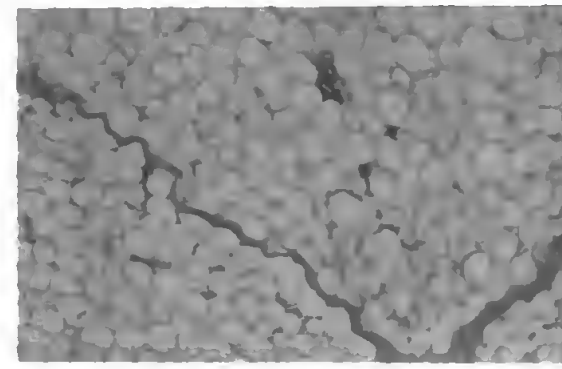


Fig. 3. Tessuto adiposo (grasso bianco, monovacuolare) del sottocutaneo di uomo neonato. Colorazione ematossilina-eosina. (*Osservazione Balboni*).

Nell'uomo, una volta formatosi, non si distingue dall'altro tipo di tessuto adiposo, salvo per la sua localizzazione e per il fatto che, come negli altri animali, non ha tanto una funzione metabolica quanto una meccanica, di imbottitura. Lo si ritrova infatti in sedi particolari, perirenale, perifaringea, nella bolla adiposa, etc., e scompare molto tardivamente nell'inanizione.

Il tipo più diffuso di tessuto adiposo è tuttavia quello *secondaria*, detto anche grasso bianco o monovacuolare. Le sue cellule derivano dalle comuni cellule del connettivo fibrillare lasso (fibrociti) e accumulano il materiale lipidico in un'unica grossa goccia, che riduce il citoplasma ad un sottile anello periferico. Cellule adipose secondarie si possono ritrovare ovunque, isolate o in piccoli gruppi, nel connettivo interstiziale, ma in certe sedi (ad es. il sottocutaneo) sono strettamente accostate tra loro, con interposizione di scarsissima sostanza intercellulare, circondate da una esile trama di fibre reticolari e costituiscono uno strato più o meno cospicuo, organizzato in lobuli ed esteso, al di sotto della cute, su tutta la superficie corporea. Per tale ragione il grasso sottocutaneo, oltre a costituire un importante deposito di materiale di riserva (funzione metabolica), svolge altri importanti compiti ai fini della protezione degli organi sottostanti, della termoregolazione, dell'estetica, etc.

Un tipo particolare di tessuto a funzione meccanica, a costituzione prevalentemente cellulare come quello adiposo, e che trova una giusta collocazione a questo punto, è il cosiddetto tessuto *vescicolare*. Esso è formato da cellule voluminose, imbibite e ricche di glicogeno, con interposta scarsissima sostanza intercellulare; è ben rappresentato negli invertebrati e poco nei vertebrati.

Nell'uomo, esiste un tessuto che, dal punto di vista morfologico, può essere considerato una varietà particolare di t. c., il tessuto *cordoide*, derivato dalla corda dorsale, i cui residui costituiscono, nell'adulto, il *nucleo polposo* dei dischi intervertebrali. Il turgore delle cellule e la loro elasticità conferiscono a questo tessuto le proprietà più idonee a formare una specie di cuscinetto ammortizzatore tra i corpi vertebrali.

Altri connettivi specializzati sono quelli dotati di una particolare consistenza, che permette loro di svolgere compiti meccanici di sostegno e impalcatura di altre parti dell'organismo.

Il *tessuto cartilagineo* (V. CARTILAGINE) è caratterizzato soprattutto dal fatto che la sua sostanza intercellulare amorfa, formata da un mucopolisaccaride solforato, l'ac.

Digitized by Google

condroitinsolforico, costituisce un gel compatto e consistente che, nel tipo più comune di cartilagine, quella ialina, contiene e maschera un certo numero di fibre collagene. Si ha così un materiale abbastanza solido e capace di resistere alla pressione e alla trazione. Le cellule cartilaginee sono specializzate nella produzione di questo particolare tipo di sostanza intercellulare e una volta che ne abbiano determinato la formazione vengono ad essere come incapsulate entro di essa (condrociti), in specie di nicchie o lacune. La cartilagine è priva di vasi propri e le sue cellule si nutrono per *diffusione*, attraverso la sostanza intercellulare, delle sostanze nutritizie provenienti dai vasi situati nello strato di connettivo che avvolge sempre la cartilagine, il cosiddetto *pericondrio*. Quest'ultimo ha anche il compito di provvedere all'accrescimento della cartilagine con un meccanismo di *apposizione*, al tessuto esistente, di nuovi strati prodotti dall'attività dei *condrablasti*, che si differenziano nel suo versante a contatto con la cartilagine stessa.

La cartilagine si distingue in tre sottotipi: *ialina*, *elastica* e *fibrosa*, a seconda del prevalere nella sostanza intercellulare della componente amorfa, delle fibre elastiche, o di quelle collagene.

La cartilagine *ialina* è la più diffusa: nel corso dello sviluppo costituisce gran parte dello scheletro embrio-fetale e viene poi sostituita a mano a mano dal tessuto osseo; nell'adulto persiste nelle cartilagini costali, del naso, della laringe, della trachea, dei bronchi, etc. Riveste altresì le superfici articolari, al quale compito appare particolarmente idonea sia perché ha consistenza dura (ma è nello stesso tempo dotata di un certo grado di elasticità), sia perché la sua superficie è assolutamente liscia e quindi favorisce lo scorrimento, sia infine perché non contiene né vasi né nervi.

La cartilagine *elastica* si ritrova in parte del dotto acustico esterno, nella tuba uditiva, in alcune cartilagini laringee, etc. La ricchezza di fibre elastiche ne condiziona le proprietà fisiche.

La cartilagine *fibrosa* si riscontra nei dischi intervertebrali, nei menischi articolari, a livello della sinfisi pubica e dei labbri glenoidei, etc. Trapassa facilmente nel connettivo fibroso denso e nella cartilagine ialina.

Nel *tessuto osseo* (v. OSSEO TESSUTO) la specializzazione raggiunge un alto grado, soprattutto per ciò che concerne le proprietà fisiche di durezza e di resistenza alle sollecitazioni meccaniche. Tuttavia, l'organizzazione generale, pur con alcune particolarità, è sempre quella dei t. c. È da dire anche che il tessuto osseo rappresenta per l'organismo una grande riserva di calcio che può essere mobilizzato in varie condizioni fisiologiche e patologiche.

Il tessuto osseo è costituito da cellule, gli *osteociti*, di forma e disposizione particolari, e da una sostanza intercellulare, rappresentata sia da una parte amorfa, sia da una parte fibrosa (fibre collagene), ma nel contesto della quale è avvenuta una deposizione di sali di calcio, che le conferisce una consistenza lapidea. Le cellule sono contenute entro lacune, le quali peraltro comunicano tra loro e con le superfici ossee, ove decorrono i vasi, per mezzo di *canalicoli*, il che assicura la nutrizione delle cellule stesse. Il tessuto osseo quindi — contrariamente alla cartilagine — possiede vasi propri e le sue cellule, che non distano mai più di una frazione di millimetro da un capillare, possono nutrirsi, benché murate dalla sostanza intercellulare calcificata, per *via canalicolare*.

Il tessuto osseo può essere distinto in un tipo *lamellare* e uno *alamellare*. Il primo è formato da lamelle di sostanza intercellulare calcificata, tra le quali sono disposte le cellule; le lamelle sono per lo più organizzate in sistemi concentrici, detti *osteoni* o sistemi di Havers. Il tessuto lamellare può essere a sua volta distinto in *compatto* e *spugnoso*, a seconda che le lamelle siano stipate nei sistemi haversiani o siano invece anastomizzate a rete a circoscrivere cavità più o meno ampie.

Il tessuto osseo *alamellare* costituisce nell'uomo le ossa nel periodo fetale, ma, nell'adulto, è limitato soltanto al punto di inserzione dei tendini e dei ligamenti.

Un tipo particolarissimo di connettivo può essere considerato il *tessuto emopoietico*, il quale, pur essendo altamente specializzato al fine specifico di produrre gli elementi figurati del sangue, conserva le caratteristiche fondamentali dei tessuti di origine mesenchimale. La componente cellulare prevale nettamente e fa capo alle cellule staminali, che conservano le potenzialità evolutive degli elementi mesenchimali primitivi e cioè la capacità di evolvere sia nel senso delle cellule connettivali, soprattutto di tipo istiocitario, sia di quelle progenitrici degli elementi figurati del sangue (emoistioblasti di Ferrata). La sostanza intercellulare è scarsamente rappresentata e consiste soprattutto in una trama di fibre reticolari (v. RETICOLARE TESSUTO). Anche il *sangue* (v.) può essere considerato un tessuto connettivale altamente specializzato, con una sostanza fondamentale allo stato fluido, il plasma.

Connettivi propriamente detti	tessuto fibrillare lasso			a funzione prevalentemente trofica
	» reticolare	lamellare		
		adenoideo (linfoide)		
	» elastico		a funzione prevalentemente meccanica	
	» fibroso denso			
	» mucoso			
	» adiposo	primario	a funzione prevalentemente metabolica e meccanica	
		secondario		
Connettivi specializzati	» vescicolare (cardoide)			
	» cartilagine	ialino		a funzione meccanica
		fibroso		
		elastico		
	» osseo	lamellare	compatto	
			spugnoso	
		alamellare		
	» emopoietico (sangue)			

Digitized by Google

Per maggiori particolari sui singoli tipi di connettivo, v. le voci rispettive.

Sostanza intercellulare del connettivo

Sostanza fondamentale

È la parte amorfa della sostanza intercellulare del connettivo ed è costituita, dal punto di vista fisico, da un colloide di consistenza variabile da quella di un gel più o meno denso a quella di un sol piuttosto fluido e scarsamente viscoso; è fortemente idrofila e costantemente imbibita da liquido tessutale. In essa sono immerse le fibre e le cellule.

Dal punto di vista chimico, è formata essenzialmente da mucopolisaccaridi, da proteine e da enzimi del tipo delle mesomucinasi; la natura di questi costituenti varia a seconda del tipo di connettivo.

In istologia si intende comunemente per mucopolisaccaridi, oggi chiamati anche *glicosaminoglicani*, dei lunghi polimeri formati da unità disaccaridiche, risultanti dalla unione di una molecola di ac. glicuronico con una di esosamina, che si ripetono *n* volte nell'interno della catena. I mucopolisaccaridi connettivali presentano catene laterali acide, che possono essere rappresentate da gruppi semplici di acido organico (*mucapolisaccaridi acidi semplici*) come l'ac. ialuronico, oppure da gruppi solforici acidi (*mucapolisaccaridi solforati*) come l'ac. condroitinsolforico.

In realtà, i polisaccaridi della sostanza fondamentale del connettivo sono sempre legati a proteine con legami sufficientemente forti (covalenti), cosicchè sarebbe più opportuno parlare genericamente di glicoproteine o, secondo la terminologia più moderna, di *proteoglicani*, quando le catene polisaccaridiche legate alla proteina sono molto lunghe e quindi si ha una prevalenza dei polisaccaridi, oppure di *glicoproteine di struttura*, quando le catene glicidiche sono molto più corte che nei proteoglicani e si differenziano da questi per non contenere acidi uronici e per la presenza di monosaccaridi, quali il fucoso, l'ac. sialico, il mannoso e il glicoso (Gotte e Castellani). I proteoglicani rappresentano il costituente principale della sostanza fondamentale e tra essi e il collagene sembrano esistere importanti interazioni (Gotte e Castellani).

La sintesi dei costituenti glicoproteici della sostanza fondamentale dei vari tipi di connettivo avviene nelle cellule connettivali in fase blastica (fibroblasti, condroblasti, osteoblasti, etc.). Le catene proteiche di supporto vengono sintetizzate a livello di ribosomi legati alle membrane del reticolo endoplasmatico (reticolo endoplasmatico granulare) e quindi passano attraverso le cisterne ed i vacuoli del complesso del Golgi, ove vengono ad esse legati, per opera di glicosiltransferasi specifiche, i singoli zuccheri, in modo da formare le lunghe e caratteristiche catene polisaccaridiche. Una volta completate, le glicoproteine vengono perfezionate, immagazzinate e concentrate nell'apparato di Golgi, pronte ad essere secrete tramite le vescicole secretorie.

Le catene molecolari mucopolisaccaridiche possono avere notevole lunghezza (oltre 10.000 Å) e tendono ad assumere una disposizione a rete tridimensionale, nelle cui maglie viene ad essere accolto il liquido tessutale, derivato dal sangue che circola nei capillari e contenente sia sostanze trofiche che di rifiuto.

L'idrofilia dei mucopolisaccaridi è altresì in diretto rapporto col loro grado di polimerizzazione: una sostanza fondamentale formata da mucopolisaccaridi molto depolimerizzati è più fluida, più imbibita e facilita la diffusione delle sostanze in essa disciolte e quindi gli scambi nutritizi; una sostanza fondamentale molto polimerizzata è più compatta e meno permeabile. Il grado di polimerizzazione dei mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale condiziona anche lo stato di aggregazione delle fibrille collagene e le caratteristiche delle membrane basali poste al limite tra epiteli e connettivo (Gersch e Catchpole, Allara).

L'ac. ialuronico è il principale mucopolisaccaride (glicosaminoglicano) acido presente nel connettivo lasso; un enzima, la ialuronidasi, ne regola il grado di polimerizzazione.

Tra i mucopolisaccaridi solforati sono da ricordare l'ac. condroitinsolforico, abbondante nella sostanza intercellulare della cartilagine, ma presente anche in altre forme di connettivo.

Dal punto di vista istologico, la sostanza fondamentale del connettivo è scarsamente colorabile con i comuni metodi. Con il metodo di Hotchkiss McManus (paS) si colorano bene le glicoproteine di struttura, ma molto poco i proteoglicani cioè in pratica i mucopolisaccaridi. Altri metodi validi che mettono in evidenza i mucopolisaccaridi connettivali sono quelli basati sulla reazione metacromatica (alcian blu per i mucopolisaccaridi acidi e blu di toluidina per i mucopolisaccaridi solforati, a diverso pH) e il metodo di Hale al ferro colloidale.

Fibre collagene

Sono le strutture fibrose più largamente diffuse nei vari tipi di connettivo. Nel connettivo fibrillare lasso sono riunite in fasci ondulati di vario calibro, che possono scambiarsi fascetti di fibre, senza per altro che si perda mai l'individualità morfologica delle singole fibre; i fasci sono lassamente contenuti nell'abbondante sostanza fondamentale. Nel connettivo fibroso, le fibre collagene hanno decorso rettilineo, e sono strettamente stipate con interposizione di scarsa sostanza fondamentale. Le fibre collagene non si sciolgono in acqua, ma bollite e raffreddate danno origine ad una specie di colla da cui deriva il loro nome (v. COLLAGENE). Sono distrutte da soluzioni acide e alcaline concentrate e sono digerite dalla pepsina a pH acido, ma non dalla tripsina a pH alcalino.

Sono dotate di birifrangenza monoassile positiva e presentano una grande resistenza alla trazione (modulo di elasticità altissimo). Si colorano elettivamente con i colori di anilina, previa mordenzatura (con ac. picrico nel metodo di van Gieson, con ac. fosfomolibdico o fosfowolframico nel metodo di Mallory e derivati, etc.).

Nei preparati istologici colorati e in quelli freschi osservati al microscopio in contrasto di fase, le fibre collagene possono apparire costituite da entità più piccole, sino ad un diametro minimo di 0,2 μ, che rappresentano appunto le fibrille collagene unitarie della microscopia ottica. Per altro il microscopio elettronico ha dimostrato che le fibre più piccole visibili a forte ingrandimento al microscopio ottico sono a loro volta costituite da filamenti più sottili, le vere fibrille collagene elementari o *protafibrille*, il cui diametro è di circa 400 Å (con variazioni a seconda della specie animale sino a 1400 Å) e che sono caratterizzate da una periodicità assile di 640 Å. Lungo il loro decorso si ha cioè una seriazione regolare di dischi chiari e scuri e il complesso costituito da un disco chiaro e uno scuro rappresenta appunto il periodo di 640 Å. Ciascun disco può a sua volta essere scomponibile in bande trasversali, la cui evidenza e disposizione variano a seconda dei metodi di fissazione e di preparazione e che probabilmente sono in rapporto con la costituzione aminoacidemica delle protofibrille nei vari tratti (Bairati). È talvolta osservabile anche una striatura longitudinale, verosimilmente corrispondente

Digitized by Google

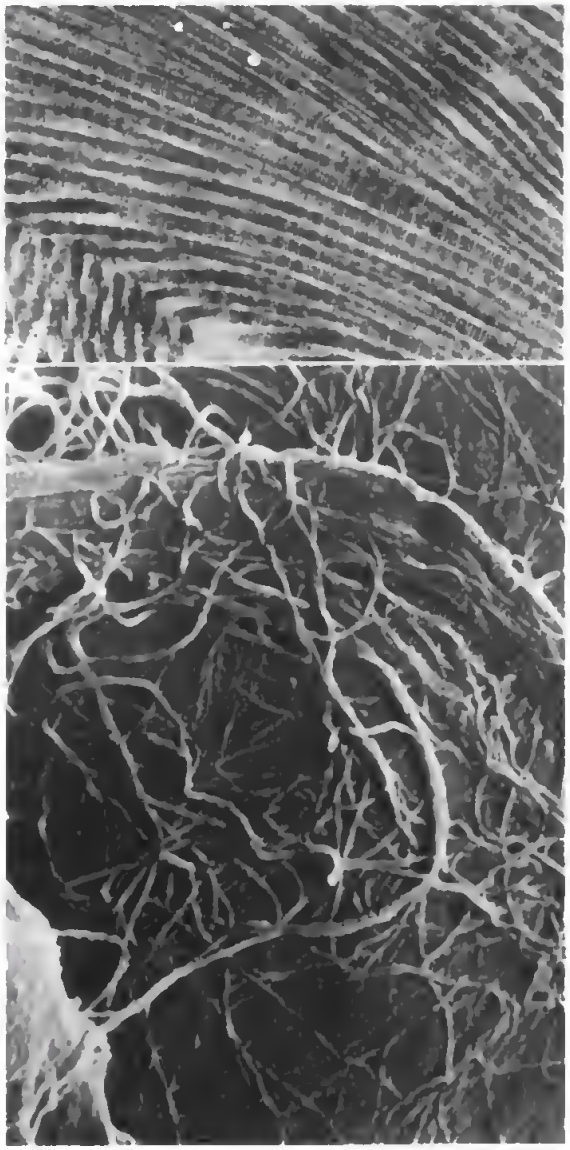


Fig. 4. *In alto*: microfotografia elettronica di fibre collagene (dalla parete di intestino di ratto): appare evidente la struttura periodica. 38.000 ×. (*Osservazione Balboni*). *In basso*: fasci di fibre collagene sulla superficie di una cellula adiposa. Osservazione al microscopio elettronico a scansione. 9500 ×. (*Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter*).

alla disposizione delle subunità costituenti le protofibrille. Queste ultime sono riunite assieme da materiale glicoproteico, in modo da costituire le fibre collagene unitarie della microscopia ottica (fig. 4).

Le osservazioni al microscopio elettronico, assieme agli studi biofisici e biochimici (in particolare gli studi sui cosiddetti *collageni ricostituiti*), hanno permesso di chiarire molti punti sulla composizione chimica e l'organizzazione molecolare del collagene.

È risultato così che le unità elementari del collagene sono macromolecole bastonciniformi di 14 Å di spessore e 2800 Å di lunghezza, con un p. m. di 285.000, chimicamente asimmetriche per la non uniforme seriazione longitudinale degli aminoacidi e per le diverse proprietà delle due estremità rispetto al resto della molecola. Tali molecole sono state chiamate *tropocollagene*. L'organizzazione molecolare del tropocollagene è, a sua volta, rappresentata dall'associazione di 3 catene polipeptidiche, ognuna delle quali ad elica sinistrogira, legate attraverso ponti H (Rich e Crick). In genere, due delle catene polipeptiche della tripla elica hanno composizione aminoacidemica sostanzialmente identica, mentre la terza ne ha una diversa. Particolarmente rappresentati sono gli aminoacidi glicina, prolina e idrossiprolina.

L'aggregazione di queste macromolecole-monomero per la formazione delle protofibrille collagene avviene in senso sia longitudinale che laterale, ma evidentemente si pone il problema di come molecole della lunghezza di 2800 Å possano aggregarsi in modo da spiegare la periodicità di 640 Å delle protofibrille collagene.

L'ipotesi oggi più generalmente accettata è che le molecole di tropocollagene si dispongano lato a lato in maniera sfasata e che le loro estremità non si mettano in diretto rapporto, restando tra esse uno spazio corrispondente a circa mezzo periodo. Tuttavia le proprietà meccaniche delle protofibrille sono assicurate dall'esistenza di numerosi legami trasversali tra le catene polipeptidiche nell'ambito di ciascuna molecola di tropocollagene e tra le molecole di tropocollagene giustapposte nelle fibrille. La sfasatura laterale è tale che la soluzione di continuo tra le estremità delle macromolecole disposte sullo stesso asse viene sempre a cadere sullo stesso piano trasversale corrispondente ad un segmento scuro del periodo della protofibrilla collagene. Di contro, le zone ove le macromolecole si sovrappongono corrispondono al segmento chiaro. Le zone di sovrapposizione sono lunghe ca. 0,4 volte la lunghezza del periodo e le zone vuote ca. 0,6 volte.

In fibrille collagene colorate con PTA (ac. fosfotungstico) è bene evidenziabile la corrispondenza esistente tra i vuoti e le bande scure, in quanto ivi il colorante ha facile penetrazione, e tra le zone di sovrapposizione e le bande chiare, ove il colorante trova difficoltà a penetrare e a depositarsi.

La sintesi del tropocollagene avviene a livello dei poliribosomi adesi alle cisterne del reticolo endoplasmatico dei fibroblasti. Una volta prodotte, le macromolecole monomero passano nell'apparato di Golgi e, secondo l'opinione corrente, vengono escrete all'esterno della cellula tramite le vescicole secretorie di esso.

La polimerizzazione delle molecole di tropocollagene nelle protofibrille caratteristiche avverrebbe quindi nella sostanza intercellulare. I proteoglicani della sostanza fondamentale svolgono un ruolo importante nell'aggregazione delle protofibrille in entità più complesse, quali le fibrille e le fibre della microscopia ottica.

Secondo alcuni, l'aggregazione delle macromolecole potrebbe cominciare già entro le cellule, ove comparirebbero microfilamenti molto sottili e aperiodici. Questi microfilamenti passerebbero negli spazi intercellulari assieme a porzioni citoplasmatiche, contenuti ancora entro le cisterne del reticolo endoplasmatico.

Il collagene giovane ha un metabolismo abbastanza attivo, come può essere dimostrato dal ritmo di incorporazione di aminoacidi marcati e dalla rapida scomparsa della radioattività. Il collagene maturo ha invece un metabolismo molto scarso e praticamente si può ritenere che la sua vita corrisponda a quella dell'organismo.

Tuttavia, fenomeni di degradazione del collagene possono verificarsi in varie condizioni fisiologiche (ad es., rimodellamento del tessuto osseo, riassorbimento di tes-

Digitized by Google

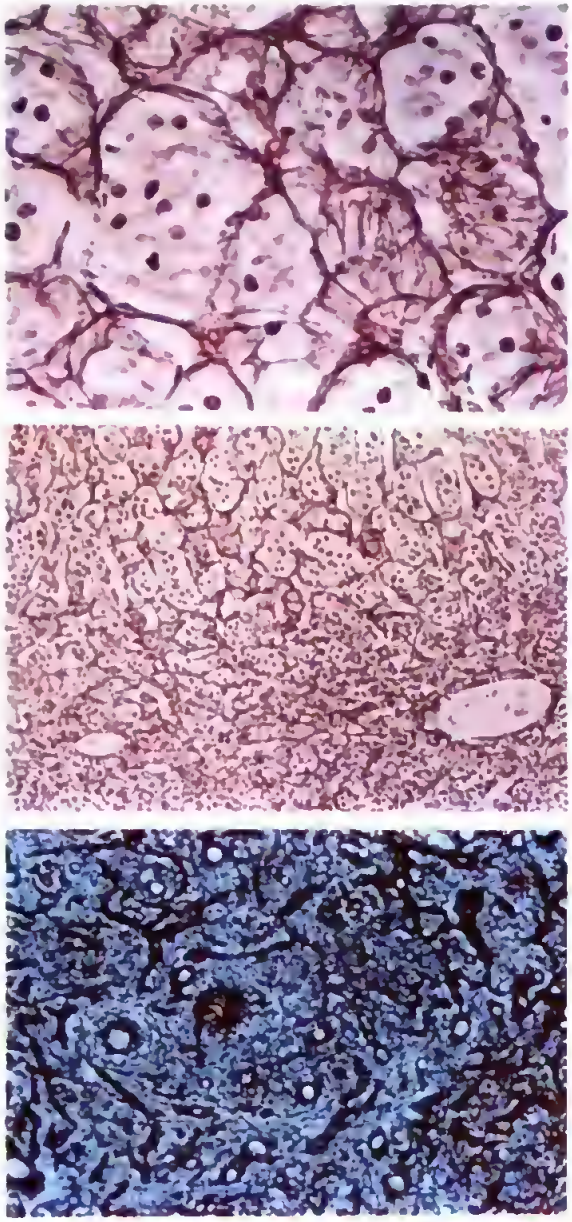


Fig. 5. Alcuni esempi di fibre reticolari. *In alto*: fibre reticolari dello stroma di ghiandola surrenale di mammifero; metodo Gomori. *Al centro*: fibre reticolari dello stroma di ghiandola surrenale di mammifero (zona limite fra midollare e corticale); metodo Gomori. *In basso*: stroma reticolare di linfonodo umano; metodo di Achucarro. (*Osservazioni Balboni*).

suto cicatriziale, modificazioni cicliche della componente intercellulare dello stroma ovarico, involuzione uterina *post partum*, etc.) o patologiche (osteoporosi, osteomalacia, artrite reumatoide, scorbuto, etc.). Il processo di rimozione del collagene si svolge essenzialmente per idrolisi enzimatica delle molecole, realizzata da una *collagenasi* prodotta dalle cellule connettivali e che opera dopo che proteasi aspecifiche, agendo sui proteoglicani interfibrillari, hanno scomposto le fibre in fibrille più sottili. Il processo di

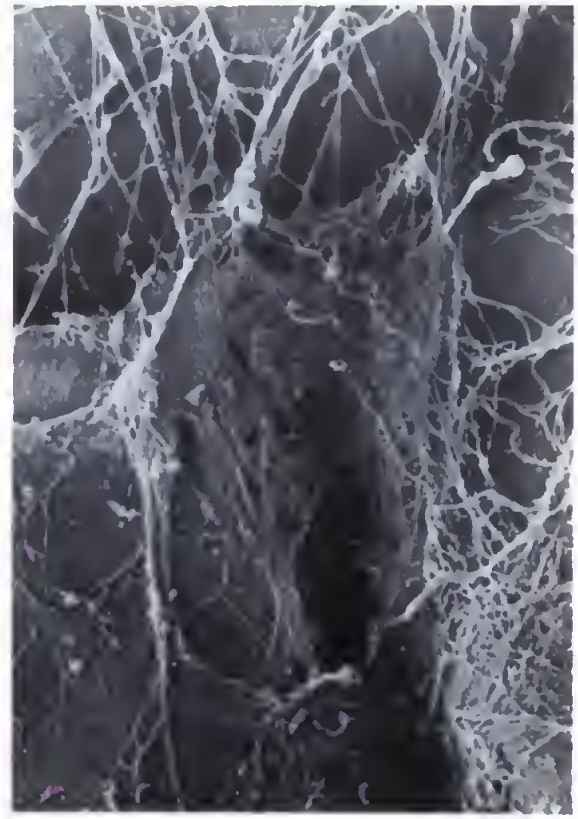


Fig. 6. T. c. reticolare osservato al microscopio elettronico a scansione. Le fibrille reticolari formano un intreccio e in alcuni punti sono mascherate da un materiale amorfo (freccia) probabilmente corrispondente a sostanza intercellulare. 3000 ×. (*Da P. Motta, P. M. Andrews, R. R. Porter*).

digestione del collagene iniziato nella sostanza intercellulare può essere continuato all'interno di cellule di tipo macrofagico, che fagocitano i prodotti iniziali dell'idrolisi completandola con gli enzimi dei propri lisosomi cellulari. V. COLLAGENE.

Fibre reticolari

Sono più sottili delle fibre collagene, con le quali sono spesso frammiste e si differenziano da queste, sul piano istologico, per il fatto di colorarsi intensamente in nero con i metodi di impregnazione argentica e per la loro paS-positività (figg. 5 e 6).

Ove prevalgono nettamente sulle fibre collagene, costituiscono il cosiddetto tessuto *reticolare* (V. RETICOLARE TESSUTO).

In passato si ritenne che le fibre reticolari fossero formate da una sostanza particolare, detta *reticolina*, diversa dal collagene. Peraltro, ancor prima della dimostrazione al microscopio elettronico dell'identità dell'elemento costitutivo delle fibre collagene e reticolari, rappresentato dalla protofibrilla con periodo di 640 Å, era stato supposto (Fazzari, Allara), sulla base di dati sperimentali, che esistesse una sorta di reversibilità tra fibre collagene e reticolari, strettamente legata alle condizioni funzionali del connettivo e allo stato di polimerizzazione della sostanza fondamentale (Allara). Dal punto di vista morfologico, è stato anche identificato uno stadio intermedio tra i due

Digitized by Google

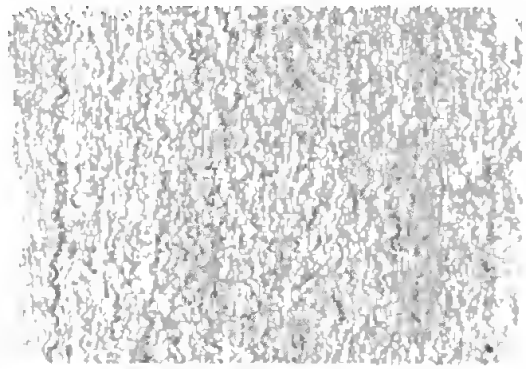


Fig. 7. Fibre elastiche della parete di un'arteria di tipo elastico. Metodo Unna-Tanzer-Livini. (*Osservazione Balboni*).

tipi di fibre, rappresentato dalle cosiddette fibre *sclororeticolari* (Luna).

È oggi ormai definitivamente accertato che le fibre reticolari sono formate da protofibrille con le stesse caratteristiche morfologiche e proprietà chimiche di quelle collagene, per cui le differenze rilevabili al microscopio ottico sono da attribuire soltanto ad un diverso grado di aggregazione delle protofibrille, che possono altresì, in alcuni casi, essere molto sottili (200 Å), e ad una maggior quantità, diversa natura e minor grado di polimerizzazione delle glicoproteine che uniscono le protofibrille in fibre reticolari. Tutto ciò renderebbe ragione sia dell'argirofilia, che della paS-positività di queste ultime.

Fibre elastiche

Sono largamente distribuite nel connettivo, ove possono apparire come singole fibre dello spessore di pochi micron, caratteristicamente ondulate e avvolte su sé stesse, se rilasciate, oppure sotto forma di larghe lamine sia discontinue per la presenza di occhielli (membrane elastiche fenestrate) sia continue (membrane elastiche continue).

A fresco hanno un tipico colorito giallastro, specie se vecchie. In condizioni di riposo sono meno rifrangenti, ma se stirate presentano una birifrangenza monoassile positiva.

Loro caratteristica fisica essenziale è quella di essere molto estensibili (modulo di elasticità basso) e capaci di riprendere rapidamente la loro lunghezza originaria: distese assumono decorso rettilineo, una volta rilasciate riprendono andamento ondulato o spiraliforme. Sono molto resistenti agli enzimi idrolitici, agli alcalini e all'acqua bollente; resistono meno delle fibre collagene alla macerazione. Si colorano in maniera elettiva con la fucsina-resorcina di Weigert, con l'orceina acida e con la paraldeide-fucsina; presentano reazione di Schiff positiva anche senza pretrattamento con agenti ossidanti (fig. 7).

Sono costituite per il 96-97% da una proteina specifica detta *elastina* e da una glicoproteina che ne forma la restante parte (v. anche: ELASTINA; ELASTICO TESSUTO).

L'elastina ha una composizione aminoacidemica diversa da quella del collagene e una diversa organizzazione molecolare. Essa è costituita per il 90% da aminoacidi neutri (glicina 37%, alanina 23%, valina 18%, prolina 15,2%) e contiene solo una piccola quantità, per altro costante, di idrossiprolina (1,5%) (Gotte *et al.*).

L'organizzazione molecolare dell'elastina è ancora poco nota: il dato essenziale sembra comunque essere rappresentato dal fatto che, data la natura degli aminoacidi costituenti, poveri di gruppi laterali polari, non si stabiliscono tra le catene polipeptidiche legami trasversali, o se ne stabiliscono praticamente ben pochi, il che permetterebbe lo srotolamento delle singole catene e il loro scorrimento e, di conseguenza, la distensibilità delle molecole di elastina.

Secondo recenti osservazioni (Gotte, 1972) su frazioni polipeptidiche, ottenute dall'elastina a seguito di processi di degradazione, queste presenterebbero un'alternanza di regioni a conformazione ordinata, tipo alfaeliche, per altro poco estese (15%), con regioni a conformazione amorfa.

Al microscopio elettronico, in preparazioni ordinarie, le fibre elastiche si presentano come zone di sostanza amorfa più o meno elettrondense, nelle quali si può rilevare, specie in corrispondenza dei margini, se sfrangiati, la presenza di filamenti, privi di struttura periodica, intrecciati a fune. Dopo purificazione dalla componente glicoproteica e dissociazione con ultrasuoni, le preparazioni di elastina ombreggiate e colorate con fosfotungstato di potassio (KPT) rivelano al microscopio elettronico la presenza di microfibrille dello spessore di 35-45 Å, prive di periodicità assile e talora intrecciate a formare una rete tridimensionale, per altro preferibilmente orientata nel senso delle fibre più spesse (Gotte). L'elastina è dunque formata da un insieme di macromolecole, aggregate in filamenti attorcigliati o disposti a rete a maglie allungate; tale insieme macromolecolare è capace di svolgersi o di allungarsi in maniera reversibile, dato lo scarso numero di legami trasversali esistenti tra le catene polipeptidiche costituenti.

Secondo un'opinione generalmente accettata, la sostanza amorfa glicoproteica, mediante i gruppi idrofili in essa presenti in numero rilevante, provvederebbe alla lubrificazione necessaria allo srotolamento durante l'estensione delle catene polipeptidiche costituenti i filamenti ed al loro ritorno nella posizione iniziale nel corso del rilasciamento.

Anche la presenza del collagene, con il quale l'elastina è spesso commista, può condizionare il comportamento elastico di questa (Gotte).

La biosintesi dell'elastina avverrebbe per opera dei fibroblasti, che produrrebbero una sostanza precorritrice solubile, la *proelastina*, polimerizzata poi, al di fuori delle cellule, in filamenti.

Il *turnover* dell'elastina è estremamente lento, talché si ritiene che essa possa durare per tutta la vita.

Cellule del connettivo fibrillare lasso

Fibroblasti, fibrociti

Sono le cellule più comunemente reperibili nel connettivo lasso, del quale vengono considerate tipiche, tanto che in passato venivano definite come gli elementi fissi (*inociti*) di questo tessuto, in contrapposizione alle altre cellule, dette accessorie o migranti (fig. 1).

Pur trattandosi dello stesso tipo di cellule, il termine *fibroblasto* viene usato per indicare quelle che sono impegnate nella produzione della componente fibrosa (fibre collagene) e di quella amorfa della sostanza intercellulare; una parte dei fibroblasti giovani funziona probabilmente anche come contingente staminale per la produzione di nuove cellule di questo tipo ed è in grado di evolvere, in determinate circostanze, in elementi a significato funzionale particolare, ad es. istiociti, e forse anche in cellule steroidogeniche, come avviene nell'ovaio.

Per *fibrociti* s'intendono invece i fibroblasti vecchi o comunque non attivi in senso fibrillogenetico (fig. 8).

La distinzione non è sempre agevole, anche perché, ovviamente, il passaggio dall'un tipo all'altro avviene per gradi.

Infatti, in ambedue i casi, si tratta di cellule allungate,

Digitized by Google

di forma fusata o stellata, fornite di prolungamenti che possono essere anche molto lunghi, disposti per lo più col maggior asse parallelo all'andamento dei fasci fibrosi più vicini. Generalmente, negli elementi classificabili come fibrociti, soltanto il nucleo, di forma ovale o appiattita, può risultare evidente nei comuni preparati al microscopio ottico, mentre il citoplasma, per la sua scarsa colorabilità, si confonde con la sostanza intercellulare. Nei fibroblasti, invece, oltre al nucleo, caratterizzato da uno sviluppato nucleolo, anche il citoplasma è ben evidenziabile per la sua basofilia, dovuta ad accumulo di RNA.

La presenza di un grosso nucleolo e di RNA citoplasmatico testimonia come queste cellule siano impegnate in processi di sintesi proteica, volta alla produzione sia di proteine utilizzabili dalle cellule stesse ai fini dell'accrescimento, sia di proteine destinate all'esterno per la formazione della sostanza intercellulare.

La microscopia elettronica ha confermato questi dati, dimostrando come i fibroblasti siano ricchi di reticolo endoplasmatico granulare (ergastoplasma), a livello del quale si svolge la sintesi delle proteine e in particolare delle molecole di tropocollagene che, secrete attraverso la superficie cellulare tramite le vescicole del Golgi, secondo la concezione più generalmente accettata, vengono poi polimerizzate al di fuori delle cellule a costituire le fibre collagene (v. sopra).

Oltre a numerosi mitocondri, i fibroblasti sono forniti dunque di uno sviluppato apparato di Golgi, nelle cui vescicole non solo si raccoglierebbero le proteine prodotte e destinate all'esterno, ma verrebbe formata anche la componente glicidica della sostanza fondamentale. In alcune sedi particolarmente ricche di fibroblasti attivi — ad es. gengiva umana (De Campos Vidal), ovaio umano (Balboni), etc. — sono dimostrabili al microscopio elettronico, nel citoplasma dei fibroblasti, ampie cisterne contenenti materiale finemente fibrillare, interpretabile come tropocollagene. Tali cisterne si aprono alla superficie cellulare o forse possono anche distaccarsi da essa, con un meccanismo simile alla secrezione apocrina, e liberare solo in un secondo tempo il loro contenuto.

Anche dei lisosomi sono dimostrabili, in alcuni casi, nel citoplasma dei fibroblasti. Per altro, quando i lisosomi sono numerosi, e specie laddove le cellule sono in rapporto con focolai di regressione tessutale con decomposizione dei fasci di fibre collagene, è probabile che si tratti di cellule in via di trasformazione in macrofagi.

Istiociti, macrofagi

Praticamente i due termini sono oggi considerati equivalenti e si riferiscono a cellule dotate di spiccato potere fagocitario e perciò implicate nei processi di difesa tessutale, in quanto capaci di inglobare e digerire materiale estraneo come batteri, detriti cellulari, sostanze corpuscolate di varia natura.

Altre caratteristiche di queste cellule, oltre la fagocitosi, sono la capacità di movimenti ameboidi e la *granulopessia*, cioè la proprietà di accumulare nel citoplasma, sotto forma di granuli, alcune sostanze coloranti quali il blu trypan, il litiocarminio, il blu pirrolo, etc., e in generale tutte le sostanze colloidali acide elettronegative. Tale proprietà si può mettere in evidenza con la cosiddetta *colorazione vitale*, che consiste nell'iniettare direttamente nell'animale vivente il colore vitale (ad es. il blu trypan in soluzione all'1 %, che è il più largamente usato), che viene così captato unicamente da queste cellule e le visualizza nei comuni preparati (fig. 9).

In realtà, una certa distinzione tra istiociti e macrofagi può ancora essere fatta, anche se nella letteratura, specie anglosassone, ormai si parla esclusivamente di macrofagi: i primi hanno in genere forma poliedrica o affusata e il colore vitale vi si presenta sotto forma di granuli minuti; i macrofagi sono più voluminosi, di forma rotondeggiante e in essi il colore vitale appare sotto forma di granuli e gocce più grossolani. Al microscopio elettronico, i macrofagi appaiono avere un contenuto più ricco di lisosomi e di vacuoli fagosomici (fig. 10).

Si potrebbe dire quindi che i macrofagi sono una forma più attiva di istiociti.

Comunque, caratteristico è anche l'aspetto di questo tipo di cellule nelle colture *in vitro*, in quanto il loro contorno è ricco di membrane ondulanti, che hanno il significato di pseudopodi. Il processo della fagocitosi che caratterizza questi elementi consiste fondamentalmente proprio nell'emissione di pseudopodi, che avvolgono la particella da inglobare, la circondano completamente in modo che essa viene a poco a poco a trovarsi inclusa entro il citoplasma, circondata da una membrana, derivata ovviamente dalla membrana cellulare. Si forma così il cosiddetto *fagosoma*, che viene in contatto, nell'interno della cellula, con un lisosoma in modo che, fondendosi la membrana di quest'ultimo con quella del fagosoma, il conte-

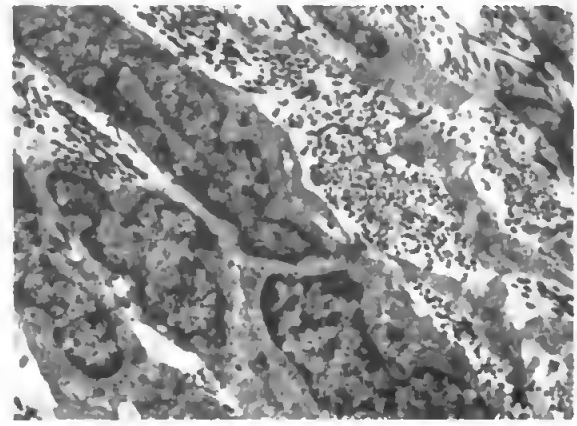


Fig. 8. Microfotografia elettronica di fibrociti dello stroma corticale dell'ovaio umano, il cui citoplasma è povero di organuli. La sostanza intercellulare è ricca di fibre collagene sezionate per lo più trasversalmente. 7500 ×. (*Osservazione Balboni*).

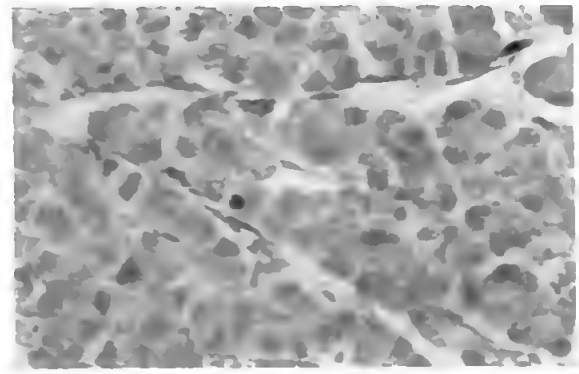


Fig. 9. Istiociti, colorati vitalmente con trypan-blu, nei setti interlobulari di pancreas di ratto. Colorazione di fondo con carmallume. (*Osservazione Balboni*).

Digitized by Google

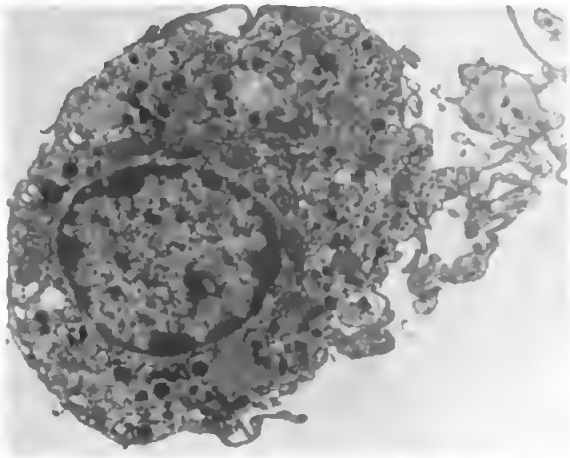


Fig. 10. Microfotografia elettronica di un macrofago (dal didimo di ratto). Il contorno è irregolare e da esso emanano complicate espansioni citoplasmatiche (pseudopodi); nel citoplasma, oltre a mitocondri, vescicole del reticolo endoplasmatico, etc., numerosi lisosomi. 6000 ·. (*Osservazione Balboni*).

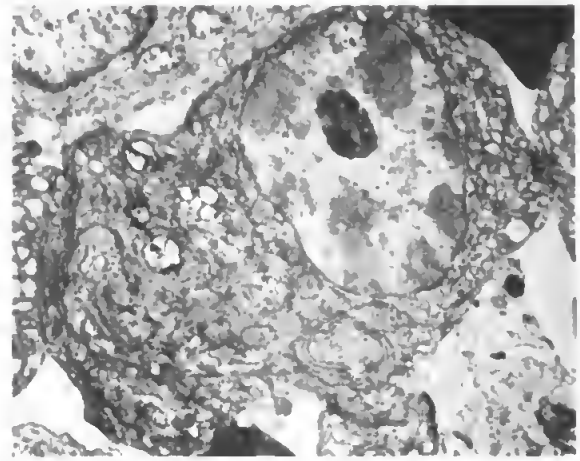


Fig. 12. Microfotografia elettronica di una plasmacellula (dal collo uterino umano), in cui si osserva il caratteristico nucleo « a ruota » con al centro il nucleolo. Nel citoplasma numerose vescicole del reticolo endoplasmatico granulare. 9500 ·. (*Osservazione Ist. di Istologia di Firenze*).

nuto enzimatico del lisosoma si mescoli al materiale inglobato, iniziandone la digestione (*lisosoma secondario* o *attivo*). Il processo di digestione, una volta espletato, porta alla formazione dei cosiddetti *corpi residui*.

Circa la genesi degli istiociti e dei macrofagi, si ritiene generalmente che essi possano derivare da cellule immigrate (monociti del sangue) e da elementi staminali cioè da cellule mesenchimali indifferenziate o anche da elementi di tipo fibroblastico sdifferenzialisi ed evoluti in questa particolare direzione.

Secondo la concezione classica, ampiamente accettata da patologi e da clinici, venivano riunite in un sistema unico (sistema reticolo-endoteliale di Aschoff, sistema reticolo-istiocitario di Volterra, etc.) sia le cellule granulopessiche del tessuto connettivo lasso (cosiddetti clasmatociti) che le cellule pericapillari (cellule avventiziali del Marchand), le cellule del reticolo (cosiddette cellule reticolari) della milza e degli organi linfoidi, le cellule in posizione endoteliale del midollo osseo e dei seni linfatici, le cellule di Kupffer dei sinusoidi epatici, etc., considerandole tutte come un tipo particolare di elementi strettamente connessi alle fibre reticolari. Per altro, i dati sperimentali e la conseguente evoluzione del concetto di istiocita hanno portato a considerare queste cellule non come facenti parte di un sistema fisso, ma come espressione di un particolare atteggiamento funzionale, che ogni cellula di origine mesenchimale e forse anche non mesenchimale (Chèvremont, Thomas) può assumere in determinate circostanze.

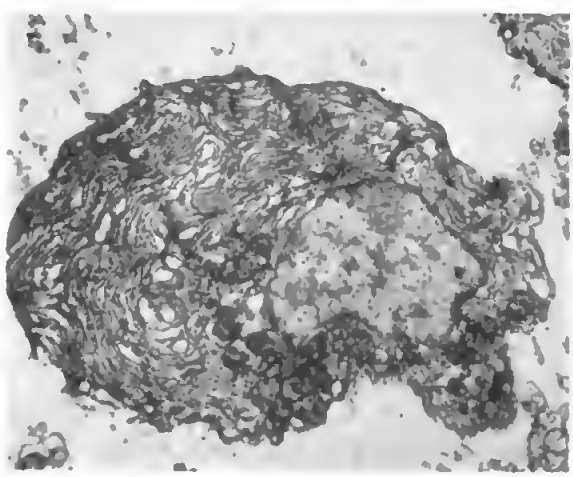


Fig. 11. Microfotografia elettronica di una plasmacellula (dal collo uterino umano), il cui citoplasma è quasi completamente occupato da reticolo endoplasmatico granulare. 9500 ·. (*Osservazione Ist. di Istologia di Firenze*).

Si è così sostituito al concetto statico di sistema quello dinamico di « stato istiocitario » (Chèvremont, Levi) o meglio di « funzione istiocitaria » (Fazzari, Allara, Balboni). In altre parole, sulla base di ricerche, ormai molto numerose e svolte in varie condizioni fisiologiche e sperimentali, si può dire che elementi presenti nel connettivo, probabilmente sia di origine ematica (monociti) sia di origine locale, possono andare incontro, per effetto di stimolazioni le più varie (aumento dell'attività funzionale di un dato organo, a seguito anche di stimolazione endocrina o da farmaci, reazione a processi patologici, etc.), ad una evoluzione che esalta in esse le proprietà atte a svolgere funzioni metaboliche e di difesa, quale ad es. quella della fagocitosi di sostanze estranee, di batteri, etc. Tale evoluzione va abitualmente di pari passo con modificazioni della sostanza intercellulare del connettivo, consistenti in una depolimerizzazione dei mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale e in una conseguente maggiore evidenziazione delle fibre reticolari rispetto a quelle collagene (Allara, Balboni).

Plasmacellule (*plasmaciti, Plasmazellen*)

Trattasi di elementi di forma rotondeggiante o poliedrica, che si ritrovano numerosi nella tonaca propria delle mucose degli apparati digerente, respiratorio e genitale femminile, nel timo in involuzione, nei linfonodi e nella milza, etc. Essi si accumulano inoltre nelle sedi ove si svolgono processi infiammatori ad andamento cronico, formando ivi, assieme ad elementi di tipo linfocitario, le cosiddette infiltrazioni parvicellulari (figg. 11 e 12).

Al microscopio ottico, le caratteristiche principali delle

Digitized by Google

plasmacellule sono rappresentate: 1) da un nucleo in posizione leggermente eccentrica, rotondeggiante, in cui la cromatina è condensata in zolle disposte il più spesso come le ore nel quadrante di un orologio o i raggi di una ruota (cosiddetto nucleo a ruota); 2) da un citoplasma intensamente basofilo, che, in corrispondenza di un tratto del contorno nucleare, presenta una zona chiara, per lo più di forma semilunare, corrispondente all'apparato di Golgi ed ai centrioli.

La basofilia citoplasmatica cede alla ribonucleasi ed è quindi dovuta ad RNA. Piccoli aggregati di materiale acidofilo, detti *corpi di Russel*, sono talvolta reperibili nel citoplasma delle plasmacellule e vengono interpretati come condensazioni del loro prodotto di secrezione.

Al microscopio elettronico, il citoplasma delle plasmacellule appare molto ricco di reticolo endoplasmatico granulare, le cui cisterne sono spesso dilatate e possono contenere un fine materiale fioccoso. I granuli ribosomali disposti lungo le membrane del reticolo endoplasmatico sono riuniti in unità poliribosomiche, a caratteristica disposizione spirale. L'apparato di Golgi, ben sviluppato, è costituito, come di norma nelle cellule secernenti, da vescicole secretorie (figg. 11 e 12).

È oggi ormai accertato che le plasmacellule svolgono un ruolo molto importante nei processi immunologici, provvedendo alla produzione delle immunoglobuline, delle globuline cioè che funzionano da anticorpi. Le immunoglobuline vengono prodotte a livello dello sviluppato ergastoplasma delle plasmacellule (reticolo endoplasmatico granulare) e vengono escrete attraverso le vescicole secretorie dell'apparato di Golgi e immesse in circolo; si parla perciò di *anticorpi circolanti*.

Le caratteristiche strutturali e ultrastrutturali delle plasmacellule corrispondono dunque perfettamente al loro compito di produrre macromolecole proteiche (le immunoglobuline), ma la prova diretta della loro attività nel senso della produzione di anticorpi è stata fornita dal metodo dell'immunofluorescenza.

Un problema ancora aperto è quello dell'origine delle plasmacellule. Con tutta probabilità si tratta di elementi immigrati nel connettivo, anche se in molti casi, specie a livello di infiltrati infiammatori, sono stati messi in evidenza in queste cellule dei processi cariocinetici.

Secondo l'opinione oggi più generalmente accettata, le plasmacellule deriverebbero, attraverso lo stadio dell'immunoblasto pironinofilo, da linfociti immunologicamente competenti del gruppo cosiddetto bursa-dipendente (v. IMMUNITÀ).

Mastociti (mast cells, Mastzellen)

Sono cellule in genere piuttosto voluminose, di forma variabile, rotondeggiante, ovale, talvolta ramificata, che sono caratterizzate soprattutto dal fatto di contenere nel citoplasma dei granuli che si colorano metacromaticamente. I granuli possono essere così numerosi e stipati da ricoprire e nascondere il nucleo. I mastociti si riscontrano nel connettivo lasso di quasi tutte le specie animali, e sono particolarmente numerosi lungo il decorso dei piccoli vasi.

La loro prima identificazione come elementi metacromatici del connettivo devesi a Ehrlich che, alla fine del secolo scorso, li considerò, per il loro volume e per il contenuto di granuli, semplicemente come cellule ipernutrite e per tale ragione attribuì loro il nome di *Mastzellen*. Le ricerche successive hanno permesso di accertare che la *metacromasia* (la proprietà cioè di far virare il colore della sostanza colorante applicata: per es. viraggio al rosso violaceo dopo colorazione con blu di toluidina) è dovuta alla presenza nei granuli di mucopolisaccaridi acidi solforati e in particolare di una sostanza di questo tipo, l'*eparina*, dotata di proprietà anticoagulanti (figg. 13 e 14).

Si ritiene che i mastociti liberino l'eparina presente nei loro granuli nel connettivo lasso soprattutto allo scopo di evitare che si verifichi in esso la coagulazione delle proteine plasmatiche (il fibrinogeno), che sfuggono attraverso la parete dei capillari nella sostanza intercellulare. L'eparina partecipa altresì in qualche modo all'azione della lipasi lipoproteica sui chilomicroni del plasma: si dice pertanto che l'eparina svolge un'azione *chiarificante* sul plasma.

È ormai accertato che i mastociti fabbricano direttamente l'eparina presente nei loro granuli: si è visto ad es. che, somministrando ad animali da esperimento solfo radioattivo, questo veniva captato dai mastociti e utilizzato nella sintesi dei granuli di eparina.

Per altro i mastociti non presentano soltanto granuli

Fig. 13. Mastociti: il citoplasma è infarcito di granuli metacromatici ed il nucleo si intravede appena. I granuli che appaiono liberi nella sostanza fondamentale dello stroma derivano probabilmente da mastociti in degranulazione. Timo di ratto. Colorazione con blu di toluidina. (*Osservazione Balboni*).

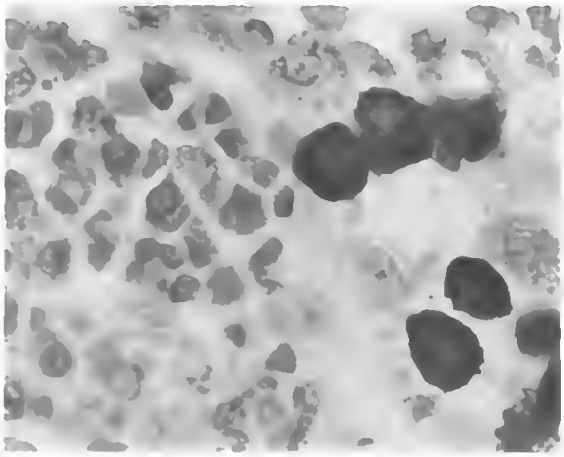


Fig. 14. Mastociti metacromaticamente colorati in rosso-arancio dalla pironina, macrofagi che hanno inglobato pigmento ematico e plasmacellule con citoplasma intensamente pironinofilo e nucleo «a ruota». Linfonodo di ratto. Colorazione Unna-Pappenheim. (*Osservazione Balboni*).

Digitized by Google

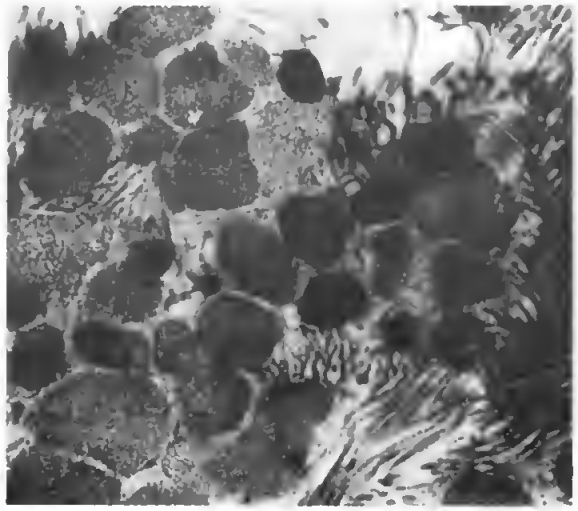


Fig. 15. Microfotografia elettronica di granuli mastocitari sparsi fra le fibre collagene dello stroma di vescichette seminali di ratto. Si noti come la diversa opacità dei granuli è dovuta al grado di addensamento del materiale finemente granulare che li costituisce. 21.000 ×. (*Osservazione Tedde*).

metacromatici ma anche granulazioni paS-positive ed alcianofile. Queste diverse affinità tintoriali, riscontrabili separatamente in cellule diverse o anche in una stessa cellula, sarebbero espressione di un processo di progressiva solfatazione del materiale mucopolisaccaridico dei granuli sino alla forma definitiva, metacromatica. Recenti ricerche di Catini e Gheri hanno dimostrato, utilizzando un metodo di colorazione contemporanea con alcian, paS e blu di metilene, che nel corso dell'istogenesi dei mastociti avviene appunto un progressivo passaggio dei granuli mastocitari dall'alcianofilia alla paS-positività, sino alla metacromasia.

A questo proposito occorre dire che ancora poco si conosce sul meccanismo di rinnovamento dei mastociti, in quanto le mitosi di queste cellule sono un reperto eccezionalmente raro e si è quindi indotti a ritenere che esse possano derivare da cellule staminali indifferenziate attraverso un processo progressivo di maturazione, che coinvolge anche i loro granuli.

Un altro fatto di grande interesse, oggi ormai accertato, è che i mastociti contengono oltre ad *eparina* anche *istamina* e, almeno in alcune specie, *5-idrossitriptamina*. L'istamina presente nei mastociti non sarebbe legata soltanto ai loro granuli (*pool* granulare) ma esisterebbe anche in forma diffusa nel citoplasma (*pool* citoplasmatico). I mastociti sono in grado di produrre l'istamina che contengono, essendo dotati degli enzimi necessari per sintetizzare questa sostanza dai suoi precursori.

Dal punto di vista istochimico, l'istamina può essere visualizzata nei mastociti per mezzo della fluorocromizzazione con *o*-ftaldialdeide, mentre la 5-idrossitriptamina, presente nei mastociti di topo e di ratto, può essere visualizzata con la fluorocromizzazione con paraformaldeide.

L'acquisizione che l'istamina è presente nei mastociti e può essere liberata da questi in varie condizioni ha aperto nuove prospettive in molti campi della biologia. In particolare, è risultata evidente l'importanza dei mastociti come liberatori di istamina nei fenomeni anafilattici. Sembra ormai acquisito il fatto che le *reagine*, anticorpi cutisensibilizzanti, responsabili della reazione di tipo I di Coombs e Gell, si fissino a livello dei mastociti e che dalla loro interazione con l'allergene a livello cellulare si liberi appunto istamina (eventualmente anche 5-HT) responsabile della reazione anafilattica, rappresentata da vasodilatazione capillare con aumento della permeabilità, essudazione sierosa, contrazione della muscolatura liscia, etc.

Oltre che dallo stimolo allergico, l'istamina può essere liberata dai mastociti anche a seguito di altri stimoli (nervosi?) e ad opera di particolari sostanze, dette appunto istamino-liberatrici.

Al microscopio elettronico i granuli citoplasmatici dei mastociti appaiono circondati da una membrana e la loro ultrastruttura varia a seconda delle specie animali. Nel ratto, i granuli hanno una struttura microgranulare, mentre nell'uomo il materiale dei granuli appare costituito da piccole strutture lamellari avvolte a spirale, piuttosto complesse. Nel citoplasma dei mastociti i mitocondri sono relativamente rari, mentre appare bene sviluppato l'apparato di Golgi. Il contorno cellulare è reso irregolare dalla presenza di numerose microvillosità più o meno sviluppate. Nel ratto è stata dimostrata una corrispondenza tra caratteristiche istochimiche dei granuli (alcianofilia, paS-positività, metacromasia) e loro ultrastruttura (Tedde).

Il numero e le caratteristiche dei mastociti nello stroma dei vari organi variano notevolmente (fig. 15) a seconda dello stato funzionale di essi (Balboni, Bucciolini).

A seconda del grado di granulazione di queste cellule e delle loro caratteristiche morfologiche si possono distinguere almeno 3 tipi di mastociti: *a*) di forma rotondeggiante e stipati di granuli che mascherano il nucleo; *b*) di forma allungata e con granuli meno stipati, in modo da rendere visibile il nucleo; *c*) in avanzata degranulazione, di forma irregolare o ramificata, con granuli molto dispersi e sparsi anche nella sostanza intercellulare (Bani Sacchi).

Cellule adipose

Di queste cellule abbiamo parlato a proposito delle generalità sul tessuto adiposo, alla cui voce particolare rimandiamo per maggiori dettagli (v. ADIPOSO TESSUTO). Basti qui ricordare che cellule adipose isolate o riunite in gruppi sono sempre presenti in seno al connettivo fibrillare lasso.

Cellule immigrate

Nel connettivo fibrillare lasso sono sempre presenti anche elementi immigrati dal sangue, quali linfociti, granulociti neutrofili ed eosinofili. Per le caratteristiche di queste cellule v. le rispettive descrizioni alla voce SANGUE.

Con tutta probabilità anche le plasmacellule debbono essere considerate, almeno di regola, come elementi immigrati.

Bibliografia

Allara E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1940, **43**, 1.
Allara E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1955, **60**, 321.
Bairati A., Petruccioli M. G., Torri Tarelli L., *J. Submicr. Cytol.*, 1969, **1**, 113.
Bairati A., Petruccioli M. G., Torri Tarelli L., *J. Submicr. Cytol.*, 1971, **3**, 153.
Bairati A., Petruccioli M. G., Torri Tarelli L., *J. Submicr. Cytol.*, 1972, **4**, 171.
Balboni G. C., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1952, **57**, 67.
Balboni G. C., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1959, **64**, 40.
Balboni G., *Atti Soc. Ital. Anat.*, suppl. *Mon. Zool.*, 1960, **68**, 252.
Balboni G. C., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1963, **68**, 67.
Balboni G. C., *Bull. Ass. Anat.*, 1968, **140**, 468.
Balboni G. C., *Bull. Ass. Anat.*, 1970, **147**, 106.
Balboni G. C., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1973, **78**, 37.
Bani Sacchi T., *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 1966, **71**, 91.
Bloom W., Fawcett D. W., *Testo di istologia*, 1970, Piccin, Padova.

Buccialini M. G., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1973, **78**, 109.
Campos Vidal B. de, *Ann. Histochim.*, 1972, **17**, 311.
Catini C., Gheri G., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1971, **48**, 98.
Chèvremont M., *J. Morph.*, 1945, **76**, 139.
Fazzari I., *Rass. Clin. Sci.*, 1951, **27**, 3.
Gersh I., Catchpole H. R., *Amer. J. Anat.*, 1949, **85**, 457.
Gotte L., Castellani A. A., *Riv. Istochim. Norm. Pat.*, 1971, **17**, 239.
Ham A., *Istologia*, USES, Firenze.
Levi G., *Trattato di Istologia*, 1954, UTET, Torino.
Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., in *An Atlas of Scanning Electron Microscopic Anatomy*, 1975, Lea & Febiger-Vallardi, Philadelphia - Milano.
Policard A., Collet A., *Physiologie du tissu conjonctif*, 1961, Masson, Paris.
Rich A., Crick F. H. C., *J. Molec. Biol.*, 1961, **3**, 483.
Selye H., *The Mast Cells*, 1965, Butterworths, Washington.
Tedde G., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1971, **48**, 79.
Volterra M., *Sperimentale*, 1927, **81**, 319.

GIUSEPPE CARLO BALBONI

CONN, SINDROME DI: v. ALDOSTERONISMI (I, 1082).

CONSANGUINEITÀ

F. *consanguinité*. - I. *consanguinity*. - T. *Blutsverwandtschaft*. - S. *consanguinidad*.

Prima di Mendel si pensava che l'eredità fosse trasmessa dai genitori ai figli attraverso il sangue dei genitori che si mescolava nella discendenza. Di qui il termine *consanguineità* che, etimologicamente, significa *comunanza di sangue*.

L'attribuzione al sangue di proprietà inerenti all'eredità è presente ancora oggi in espressioni quali *purosangue*, *mezzosangue*, nonostante che la ricerca genetica abbia chiarito che l'eredità avviene attraverso la trasmissione di particelle elementari (geni) contenute nei gameti.

In senso genetico la *c. è la relazione biologico esistente tra due o più persone che, avendo uno o più ascendenti in comune, possono possedere nel proprio patrimonio ereditario le stesse coppie di uno o più geni presenti negli antenati.*

Tra questi individui esiste, di conseguenza, un'affinità genetica più stretta che tra individui non consanguinei. I figli di genitori imparentati possono essere più facilmente omozigoti per un dato allele, dei figli di genitori non consanguinei. Ciò risulta particolarmente importante per quanto riguarda i caratteri determinati da geni recessivi.

Si sa che un gene che controlli un determinato carattere può trovarsi in una forma allelica dominante o recessiva e che ogni carattere è specificato da una coppia di alleli localizzati sui cromosomi omologhi. I geni passano dalla forma dominante a quella recessiva e viceversa per effetto di un processo, la mutazione, che modifica la loro struttura e attività: questo cambiamento è ereditario, e si verifica spontaneamente con una frequenza molto bassa.

I geni dominanti manifestano il proprio influsso sul fenotipo anche in condizione eterozigote, quando siano stati trasmessi ad un individuo solo da parte del padre o solo da parte della madre. I geni recessivi, invece si manifestano nel fenotipo soltanto se presenti in doppia dose, cioè se ricevuti sia da parte del padre che della madre.

Non esiste, evidentemente, un maggior rischio derivante dalla c. quando si considerino malattie ereditarie determinate da geni dominanti: questi infatti manifestano il loro influsso anche allo stato eterozigote.

Se, invece, un antenato di una coppia consanguinea possiede un allele per un carattere recessivo, questo ha probabilità di giungere ad ambedue i membri della stessa, anche senza che i rispettivi progenitori lo manifestino.

I figli di questa coppia di consanguinei si trovano quindi nelle condizioni previste perché il carattere recessivo si manifesti nel fenotipo, in quanto esso possiede un dato grado di probabilità (25%) di essere ereditato sia attraverso il padre che attraverso la madre.

Determinazione della consanguineità

La determinazione della c. coinvolge i tre concetti di stipite, grado e linea.

Lo *stipite* è la persona o la coppia (c. semplice) o le coppie (c. molteplice) da cui hanno origine i consanguinei.

Il *grado* è la misura della distanza tra consanguinei.

La *linea* è la serie naturale delle persone che derivano dallo stesso stipite. *Linea retta* è la serie delle persone che discendono l'una dall'altra per generazione. *Linea collaterale* è la serie delle persone che hanno tutte uno stipite comune, pur non discendendo le une dalle altre per generazione.

Coefficiente di consanguineità e sua misura

Il grado di c. può essere misurato sia a livello di individui che di popolazioni. A livello individuale, ogni generazione in più tra l'antenato comune e uno dei genitori consanguinei dimezza la probabilità che ambedue i genitori consanguinei posseggano l'allele recessivo presente nell'antenato comune e che, di conseguenza, la loro prole lo riveli.

Tale probabilità viene chiamata *coefficiente di inincrocio* (F) e misura il grado di accostamento all'omozigosi del patrimonio ereditario di un individuo.

Così nel matrimonio tra zio-nipote, l'F è di 1/8, cioè di 0,125 e indica che un paio qualsiasi di loci omologhi, preso a caso nel patrimonio ereditario di un figlio di una coppia zio-nipote, ha 12,5 probabilità su 100 di possedere alleli identici. Si riduce, di conseguenza, del

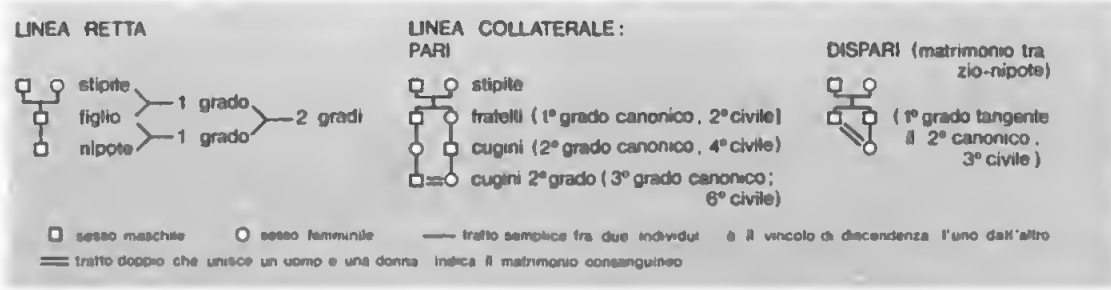


Fig. 1. Schema illustrante i concetti di stipite, grado e linea.

Digitized by Google

TAB. I. FIGLI MALATI PER GRADO DI CONSANGUINEITÀ DEI MATRIMONI (GRUPPI DI MALATTIE CONSIDERATE: TUMORI, MALATTIE DEL S.N.C., DEGLI APPARATI CIRCOLATORIO, RESPIRATORIO, DIGERENTE, ETC.)

Grado di parentela	N° famiglie esaminate	Figli invalidi per 1000 figli in totale
Cugini primi	379	42,2
Cugini uno e mezzo (figlio di zio-nipote)	107	39,9
Cugini secondi	325	34,5
Nessuno	60.240	22,4

TAB. II. FIGLI INVALIDI PER GRADO DI CONSANGUINEITÀ DEI MATRIMONI (FORME DI INVALIDITÀ RISCONTRATE: MALATTIE MENTALI, CECITÀ, SORDITÀ, INVALIDITÀ DEGLI ARTI, ETC.)

Grado di parentela	N° famiglie esaminate	Figli invalidi per 1000 figli in totale
Cugini primi	379	14,1
Cugini uno e mezzo	107	10,0
Cugini secondi	325	18,0
Nessuno	60.240	7,4

12,5% la frazione di geni per i quali l'individuo sarebbe stato eterozigote se non fosse disceso da antenati comuni. Il coefficiente di inincrocio tra cugini primi è di 1/16 (0,0625), tra figli di zio-nipote è di 1/32 (0,03125), tra cugini secondi è di 1/64 (0,01562), etc.

Il *coefficiente medio di c. di una popolazione* (α di Bernstein) è dato dalla somma dei coefficienti di inincrocio (F) degli individui che compongono questa popolazione, divisa per il numero totale degli individui. L'α rappresenta, in sostanza, la probabilità che due loci omologhi di un soggetto preso a caso in questa popolazione siano costituiti da alleli identici.

Storia ed evoluzione della consanguineità umana

Per le conseguenze che la c. produce sui figli, e per vari altri ordini di motivi, i legislatori sia civili che religiosi hanno fissato già da tempi antichissimi un complesso di norme legali tendenti a impedire i matrimoni tra parenti.

Nella legislazione civile italiana attuale il divieto di contrarre matrimonio tra parenti riguarda tutti i consanguinei in linea retta e, in linea collaterale, fratello e sorella e zio-nipote.

Nella legislazione ecclesiastica il divieto che prima del 1918 si estendeva fino ai cugini terzi e dal 1918 al 1964 fino ai cugini secondi, dal 1964 è stato ristretto ai matrimoni tra zio-nipote e cugini primi. Il diritto canonico contempla, però, la dispensa per tutti i matrimoni consanguinei in linea collaterale, fuorché per quelli tra fratello e sorella.

La c. è, senza dubbio, un fatto la cui struttura ed evoluzione è connessa con fattori di ordine etico, socioculturale, economico, etc.

Recenti inchieste sull'andamento della c. in Italia negli ultimi quattro secoli hanno messo in evidenza l'esistenza di tre periodi nell'evoluzione della c. umana. Bassi valori del coefficiente medio di c. prima del 1800, valori assai elevati tra il 1800 e il 1940, e poi rapida caduta fino a valori minimi dall'inizio degli anni '60.

Analizzando la struttura della c., si trova che ciò è dovuto alla comparsa (inizio del XIX secolo), al cospicuo affermarsi (1850-1920) e all'attuale scomparsa dei matrimoni tra cugini primi. Pare che ciò avvenga soprattutto in rapporto a fattori demografici e socioeconomici.

Effetti della consanguineità

La c. esercita il proprio influsso sulla struttura genetica di una popolazione favorendo lo spostamento dell'equilibrio genotipico dagli eterozigoti agli omozigoti. Siccome in tutte le famiglie esistono geni recessivi relativi a qualche carattere dannoso, la c. può avere come conseguenza la formazione di omozigoti e la nascita di individui nei quali compaiano malattie ereditarie rare di tipo recessivo.

I dati finora pubblicati in proposito concordano con la credenza popolare che ritiene pericolosi i matrimoni tra consanguinei. In un'indagine eseguita in Italia da Cavalli-Sforza (1960, su dati italiani dell'Istat) riguardante le conseguenze di un gruppo di matrimoni consanguinei, è risultata evidente la correlazione tra grado di c. dei genitori e frequenza di morbosità e invalidità nei loro figli.

In conclusione, sia invalidità che morbosità dei figli tendono ad aumentare con l'aumento della c. dei genitori, in accordo quantitativamente soddisfacente con le teorie genetiche correnti.

La mortalità appare significativamente più elevata nei figli delle famiglie consanguinee in tutte le età, con un'accentuazione tuttavia della neonatimortalità e della mortalità perinatale. Le coppie consanguinee sono caratterizzate da una ridotta fertilità (aborti spontanei), mentre per i loro figli aumenta il rischio della morbilità dipendente da fattori genetici. Citiamo tra queste malattie: malformazioni cardiache, sordomutismo, nanismo, miopie gravi e cecità, turbe mentali e del comportamento, idrocefalia, etc.

Nell'incertezza che due individui consanguinei di sesso diverso siano portatori sani allo stato eterozigote di un gene recessivo in grado di causare, quando omozigote, una malattia più o meno grave, è chiaro che una buona pratica eugenica suggerisce, previa analisi della situazione sanitaria della parentela, di sconsigliare a tali individui di unirsi in matrimonio o di aver prole.

Bibliografia

Cavalli Sforza L. L., *Indagine speciale sulla consanguineità dei matrimoni*, 1960, ISTAT, Roma.
Conterio F., Barrai I., *Atti Ass. Genet. Ital.*, 1966, **11**, 378.
Jacquard A., *Structures génétiques des populations*, 1960, Masson, Paris.
Moroni A., *Atti Ass. Genet. Ital.*, 1967, **12**, 203.
Stern E., *Principles of Human Genetics*, 1960, Freeman, S. Francisco.

ANTONIO MORONI

CONTAGIO: V. EPIDEMIOLOGIA; INFEZIONE.

CONTRASTO, MEZZI DI

F. *moyens de contraste*. - I. *contrast media*. - T. *Rö-Kontrastmittel*. - S. *medios de contraste*.

SOMMARIO

Premessa (col. 980). - **Mezzi di contrasto radiopachi del tubo digerente** (col. 981). - **Mezzi di contrasto iodati idrosolubili a eliminazione renale** (col. 984): *Tossicità generale*. - *Tossicità locale*. - *Incidenti fortuiti*. - **Mezzi di contrasto iodati a eliminazione biliare** (col. 988). - **Oli iodati e prodotti viscosi** (col. 991). - **Prodotti gassosi** (col. 991).

Premessa

In un'immagine radiologica (V. RADIOLOGIA) esistono diverse tonalità di grigio e dipende appunto dalla perce-

Digitized by Google

zione ottica della differenza dei grigi se la nostra vista può distinguere e riconoscere i singoli elementi dell'immagine.

La gamma dei grigi dell'immagine è in rapporto a sua volta col vario assorbimento delle radiazioni che attraversano l'oggetto. Elementi di maggiore densità e peso atomico assorbono maggiormente le radiazioni; la loro immagine sulla radiografia sarà di un grigio tanto più chiaro quanto maggiore è l'assorbimento.

Se alcune strutture dell'oggetto (ad es. lo stomaco e gli organi che lo circondano: milza, fegato, intestino, pancreas) non posseggono questo divario dell'assorbimento, sul radiogramma non abbiamo diverse tonalità d'ombra e le strutture non sono visibili. Se però facciamo ingerire al soggetto in esame un bicchiere di solfato di bario, che ha un coefficiente di assorbimento molto alto, noi riusciamo a vedere i contorni dello stomaco e a studiarne le eventuali alterazioni della parete. In questo modo abbiamo creato un *contrasto artificiale*, che si aggiunge al *contrasto naturale* preesistente alla somministrazione del solfato di bario.

Il solfato di bario è dunque un *mezzo di contrasto* e, poiché possiede un coefficiente di assorbimento maggiore di quello dei tessuti molli, è classificabile fra i m. di c. *opachi*.

Di converso noi possiamo far ingerire una miscela gassificante (l'ac. citrico più bicarbonato di Na provoca sviluppo di anidride carbonica) e otterremo una distensione gassosa della cavità gastrica. In questo caso creiamo nello stomaco una tonalità d'ombra negativa.

Col bario lo stomaco era visibile come immagine chiara, con il gas è visibile come immagine scura. In quest'ultimo caso si parla di m. di c. *trasparente*.

Nella pratica radiologica trovano maggiore impiego i m. di c. opachi, rispetto a quelli trasparenti.

Le vie di immissione dei m. di c. sono costituite dagli orifizi naturali (bocca, ano, etc.) oppure patologici (sbocchi fistolosi all'esterno); dai vasi sanguigni o linfatici.

I mezzi radiotrasparenti o gassosi vengono introdotti in genere come tali in cavità preformate (cavo pleurico, cavo peritoneale) o in spazi permeabili ai m. di c. (retroperitoneali, mediastino).

Mezzi di contrasto radiopachi del tubo digerente

Già dopo poche settimane dalla scoperta di Roentgen s'iniziano i tentativi per visualizzare radiologicamente le vie digerenti.

Vicentini e Pacher di Padova (gennaio 1896) visualizzano lo stomaco di topo introducendovi mercurio (p.a. 206,61) e poco più tardi (marzo 1896) Becher giunge allo stesso risultato con acetato di piombo (p.a. 207,21).

Le prime opacizzazioni del tubo digerente nell'uomo si ottennero con sottonitrato di bismuto (Rumpel, 1897; Roux e Balthazard, 1898; Cannon e Williams, 1898).

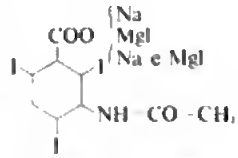
In seguito, per ovviare ad alcuni aspetti tossici del sottonitrato, fu proposto da Groedel l'uso del carbonato di bismuto.

Nel 1907 Bayon suggerisce l'uso del solfato di bario (p.a. 137,36). Il suggerimento viene tradotto in pratica da Bachem e Gunther.

Da allora, come fa osservare Lenarduzzi in un recente contributo sull'evoluzione del pasto opaco, il solfato di bario si è imposto e permane tuttora il mezzo di elezione per l'opacizzazione delle vie digerenti; lo stesso A. fa rilevare che le critiche mosse a varie riprese a questo m. di c. non sono sempre giustificate e non sono tali, comunque, da invalidare la sua sostanziale bontà e superiorità su tutti gli altri mezzi proposti (v. BARIO).

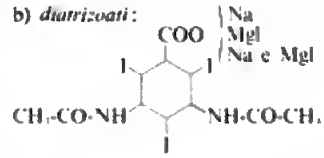
TAB. I. MEZZI DI CONTRASTO TRIIODATI IDROSOLUBILI AD ELIMINAZIONE RENALE

a) *acetrizoati*:



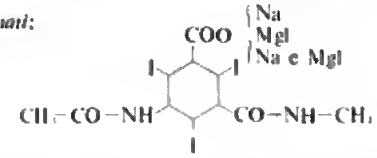
2,4,6-triiodo-3-acetamido-benzoato di
- Na: Urokon®, Acetiodone® etc.
- Mgl: Vasurix®, Posttrombine®
- Na e Mgl: Angiombrine®, Plexombrine®.

b) *diatrizoati*:



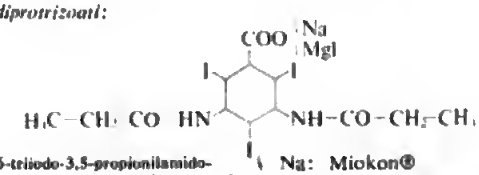
2,4,6-triiodo-3,5-diacetamido benzoato di
- Na: Hypaque sodium®
- Mgl: Cardiografin®, Angiografin®, Renografin®, Hypaque M®
- Na e Mgl: Urografin®, Urovison®.

c) *iotalamati*:



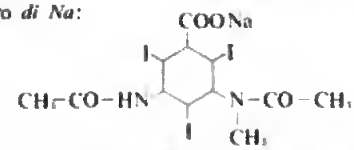
2,4,6-triiodo-5-acetamido-N-metil-iotalamato di
- Na: Conray 400®; Angio-Conray®; Medio-Contrix®
- Mgl: Contrix 28®, Conray 30®;
- Na e Mgl: Conray 70®

d) *diprotrizoati*:



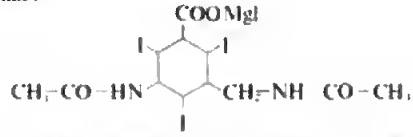
2,4,6-triiodo-3,5-propionilamido-benzoato di
- Na: Miokon®
- Mgl: Unipaque®, Renurix®

e) *metrizoato di Na*:



2,4,6-triiodo-3-N-metilacetamido-5-acetamido-benzoato di Na (Isopaque®, Triosil®)

f) *iadamide*:



2,4,6-triiodo-3-metilacetamido-5-acetamido-benzoato di Mgl (Uromiro®).

Digitized by Google

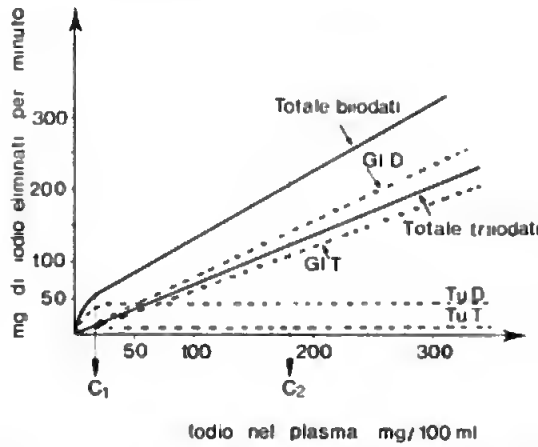


Fig. 1. Eliminazione urinaria dei m. di c. in funzione della concentrazione di iodio nel plasma. L'eliminazione nel complesso è proporzionale alla concentrazione plasmatica di iodio. Gl. D e Gl. T = frazioni glomerulari dell'eliminazione rispettivamente dei biiodati e dei triiodati. Tu. D e Tu. T = frazioni tubulari. C_1-C_2 = zona della urografia discendente. (*Da Bernard e coll., ridisegnata*).

Il solfato di bario è un sale non solubile e quindi non assorbibile, transita inalterato attraverso il tubo digerente, e come tale viene emesso. Ha quindi una tossicità praticamente nulla. È inodoro e insaporo. In piccole micelle ha la proprietà di formare sospensioni stabili con l'acqua, offrendo quindi garanzie di buona omogeneizzazione. Ha inoltre la proprietà di aderire alle superfici mucose tappezzandole a strato sottile, consentendo così la visibilità anche di fini irregolarità delle pareti interne del tubo digestivo. Il potere di adesione è in rapporto alla viscosità, la quale può essere aumentata con l'aggiunta di varie sostanze. Fra queste la più usata è la carbossimetilcellulosa. In tal modo possono essere stabilizzate sospensioni con alta concentrazione di sale.

Il solfato di bario è messo in commercio in polvere; mescolandolo opportunamente con acqua, si ottengono sospensioni estemporanee a diverse concentrazioni del sale a seconda delle finalità. Pasto denso per esofago; pasto liquido per stomaco e duodeno; pasto semidenso per lo studio a strato sottile della mucosa. Il commercio fornisce inoltre confezioni di prodotti di solfato di bario a varia concentrazione, pronti per l'uso.

In un ristretto numero di casi, in particolare quando il mezzo opaco fuoriesce dall'alveo del tubo digerente ed eventualmente visualizza altri organi attraverso tramiti fistolosi (ad es. fistola esofago-tracheale), conviene somministrare per bocca prodotti iodati riassorbibili o idrosolubili (Gastrografin®).

Mezzi di contrasto iodati idrosolubili a eliminazione renale

I m. di c. di questa categoria, certamente la più numerosa, servono quasi esclusivamente per lo studio delle vie urinarie (v. CISTOGRAFIA; PIELOGRAFIA; UROGRAFIA) e dell'apparato cardiocircolatorio (v. ARTERIOGRAFIA; FLEBOGRAFIA).

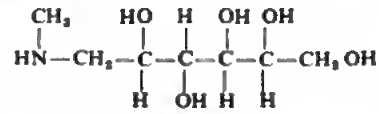
I sali inorganici (bromuro e ioduro di Na) furono i primi ad essere usati; successivamente i composti organici hanno preso il sopravvento.

Swick (1927) scopre il primo dei mezzi organoiodati (5iodio-2piridone-N-acetato di sodio) messo in commercio con il nome di Uroselectan A®. La molecola contiene un solo atomo di I (composto monoiodato).

Nel 1930 compare un altro importante prodotto monoiodato, il Methiodal o Abrodil® (monoiodio-metanosolfonato di Na). Ma in questo periodo sono scoperti i primi composti con molecola a 2 atomi di I (biiodati) meglio tollerati dei monoiodati. Fra i biiodati sono da ricordare l'Uroselectan B® e i sali derivati dallo iodopyracet o diodone (Diodrast®, Pyelombrine®, etc.).

La comparsa dei composti triiodati negli anni '50 rappresenta la tappa più importante nella storia dei mezzi idrosolubili, e ha fatto declinare fortemente l'impiego dei m. di c. biiodati.

Tenendo presente che la metilglucamina (Mgl) ha la seguente struttura:



le formule chimiche dei triiodati sono rappresentate nella tab. I.

Il più recente dei prodotti di contrasto introdotti è una miscela di sali di metilglucamina e monoetanolamina dell'ac. ioxitalamico, un acido nuovo, che si differenzia dai precedenti per la presenza di un radicale alcolico (Vasobrix®).

Come si osserva nella fig. 1 la concentrazione dello I nell'urina, salvo che per un breve tratto iniziale, avviene proporzionalmente alla concentrazione dello I nel sangue. A parità di concentrazione l'eliminazione è maggiore per i biiodati rispetto ai triiodati. La stessa figura dimostra inoltre che l'eliminazione avviene principalmente per filtrazione glomerulare e che esiste una quota di escrezione tubulare, costante col variare della concentrazione ematica, la quale nei punti dei comuni esami urografici (freccia C_2) è modesta per i biiodati e trascurabile per i triiodati.

Una conferma di questi dati si ha nella fig. 2, dov'è riportata la clearance dei m. di c. più importanti. Le variazioni sono alle deboli concentrazioni e se anche la clearance del diodone per le quote più alte si stabilizza a un valore maggiore dei triiodati, questo non compensa la maggiore e ben nota tossicità del diodone.

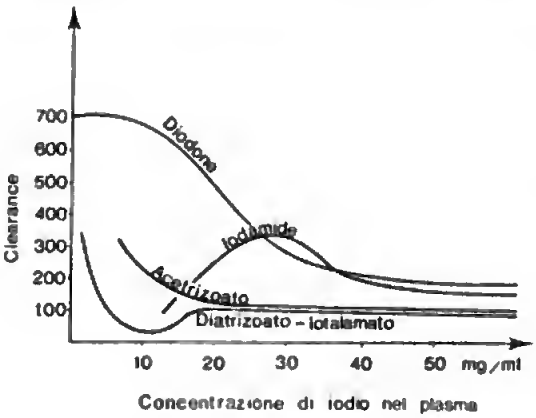


Fig. 2. Quantità di plasma in ml depurata dal rene del m. di c. in 1 min (clearance) in funzione della concentrazione di iodio nel plasma. (*Da Magno, ridisegnata*).

Digitized by Google

TAB. II. DOSE LETALE (DL_{50}) PER INIEZIONE ENDOVENOSA SINGOLA DI MEZZO IODATO, ESPRESSA IN g/kg

Preparato	topo	ratto	coniglio	gatto	cane
Na acetrizoato	8,3	6,3	6,5	5,1	6,3
Mgl diatrizoato	—	14,7	—	—	—
Na diatrizoato	14 ± 0,9	11,4 ± 0,7	11,2 ± 0,6	11,3	13,2
Na iodippurato	3,8	4,0	2,0—2,5	—	—
Na iodometamato	4,5	7,5	5,1	6,5	6,3
Iodopyracet	6,5	6,0	5,0	3,0	5,3
Mgl iodopyracet	—	5,9	—	—	—
Mgl iotalamato	16,0-18,6	20,0	—	—	—
Na iotalamato	12,6 ± 0,9	13,9 ± 0,9	8,5 ± 0,8	—	—
Na metrizoato	15,6 ± 1	12,4 ± 0,8	9,2 ± 0,3	—	—

Mgl = metilglucamina

Il danno che i m. di c. organoiodati possono arrecare all'organismo si presta ad essere considerato sotto un triplice aspetto. Possiamo cioè prendere in esame: la tossicità generale, la tossicità locale, gli incidenti fortuiti.

Tossicità generale

La tossicità generale si esprime in termini di dose letale 50% (DL_{50}) riferita a un determinato animale. La DL_{50} è la quantità di mezzo necessario ad uccidere metà degli animali di un determinato gruppo. Quindi quanto più tossica è la sostanza tanto più piccola è la DL_{50}.

Nella tab. II riportiamo la DL_{50} per vari mezzi opachi e per vari tipi di animali. Come si può osservare, tenendo anche conto che i numeri si riferiscono a g di sostanza per un kg di peso dell'animale, si tratta di valori assai lontani dalle comuni dosi usate per esami radiologici.

Bismuth e Cohen a proposito di tossicità generale hanno proposto una graduatoria dei m. di c. Considerando gli acidi, la tossicità va decrescendo dall'ac. diodopiridone acetico, acetrizoico, metrizoico, iotalamico.

Per quanto riguarda i sali, esiste tutta una serie di contributi che dimostrano come i sali di metilglucamina sono meno tossici dei sali di sodio (Van De Berg, Lelek e Pokorny, Stewart e coll.).

Gensini e Di Giorgi, commentando i risultati personali ottenuti sulla minore tossicità sul miocardio dei sali di metilglucamina rispetto ai sali di Na, affermano che la grossa molecola della metilglucamina accollata alla parete interna dei vasi impedirebbe la fuoruscita dai vasi stessi del radicale iodato (fig. 3).

Considerando solo i sali di Na ed attenendosi ai mezzi triiodati di più recente introduzione, i pareri sulla tolleranza dei vari mezzi sono un po' discordanti. Probabilmente accade che ad ogni distretto organico corrisponda un mezzo più tollerabile degli altri (Fischer e Cornell).

Tassicità locale

In effetti, oltre a una tossicità generale esiste una tossicità locale, in quanto reattività particolare dei vari organi all'azione dei m. di c. In questa sede è utile esaminare tale reattività a livello del cervello, dei reni, del miocardio e del sangue.

a) Il *cervella* soggiace all'azione tossica di una sostanza quando viene superata la difesa costituita dalla barriera ematoencefalica. La permeabilità di questa barriera ai m. di c. è stata studiata da Bromar e Olsson con un metodo originale, successivamente adottato anche da altri.

Dai succitati AA. risultava che l'effetto tossico, oltre ad altri elementi, è direttamente proporzionale alla concentrazione e alla durata dell'applicazione del preparato.

Altri AA. hanno preferito accertare l'effetto tossico dei m. di c. sul cervello con l'esame elettroencefalografico (Bloor e coll.), con la determinazione del flusso ematico cerebrale (Kägstrom e coll.), del flusso coronarico, della contrattilità del miocardio e dei segni elettroencefalografici (Guzman e West), con la valutazione della pressione del liquor, della pressione venosa e arteriosa, della frequenza cardiaca, dell'ECG.

In recenti contributi sperimentali sul cane, con iniezioni intracarotidee di m. di c., Fischer e Cornell misurano le variazioni del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa e la durata delle singole alterazioni. Gli AA. confermano la maggior tolleranza dei preparati di metilglucamina; fra i sali di Na, stabiliscono che la minore tossicità appartiene ai diatrizoati; vengono poi gli iotalamati e infine i metrizoati (fig. 4).

b) Per quanto riguarda il danno dei m. di c. sul *rene*, sono da ricordare numerosi contributi antichi e recenti, clinici e sperimentali: sull'argomento Piazza e coll. hanno pubblicato una rassegna. Clinicamente esiste un danno funzionale transitorio (soglia del danno renale) dimostrato dalla precoce variazione del flusso renale durante aortografia (Beall e coll., con 25-50 ml di Urokon®) o da alterazioni della curva radionefrografica (Dal Palù e coll.) dopo aortografia; in alcuni casi si è arrivati all'insufficienza renale, reversibile, più o meno grave (Larsson e Palmlov, Harvard, Lindblom e Seldinger, Thomsen e Hansen, Kunlin e coll., Josselson e Kaplan, Dal Palù e coll.). Idborn,

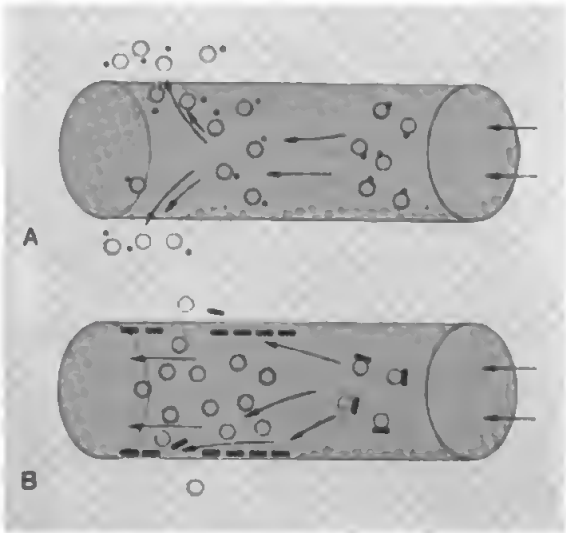


Fig. 3. Ipotesi sull'azione protettrice della metilglucamina. *A*) Il sale di Na formato dal radicale iodato (cerchio) e dall'atomo di Na (punto) fuoriesce facilmente dal vaso esercitando la sua tossicità sui tessuti circostanti. *B*) Nel sale di metilglucamina il radicale iodato viene costretto a rimanere nel vaso perché le grosse molecole della metilglucamina (tratti grossi) accollati alla parete interna del vaso fanno da barriera. (*Da Gensini e Di Giorgi, ridisegnato*).

Digitized by Google

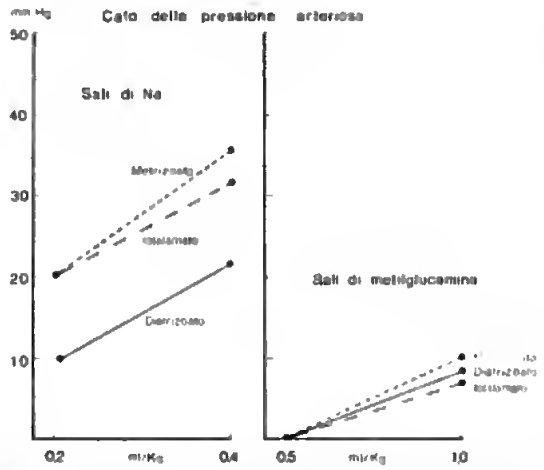


Fig. 4. Valori medi del calo della pressione arteriosa (in mmHg) in 6 cani dopo iniezione intracarotidea in quantità scalare (ml/kg) dei sali sopraindicati di sodio e metilglucamina. Il calo della pressione per i sali di sodio è molto più evidente. (*Da Fischer e Cornell, ridisegnata*).

in un contributo critico, fa osservare come l'avvento di un'insufficienza renale durante aortografia trovi spiegazione in errori di tecnica (punta del catetere che ha imboccato un'arteria renale e quindi arrivo di una dose massiccia di contrasto al rene) o di metodologia (due iniezioni nella stessa seduta troppo ravvicinate nel tempo) oppure (e probabilmente si tratta dell'evenienza più frequente) in casi di preesistente compromissione renale. L'importanza di quest'ultima condizione è stata di recente esaminata da Walsch e coll. in ricerche sperimentali, praticando aortografie con vari m. di c. su ratti, nei quali era stata indotta una necrosi tubulare con idronefrosi.

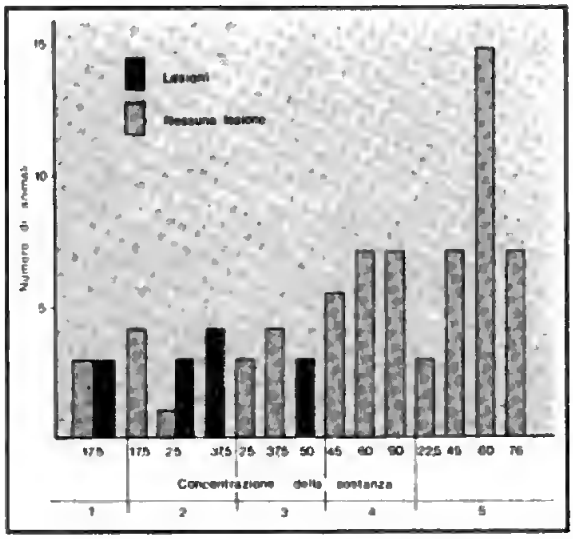


Fig. 5. Rappresentazione grafica dell'effetto dannoso sul rene di alcuni noti m. di c., dimostrato istologicamente nei conigli. Le concentrazioni in % sono le effettive concentrazioni nell'arteria renale. 1) *Umbradil*®; 2) *Triurol*®; 3) *Miokon*®; 4) *Hypaque*®; 5) *Urografin*®. (*Da Berg, Idbohrn e Wendeberg, modificata*).

Sul danno renale a seconda del tipo di m. di c. si veda la fig. 5, dove si osserva che le variazioni di tossicità sono analoghe a quelle che si notano su altre strutture.

c) L'estendersi, nell'ultimo decennio, della coronarografia, ha proposto il problema della tossicità dei m. di c. a livello del *miocardio*.

Gensini e Di Giorgi, in un recente accurato studio sperimentale sul cane, del quale si è già fatto cenno, usando i sali di sodio e/o di metilglucamina a varie concentrazioni degli ac. acetrizoico, diatrizoico e iotalamico, sono giunti alle seguenti conclusioni: 1) la tossicità miocardica è maggiore per gli acetrizoati rispetto ai diprotrizoati e iotalamati; 2) i sali con metilglucamina sono meglio tollerati che i sali di sodio.

Abbiamo riferito già, in sede di tossicità generale, la teoria che gli stessi AA. prospettano a spiegazione della miglior tolleranza dei sali di metilglucamina.

d) Per quanto riguarda l'azione dei m. di c. sul *sangue* è da ricordare:

1) il reperto di aggregazione intravascolare delle emazie (Chaplin e Carlsson, Meyer e Read, Lindgren);

2) una riduzione della velocità di eritrosedimentazione (Bernstein e coll., Lindgren e coll.);

3) un lieve aumento della viscosità plasmatica (Bernstein e coll.).

Risultati discordanti per quanto riguarda la coagulabilità del sangue, che sarebbe ridotta per Guidi e coll., aumentata per Anancenko e coll. e per Louis.

Secondo uno studio accurato di Stein e Hilgartner si avrebbe una lieve e fugace depressione di tutti i fattori che presiedono alla coagulazione.

Altri AA. si sono limitati all'esame dell'attività fibrinolitica. Così Stuhl e coll. hanno riscontrato lisi precoce in 11 casi su 18. Fais e coll., su 20 casi, non hanno invece riscontrato modificazioni della fibrinolisi.

Incidenti fortuiti

Gli *incidenti acuti*, a volte fatali, da m. di c. iodati rappresentano un'evento imprevedibile, che il radiologo deve tener presente costantemente.

Nella casistica di Pendergrass e coll., che però arriva fino al 1958, le morti da iniezioni di mezzi organoiodati incidevano in ragione di 8,6 per milione di esami urografici. Benché manchino studi statistici più recenti, è da presumere che la frequenza degli incidenti fatali sia andata riducendosi.

Una commissione internazionale radunatasi a Barcellona (1967) per riferire su questo argomento, oltre all'assoluta imprevedibilità degli incidenti ha ribadito le difficoltà che s'incontrano per spiegarne il meccanismo patogenetico, soprattutto quando si tratti di iniezioni lente come in urografia e biligrafia. In casi di immissione rapida del m. di c. si prospettano in via di ipotesi alcune spiegazioni, come l'eventuale stimolazione dei chemocettori, un'azione tossica sui parenchimi o sugli elementi figurati del sangue.

Nel caso di incidenti acuti da m. di c., esistono provvedimenti generali (rianimazione, ossigeno, cortisone) oppure particolari, in rapporto cioè alla sintomatologia (barbiturici endovena, se predomina la sintomatologia nervosa convulsiva, antistaminici se domina la sintomatologia allergica, adrenalina e massaggio cardiaco nelle gravi compromissioni cardiache).

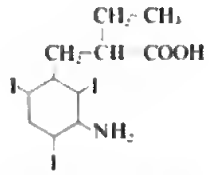
Mezzi di contrasto iodati ad eliminazione biliare

Nel 1909 Abel e Rowntree osservarono che un medicamento purgativo, la tetraclorofenolftaleina, era eliminato

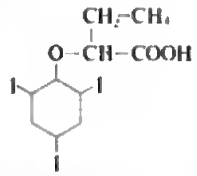
Digitized by Google

TAB. III. ALCUNI MEZZI DI CONTRASTO AD ELIMINAZIONE BILIARE

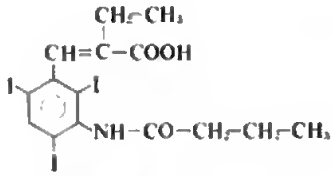
a) *triiodati* (colecistografia *per os*)



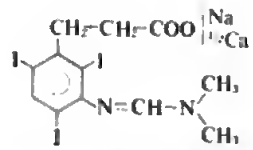
ac. iopanoico (N.R.: Telepaque; Cistobil)



fenobutiodile (N.R.: Vesipaque; Felotrast)

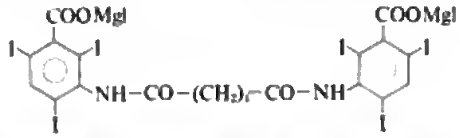


bunamiodile (N.R.: Orabilix)

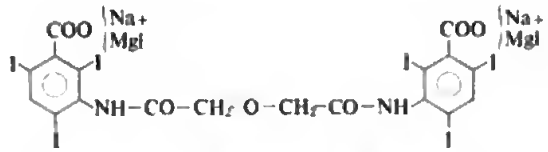


Ipodati (di Na, N.R.: Biloptin; di Ca, N.R.: Solu-Biloptin)

b) *esaiodati* (colangiocolecistografia endovenosa)



metilglucamina iodipamide (N.R.: Biligrafin; Cholografin)



Ioglicamato di Na e metilglucamina (N.R.: Bilivistan)

quasi esclusivamente dall'emuntorio biliare. Nel 1923 Graham, Cole, Copher, Moore opacizzarono nell'animale la colecisti con un sale di Ca della tetrabromofenolftaleina. In seguito gli stessi AA. usarono il sale sodico della tetraiodofenolftaleina nell'uomo.

Nel 1940 Dorn e Diedrich danno inizio all'epoca dei biiodati con l'ac. iodoalfionico (Biliselectan®, Feniodol®, Priodax®).

Nel 1953 Archer, Hoppe e Lewis, della Winthrop, introdussero il primo mezzo colecistografico triiodato, l'ac. iopanoico (Telepaque®).

In seguito sono comparsi i sali di Na e di metilglucamina dell'iodopamide: prodotti esaiodati che consentono una buona visualizzazione dei dotti biliari oltre che della colecisti.

Riportiamo nella tab. III alcuni prodotti opachi per l'esame delle vie biliari.

I prodotti triiodati orali per colecistografia, dopo la somministrazione, vengono assorbiti dalla parete intestinale. L'assorbimento, almeno per l'ac. iopanoico, sembra essere in rapporto col volume molecolare e col tipo particolare di legame che unisce il radicale acido (COOH) al nucleo benzenico. Una volta nel torrente ematico, il prodotto si fissa sulla sieroalbumina ed è quindi convogliato al fegato. L'eliminazione avviene previa combinazione con l'ac. glicuronico (Chesney e Hoppe).

TAB. IV. DOSE SINGOLA LETALE (DL_{50}) PER VIA ORALE DI COLECISTOGRAFICI ESPRESSA IN g/kg
(Da Straine Greenlaw)

Colecistografici	Animali da esperimento	
	topo	ratto
Bunamiodile sodico	2,2	—
Acido iodoalfionico	2,95—4,0	1,1
Iodoftaleina sodica	0,36	2,8
Iopanoato sodico	2,32—2,5	—
Acido iopanoico	3,9—22,0	4,0
Acido iofenossico	1,85	5,0
Ipodato (o iopodato) sodico	—	3,2
Fenobutiodile	—	5,0
Osbil (acido)	—	2,87
Osbil (sale sodico)	—	1,73
Ioduro sodico	—	1,1
Tiropanoato sodico	5,65	6,16

I prodotti esaiodati idrosolubili non vengono assorbiti dalla mucosa intestinale e vanno immessi direttamente nel torrente ematico ove si ha la fissazione sulla sieroalbumina, ma non la combinazione con l'ac. glicuronico.

Sulla *tossicità generale* non esistono studi altrettanto accurati e numerosi come per i prodotti ad eliminazione renale. Riportiamo comunque la DL_{50} nel ratto e nel topo per vari m. di c. (tab. IV).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, sono da segnalare a volte, per i prodotti *per os*, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea.

Per i mezzi endovenosi possono osservarsi orticaria, caduta della pressione arteriosa, nausea e vomito. Da una ricerca di Frommond e Braband le morti immediate, dopo iniezione di iodopamide, risultano essere ca. il 2,7 per milione di esami.

Digitized by Google

Ricordiamo che, nei casi di insufficienza epatica, la somministrazione, spesso volutamente ripetuta e abbondante di opacizzanti delle vie biliari, può condurre a grave, e a volte mortale, insufficienza renale.

Oli iodati e prodotti viscosi

L'olio iodato è fra i più antichi composti radiopachi. Sicard e Forestier lo usarono per primi in un esame mielografico (1921). Ben presto le applicazioni dell'olio iodato si estesero; ricordiamo la broncografia e l'isterografia. In seguito, con l'avvento degli organoiodati, le indicazioni per i composti oleosi si ridussero nuovamente.

I singoli gruppi chimici in cui sono compresi i composti oleosi e viscosi sono molto numerosi. In questa sede è più utile partire dal tipo di esame per ricordare poi il relativo composto.

Per esami sul sistema nervoso (*ventricolografia, mieloencefalografia*) sono usati vari tipi di oli iodati. Ricorderemo in particolare il Lipiodol® F, il Lipiodol® ultrafluido, il Pantopaque® (o Myodil®). Per la mieloradiculografia negli ultimi anni si è andato diffondendo l'uso di un prodotto monoiodato idrosolubile, il Methiodal, scoperto nel lontano 1930 (Abrodil®; Skiodan®).

Per la *broncagrafia* (v.), dopo l'uso di olio iodato semplice si preferisce una miscela di olio iodato con polveri inerti (ad es.: Lipiodol®-sulfanilamide) al fine di ovviare la dispersione alveolare del contrasto e conseguenti formazioni di granulomi da corpo estraneo.

Fra i prodotti riassorbibili idrosolubili è in particolare da ricordare l'Hytrast®, prodotto biiodato misto a carbossimetilcellulosa (viscosizzante) in sospensione acquosa.

Per l'*isterosalpingografia* (v.) sono usati tanto oli iodati quanto prodotti idrosolubili. Esistono vantaggi e svantaggi tanto per gli uni come per gli altri. Per gli oli iodati viene ricordata l'eventuale formazione di corpi estranei, la possibilità, sia pure remota, di penetrazione nel circolo e conseguente formazione di emboli. Per i prodotti idrosolubili sono segnalate reazioni di tipo allergico ed infiammatorio, anche gravi (salpingiti, peritoniti).

Oli iodati vengono pure usati per la visualizzazione di tramiti anomali comunicanti con l'esterno (*fistolografie*) e anche nelle fistole esofagotracheali.

L'olio iodato si presta anche per la *visualizzazione delle vie lacrimali*.

Per *calangiagrafie peroperatorie* o attraverso tubi di Kerr, per *uretragrafie* e *cistografie* e per *pielografie ascendenti* si usano oggi composti triiodati idrosolubili, eventualmente diluiti.

Prodotti gassosi

I m. di c. gassosi e quindi radiotrasparenti si possono usare solo in spazi preformati dove il loro assorbimento avviene lentamente e senza pericolo (pneumotorace, pneumoaddome, pneumoencefalo) oppure in spazi permeabili fra varie strutture (pneumoretroperitoneo, pneumomediastino, pneumocollo, pneumomastografia). Infine possono essere immessi in spazi articolari (artrografia) ed organi cavi (pneumostomaco, pneumocolon, pneumovescica). Nello stomaco, contrariamente a tutte le altre condizioni nelle quali il gas viene introdotto come tale, si somministrano separatamente due composti che interreagendo danno luogo al composto gassoso (ad es. ac. citrico + bicarbonato di Na → citrato di Na + CO_2).

Per quanto riguarda le caratteristiche dei gas, ai nostri fini è utile considerare la loro solubilità nei liquidi, alla quale in definitiva corrisponde il loro tempo di assorbimento. Il gas più usato in pratica è l'ossigeno, che ha un tempo di assorbimento medio (24 h per 100 ml); per l'azoto l'assorbimento avviene in 3-4 giorni; per il protossido di azoto in 1-2 h; per l'anidride carbonica in 45-90 min.

La quantità di gas introdotto è variabile per ogni singolo esame; si va dai 200 ml di una pneumocistografia ai 2000 ml di un pneumoretroperitoneo.

Incidenti gravi per esami con contrasto gassoso sono stati segnalati con discreta frequenza soprattutto negli anni immediatamente successivi all'introduzione del pneumoretroperitoneo. In seguito, col miglioramento della tecnica, gli incidenti si sono molto diradati.

Le *complicaziani* più temibili sono rappresentate dallo shock e dall'embolia gassosa.

Per la prima evenienza il paziente deve essere messo in posizione di Trendelenburg e sottoposto ad eccitazione riflessa del centro vasomotorio con stimolazioni fredde o meccaniche della cute, stimolazioni della mucosa nasale con inalazioni di ammoniaca diluita (Lacroix).

Nel caso di embolia gassosa Stauffer e coll. raccomandano, sulla scorta di ricerche sperimentali, il decubito sul fianco sinistro con testa bassa. Se dopo le comuni misure medicamentose di emergenza non si ha alcun risultato, può essere indicato, secondo gli stessi AA., il tentativo di aspirazione del gas dall'atrio destro.

Bibliografia

Bachem C., Günther H., *Z. Roentgenk. Radiumförsch.*, 1910, **12**, 369.
Beall A. C., Crawford E. S. *et al.*, *Surgery*, 1958, **43**, 364.
Becher W., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1896, **22**, 202.
Bernard J., Laval Jeantet M., Dlugatch J., *Ann. Radiol.*, 1962, **5**, 657.
Bernstein E. F., Evans R. L., Saltzman G. F., *Acta Radiol.*, 1964, **2**, 401.
Bismuth V., Cohen C., in *Traité de radiodiagnostique*, 1969, Masson, Paris, p. 257.
Bloor B. M., Wrenn F. R. jr., Margolis G., *J. Neurosurg.*, 1951, **8**, 585.
Bromar T., Olsson O., *Acta Radiol.*, 1956, **45**, 96.
Dal Palù C., Dalla Rosa C. *et al.*, *Minerva Med.*, 1965, **56**, 4219.
Fais G. *et al.*, *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1969, 660.
Fischer H. W., Cornett S. H., *Radiology*, 1965, **85**, 1013.
Gensini G. C., Di Giorgi S., *Radiology*, 1964, **82**, 24.
Guidi G., Nori Bufalini G., Cresci F., *Nunt. Radiol.*, 1960, **26**, 10.
Guzman S. V., West J. W., *Amer. Heart J.*, 1959, **58**, 597.
Harvard M., *J. Urol.*, 1953, **70**, 15.
Idborn H., *Acta Radiol.*, 1956, **45**, 141.
Ingvar D. H., Soderberg U., *Acta Radiol.*, 1957, **47**, 185.
Josselson A. J., Kaplan J. H., *J. Urol.*, 1954, **72**, 256.
Kagstrom E., Lindgren P., Tornell G., *Acta Radiol.*, 1960, **54**, 3.
Kunlin J., Bitry-Boely C., Volnie B., *Rev. Chir.*, 1950, **88**, 286.
Lacroix L., *Diagnostica pneumoradiografica in medicina interna*, 1967, Pensiero Scientifico, Roma.
Larsson H., Palmlov A., *Acta Radiol.*, 1952, **38**, 111.
Lelek I., Pokorny L., *Progr. Radiol.*, 1965, **1**, 338.
Fortschr. Roentgenstr., 1967, **106**, 24.
Fortschr. Roentgenstr., 1967, **106**, 247.
Lenarduzzi G., *Atti Soc. Med. Chir. Padova*, 1961, **36**, 256.
Lindblom K., Seldinger S. I., *X Congr. Soc. Int. Urol. Athènes*, 1955, **1**, 331.
Lindgren P., Löfström B., Saltzman G. F., *Acta Radiol.*, 1964, **2**, 334.
Magno L., *Radiol. Med.*, 1966, **52**, 253.
Meyer M. W., Read R. C., *Radiology*, 1964, **82**, 630.
Pendergrass H. P., Tondreau R. L. *et al.*, *Radiology*, 1958, **71**, 5.
Piazza G. *et al.*, *Quad. Radiol.*, 1968, **33**, 213.
Read R. C., Johnson J. A. *et al.*, *Circ. Res.*, 1960, **8**, 538.
Riches E. W., Griffiths I. H., *X Congr. Soc. Int. Urol. Athènes*, 1955, **1**, 155.
Roux J. C., Balthazard V., *Arch. Physiol.* (ser. 5), 1898, **10**, 85.
Rumpel T., *München. Med. Wschr.*, 1897, **44**, 420.
Sicard J., Forestier J., Laplane P., *Rev. Neurol.*, 1923, **31**, 673.
Stauffer M. *et al.*, *Radiology*, 1956, **686**, 66.

Digitized by Google

Stein H. L., Hilgartner M. G., *Amer. J. Roentgen.*, 1968, **104**, 458.
Stewart B. H., Dimond R. L. *et al.*, *J. Urol.*, 1965, **94**, 695.
Strain H. W., Greenlaw R. H., *Med. Radiogr. Photogr.*, 1964, 40 suppl.
Swick M., *J.A.M.A.*, 1930, **95**, 1403.
Thomsen G., Hansen T., *Ugeskr. Laeg.*, 1954, **116**, 369.
Van de Berg A., *J. Belge Radiol.*, 1963, **8**, 46.
Williams F. H., *Roentgen Rays in Medicine and Surgery*, 1903, McMillan, New York, p. 365.

GIOVANNI PIAZZA

CONTRATTILITÀ: v. MOTILITÀ.

CONTRATTURE

F. *contractures*. - I. *contractures*. - T. *Kontrakturen*. - S. *contracturas*.

SOMMARIO

NEUROLOGIA col. 993
Definizione (col. 993). - **Fisiopatologia** (col. 993). - **Semeiologia** (col. 993). - **Diagnosi differenziale** (col. 994). - **Clinica** (col. 994): *Contratture da affezioni del sistema nervoso*. - *Contratture riflesse*. - *Contratture psicogene*. - *Contratture tossiche e tossinfettive*.
ORTOPEDIA col. 999
Premessa (col. 999). - **Terapia** (col. 1000).

NEUROLOGIA

Definizione

Per contrattura s'intende clinicamente uno stato di accoreiamento di un muscolo scheletrico, che presenta una notevole resistenza fissa allo stiramento passivo, e che può essere determinata da cause molto differenti. Il termine è del tutto generico in quanto si applica a molti fenomeni tra loro dissimili, e deve essere usato in modo specifico solo accompagnato da appropriato aggettivo.

Fisiopatologia

La c. in cui vi è uno stato di contrazione involontaria, più o meno prolungato, ma reversibile, di uno o parecchi muscoli, in cui mancano alcune caratteristiche della contrazione, è chiamata *c. fisiologica*.

La c., a differenza della contrazione, può essere locale e non è accompagnata dalla propagazione del potenziale di azione.

La c. in cui vi è un'alterazione propria delle fibre muscolari è chiamata *c. miostatica* (Woodbury, Gordon e Conrad).

Le c. possono essere indotte da vari agenti (termici, elettrici, meccanici e chimici), alcuni dei quali sembra agiscano direttamente sul meccanismo contrattile.

Semeiologia

Da un punto di vista semeiologico, la c. può essere: *localizzata*, può cioè colpire un muscolo o un gruppo di muscoli di un determinato distretto; o *generalizzata*, ossia estendersi a tutti i muscoli di uno o più arti; in questo caso interessa aggruppamenti funzionali di muscoli e la predominanza d'azione di questi sugli antagonisti determina atteggiamenti variabili a seconda della regione.

Il muscolo in c. ha consistenza mutata: è duro al tatto, talora addirittura di consistenza fibrosa. La c. può diminuire durante il riposo e il sonno, nel bagno caldo, dopo un lieve massaggio; può cessare nella narcosi profonda e nell'ischemia sufficientemente prolungata, realizzata con la fascia di Esmarch. Non è di per sé dolorosa; se si accusa dolore, questo dipende dal processo principale o da una causa concomitante. La motilità attiva del muscolo contratturato è ridotta entro limiti molto ampi, da una semplice difficoltà subiettiva nei movimenti fino all'impossibilità completa di eseguirne alcuno. I muscoli contratturati possono essere sede di movimenti involontari (ad es. movimenti coreo-atetosici, tremori). Dopo lungo tempo, alla c. può aggiungersi un certo grado di amiotrofia, in altri casi di ipertrofia, soprattutto quando siano presenti movimenti involontari. La c. può complicarsi con retrazioni fibrotendinee.

Diagnosi differenziale

Dal punto di vista diagnostico differenziale, la c. va distinta dalle convulsioni (v.) toniche (accessionali e seguite da scosse irregolari), dal crampo ([v.] contrazioni muscolari transitorie e dolorose), dai tic ([v.] contrazioni cloniche e intermittenti), dalle retrazioni fibrose e fibromuscolari (irriducibili), dalla catalessia ([v.] in cui non vi è c. ma flessibità cerea [v.]), dalla miotonia, in cui vi è solo lentezza della decontrazione dopo una contrazione volontaria.

Fra le c. non vanno comprese le retrazioni muscolari risultanti dalla predominanza degli antagonisti nelle atrofie muscolari, soprattutto frequenti nella poliomielite (ad es. piede equino-varo) e nelle nevriti periferiche, da cui il nome di c. paralitiche; non vanno comprese neppure le retrazioni muscolari da alterazioni del tessuto muscolare per lesioni infiammatorie, traumi, ischemia (claudicazione intermittente, malattia di Volkmann) o da altri processi simili, in quanto l'apparato neuromuscolare non ne è la causa. I muscoli colpiti da tali pseudocontratture sono durofibrosi, anelastici, i riflessi sono ridotti; la narcosi, il sonno, la fascia di Esmarch non hanno alcuna azione su di essi.

Clinica

Dal punto di vista clinico distinguiamo: 1) c. da affezioni del sistema nervoso; 2) c. riflesse; 3) c. psicogene; 4) c. tossiche e tossinfettive.

Contratture da affezioni del sistema nervoso

Si possono distinguere alla loro origine: *a*) ipertonie piramidali; *b*) ipertonie extrapiramidali; *c*) altre cause; *d*) affezioni meningee.

Ai fini semeiologici e clinici abitualmente si distingue l'ipertonia piramidale o spasticità dall'ipertonia extrapiramidale o rigidità.

Nella spasticità si conviene clinicamente che l'interruzione della via corticospinale debba essere considerata la caratteristica essenziale, che però non spiega completamente la sindrome (Holmes). Si è visto infatti come lesioni piramidali pure, cioè circoscritte all'area 4 o al fascio corticospinale (v. CLONO), provochino un deficit motorio con ipotonia muscolare e che pertanto è necessario, perchè si determini la spasticità, la lesione concomitante di altre aree corticali extrapiramidali (area 4s e area 6) o delle loro proiezioni efferenti.

La spasticità è dovuta ad un'esagerazione dei riflessi miotatici per un'abnorme stimolazione dei fusi muscolari, liberati dalle influenze inibitrici discendenti (Rondot). Ciò determina una reazione dinamica iperattiva delle fibre efferenti gamma 1, con conseguente iperattività dei motoneuroni alfa, particolarmente dei motoneuroni fasici. Secondo altri AA., in base a studi condotti nell'uomo, l'iperattività dei motoneuroni alfa sarebbe invece primitivamente determinata dalle alterazioni dell'innervazione sopraspinale (Holmes, Brodal).

La rigidità indica tutte quelle forme di ipertonia in cui non c'è lesione della via corticospinale, e quindi deve

32 - IV.

Digitized by Google

essere considerata come dovuta a lesioni delle sole strutture extrapiramidali. Vi sono diversi tipi di rigidità, ciascuna con speciali caratteristiche cliniche, ma con elementi comuni a tutte.

Sebbene la rigidità sia dipendente dall'attività riflessa, essa non è accompagnata da alcun aumento dei riflessi fasici di stiramento.

Quale causa della rigidità si ammette, generalmente, che esista un'alterazione dell'equilibrio tra le attività alfa e gamma (Contamin e Sabouraud).

Secondo alcuni AA., in base ad alcune recenti osservazioni sulle caratteristiche funzionali dei fusi muscolari, nella rigidità sarebbe presente un'aumentata attività dei sistemi intrafusali a catena nucleare con aumento della risposta «statica» delle terminazioni primarie dei fusi muscolari. Anche alcune osservazioni cliniche portano alla conclusione che l'esagerazione delle proprietà toniche dei riflessi di stiramento costituisce un importante elemento nella patogenesi della rigidità parkinsoniana (Brodal, Rondot).

Altri AA. ritengono invece che esista un'ipereccitabilità dei motoneuroni alfa (Ward, Denny-Brown).

All'EMG, nelle ipertonie piramidali, devono essere distinte le alterazioni dovute al deficit motorio da quelle dovute alla spasticità.

La caratteristica del deficit motorio è l'incapacità di reclutare un largo numero di unità motorie durante lo sforzo muscolare volontario, con scariche motorie a bassa frequenza nonostante l'intenso sforzo. Nella registrazione di un muscolo spastico a riposo (sia nell'EMG standard, che in quello di superficie), si osserva generalmente un'attività poco rilevante (scarso numero di unità motorie, con potenziali motori a bassa frequenza). Lo stiramento del muscolo produce invece un'attività molto intensa, con il massimo all'inizio dello stiramento e successiva diminuzione alla ripetizione del movimento. La registrazione simultanea effettuata sugli antagonisti non mostra attività analoga. Il muscolo spastico inoltre possiede un esagerato riflesso di stiramento (Scherrer e Metral, Contamin e Sabouraud).

La registrazione elettromiografica di un muscolo in stato d'ipertonia extrapiramidale a riposo è anch'essa poco rilevante, sebbene sia leggermente più ricca di quella del muscolo spastico. La reazione prodotta dallo stiramento non è così marcata come nel muscolo spastico; è presente sia sugli agonisti che sugli antagonisti e si prolunga in modo uguale per tutta la durata dello stiramento. Inoltre non vi è un'esagerazione del riflesso miotatico.

1. *Ipertonie piramidali.* – Le c. spastiche, secondo la lesione che le determina, possono essere generalizzate o localizzate ad un lato del corpo, o alle estremità inferiori o ad un solo arto.

Prototipo può considerarsi la *c. emiplegica*, la quale, in genere, si sostituisce più o meno lentamente alla paralisi flaccida iniziale da lesioni acute cerebrali (ad es. emorragia capsulare), o insorge come tale in lesioni progressive (ad es. tumori). L'arto superiore è più gravemente contratturato dell'inferiore; il primo assume in genere atteggiamento flessorio (gomito flesso, braccio addotto, avambraccio pronato, mano e dita flesse in tutte le articolazioni); il secondo assume atteggiamento estensorio (ginocchio esteso, coscia addotta e ruotata internamente, piede equino-varo); la c. si presenta in genere più grave alle parti distali degli arti, tanto che talvolta riesce impossibile estendere passivamente le dita flesse della mano. La c. degli arti inferiori in estensione si verifica quando l'ipertonia interessa, come di regola, i muscoli antigravitativi.

Non è ancora conosciuto perché in questi casi la spasticità presenti questa predilezione nella sua distribuzione (Brodal, Sigwald e Raverdy).

Nelle monoplegie corticali l'arto superiore è fisso in flessione, rotazione interna e pronazione.

La resistenza opposta dai muscoli contratturati ai movimenti passivi è maggiore all'inizio del movimento e spesso si accentua col ripetersi dello stesso; la c. aumenta col freddo. I riflessi tendinei e periostei sono accentuati; di solito si provoca clono della rotula e del piede.

Nelle lesioni spinali la distribuzione della spasticità è più variabile e il grado di impedimento è dovuto al grado di compromissione dei muscoli flessori e in rapporto con l'aumento dell'attività riflessa. L'ipertonia interessa quasi esclusivamente gli arti inferiori (paraplegia in estensione).

La spasticità accompagna paralisi incomplete e spesso è possibile la deambulazione quando ambedue le gambe sono deboli ma spastiche in estensione. Però se la lesione è progressiva si ha un aumento graduale dell'attività riflessa dei flessori dell'anca e del ginocchio, cosicché gradatamente alla spasticità fa seguito un'ipertonia in flessione con completa paralisi.

Questa è annunciata da un'esaltazione dei riflessi di retrazione per cui dapprima la preponderanza dell'attività flessoria è intermittente e momentanea, poi gli spasmi flessori aumentano e si realizza la paraplegia in flessione con c. permanente degli arti, cui può seguire anche retrazione fibrotendinea. Queste paraplegie in flessione sono dovute quasi costantemente ad una grave lesione midollare. Sono state descritte anche paraplegie in flessione d'origine cerebrale (Sigwald e Raverdy, Holmes, Rondot).

A parte le lesioni a focolaio, cerebrali o midollari, c. possono riscontrarsi in molte malattie neurologiche: paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, qualche forma di siringomielia, sclerosi multipla; da ricordare particolarmente la malattia di Little in cui la c. è molto più intensa della concomitante paresi ed in cui la spasticità prevale soprattutto sugli adduttori degli arti inferiori che possono addirittura incrociarsi (posizione «a forbice»).

2. *Ipertonie extrapiramidali.* – Prototipo è la rigidità parkinsoniana: la c. è pressoché generalizzata; agli arti è più intensa nelle parti prossimali. Gli arti superiori sono atteggiati col braccio in lieve abduzione, il gomito flesso, le dita flesse alle articolazioni metacarpofalangee ed estese alle articolazioni interfalangee; la testa e il tronco sono curvi in avanti; gli arti inferiori sono in leggera adduzione, le ginocchia appena flesse. I movimenti passivi non modificano questa c., al contrario di ciò che avviene nell'emiplegia; la rigidità interessa in modo simile muscoli agonisti e antagonisti. I riflessi tendinei e periostei sono più o meno normali. Alcune anormalità del tono muscolare di origine extrapiramidale conducono a c. dovute a *distonie muscolari*.

Si parla di distonia quando la rigidità è distribuita in modo tale da produrre deformità (Sigwald e Raverdy) dovute ad attitudini anomale mantenute dall'ipertono muscolare (Denny-Brown), che cambiando lentamente nei muscoli alterati può determinare anche movimenti involontari distonici o ipercinesie (Zeman e Dyken). Così si ha una distonia in flessione nel morbo di Parkinson, con atteggiamento fisso in flessione degli arti, del collo e del corpo negli stati terminali della malattia. Può osservarsi anche una *distonia emiplegica*. Sono caratteristiche le alterazioni di posizione del tronco nella *distonia musculorum deformans*. In alcune lesioni focali subtalamiche si osservano distonie segmentali con alterazioni a carico dei singoli arti o del collo. Una c. in rotazione del collo (torcicollo) può essere anche il segno iniziale di una *distonia*

Digitized by Google

di torsione (Denny-Brown). In altre malattie la rigidità può essere associata a movimenti involontari, come nella *degenerazione epatolenticolare*, in cui la rigidità è di notevole intensità, si estende ai muscoli facciali e tende ad arrestare o a modificare i movimenti volontari; nella *pseudosclerosi spastica* (malattia di Creutzfeldt-Jakob) e nella *forma rigida* della corea di Huntington.

Tra le altre affezioni extrapiramidali ricordiamo: la degenerazione pallidale progressiva, la sindrome di Hallervorden e Spatz, lo *status dysmyelinisatus*, lo *stotus marmoratus*.

Ricordiamo anche la « rigidità da decerebrazione », realizzata nell'uomo da lesioni mesencefaliche, in cui non solo gli arti inferiori ma anche gli arti superiori sono fissati in estensione con rotazione interna e pronazione e con flessione del polso più pronunciata di quella delle dita.

La « rigidità da decorticazione » si distingue dalla precedente per la posizione degli arti superiori che sono addotti, i gomiti e i polsi flessi e le mani in pronazione.

3. *Altre cause*. – C. dei muscoli della nuca si osservano in casi di ipertensione endocranica complicata da impegno delle amigdale cerebellari nel *forumen magnum* (erniazione cerebellare) o da impegno della circonvoluzione temporale interna nella fissura di Bichat (erniazione temporale).

Accessi di c. in estensione della nuca e dei quattro arti, con atteggiamento in pronazione forzata della mano, si hanno nelle « crisi toniche posteriori », da compressione del tronco dell'encefalo.

Nella *stiff-man syndrome*, malattia molto rara descritta nel 1956 da Moersch e Woltmann, si ha una progressiva rigidità che s'inizia nei muscoli della spalla e del tronco e quindi si diffonde alle radici degli arti, ma non si estende ai muscoli della faccia e a quelli respiratori. Questa rigidità aumenta in crisi parossistiche spontanee o provocate da stimoli esterni. I riflessi osteotendinei generalmente non sono esagerati, mentre spesso è presente il segno di Babinski. L'EMG rivela una caratteristica intensa attività delle unità motorie del muscolo a riposo, che scompare nel sonno o sotto l'influenza di alcuni medicamenti (come la succinilcolina, il curaro, la procaina), specialmente del diazepam che viene usato ad alte dosi nella cura della malattia.

Isaac nel 1961 ha descritto un'altra malattia con il nome di *sindrome di ottività continua delle fibre muscolori*. Sindromi simili sono state descritte da Merten e Zschocke con il nome di « neuromiotonia » e da Sigwald e coll. con il nome di « pseudomiotonia ». In questi casi si sviluppa una c. progressiva, che alla fine diventa generalizzata, ma per lunghi periodi i muscoli presentano delle contrazioni di tipo miotonico. All'EMG non si osservano, però, gli elementi tipici della miotonia, mentre si registra una notevole iperattività delle unità motorie. L'ipertonia scompare con l'idantoina e con la carbamazepina.

4. *Affezioni meningee*. – In queste affezioni le c. sono causate, di regola, dall'irritazione delle vie sensitive dell'arco riflesso da parte dell'affezione meningea, infiammatoria o no; in alcuni casi possono anche essere d'origine centrale. Tali c. sono in genere transitorie e possono colpire muscoli e gruppi muscolari in svariate sedi; agli arti prediligono i muscoli flessori, al tronco gli estensori; specialmente interessati sono i muscoli della nuca e del tronco; talvolta così rigidi che è possibile sollevare il malato supino facendo forza con la mano posta dietro la testa; a un grado più lieve la c. viene messa in evidenza dai segni di Kernig, di Brudzinski, etc. Si può riscontrare anche c. dei muscoli addominali (addome « a barca »). Si ricorda come classico esempio l'atteggiamento « a cane di fucile » nella meningite cerebrospinale epidemica. Oltre alle affezioni infiammatorie acute delle meningi, ricordiamo i meningismi causati dall'emorragia subaracnoidea e dall'inondazione ventricolare.

Controtture riflesse

Sono quasi esclusivamente c. di difesa o di immobilizzazione. Si verificano in caso di affezioni infiammatorie articolari; la c. immobilizza l'arto nella posizione di riposo dell'articolazione affetta: esempi di tali c. sono la posizione caratteristica della coxite, l'immobilizzazione della colonna nel morbo di Pott dorsale, il torcicollo nel morbo di Pott sottoccipitale, il trisma nelle angine flemmonose, la c. di difesa dei muscoli della parete addominale nell'appendicite e nella peritonite (Déjerine).

Possono verificarsi c. anche per lesioni di nervi periferici: c. dei muscoli del bacino nell'ischialgia, spasmo facciale nelle nevralgie del trigemino o consecutivo ad una paralisi facciale. Un emispasmo continuo progressivo è stato osservato in pazienti con tumori del tronco dell'encefalo.

Alle c. riflesse sono ascritte (G. Haslovec) le deviazioni laterali delle dita, che compaiono in nevropatici dopo ferite più o meno gravi della mano, o cifosi, dopo ferite al dorso. Appartengono a questa categoria anche le c. traumatiche riflesse (descritte da Babinski e Froment per primi) denominate anche « sindromi fisiopatiche », che si localizzano a preferenza alle estremità distali degli arti, dove sono interessati uno o più gruppi muscolari o anche un solo muscolo; l'atteggiamento dell'arto può rassomigliare a qualcuno degli atteggiamenti provocati da lesioni del S.N. centrale o periferico, ma ha di solito fisionomia propria; in alcuni casi è volontariamente imitabile, in altri no; tali atteggiamenti persistono durante il sonno: offrono una resistenza variabile, talora invincibile, ai movimenti passivi; scompaiono o si attenuano con la narcosi; si riducono spesso con l'applicazione della fascia di Esmarch, sono molto sensibili alla terapia neurolettica; i muscoli colpiti presentano ipereccitabilità meccanica; i riflessi cutanei e tendinei hanno un comportamento vario, potendo essere sia accentuati che indeboliti; sono frequenti le retrazioni fibrose.

Controtture psicogene

Appartengono soprattutto al campo dell'isteria ed eccezionalmente sono riscontrabili in altre psiconevrosi. La c. isterica si istituisce dopo un accesso convulsivo, un trauma, una qualsiasi emozione, talvolta senza causa apparente. L'inizio è rapido e subitaneo e raggiunge subito la sua massima intensità. La c. può essere di alto grado e anche invincibile e può produrre deformazioni della parte interessata non riscontrabili in altre affezioni. Può colpire uno o più muscoli, un segmento di arto, un arto intero, più arti, muscoli del viso, del collo, del tronco. All'arto superiore è di regola la c. in flessione, all'arto inferiore la c. in estensione con piede equino-varo e dita flesse plantarmente o piede talo, ma può verificarsi anche l'opposto. Al tronco si possono osservare scoliosi, lordosi, cifosi, si può giungere alla camptocormia. Al collo una c. dello sternocleidomastoideo determina il torcicollo isterico. Una forma ritenuta frequente è la cosiddetta coxalgia isterica, in cui l'arto inferiore assume un atteggiamento simile a quello della coxalgia da causa organica. Alcuni comprendono qui il crampo degli scrivani e altri crampi professionali. Di regola si associano disturbi della sensibilità della stessa natura.

Le c. sono di alto grado, scompaiono con la narcosi, non sempre nel sonno o con la fascia di Esmarch, ma pos-

Digitized by Google

sono scomparire in seguito a suggestione: possono durare giorni, mesi, anni; possono talora istituirsi retrazioni fibrose. I riflessi sono presenti, talora vivaci; si possono anche provocare cloni, ma mai riflessi patologici piramidali.

Contratture tassiche e tassinfettive

Si verificano nell'avvelenamento da stricnina e da ergotina, nel tetano, nella rabbia, nella tetania. Rimandando alle singole voci per la descrizione particolareggiata, ricordiamo alcune caratteristiche principali: il tetano consiste essenzialmente in una c. dolorosa, con esacerbazioni parossistiche di alcuni muscoli o generalizzata; il primo sintomo è il trisma, poi si contratturano i muscoli della nuca, i muscoli mimici, della deglutizione, indi i muscoli del tronco e degli arti inferiori, da ultimo quelli degli arti superiori. Si possono constatare opistotono, emprostotono, ortotono, pleurototono.

Le c. tetaniche sarebbero dovute ad un'ipereccitabilità dei motoneuroni alfa determinata dalla soppressione dell'attività inibitoria del circuito delle cellule di Renshaw, particolarmente sensibili alla tossina tetanica.

Nell'avvelenamento da stricnina il quadro è molto simile a quello del tetano, ma la c. si inizia di regola agli arti inferiori e manca il sintomo iniziale del trisma. Nella tetania le c. si presentano ad accessi, interessano soprattutto le mani e i piedi (spasmi carpopedali), ma possono estendersi a muscoli di altre regioni. La c. è in genere riducibile, modicamente dolorosa, preceduta e seguita da parestesie. L'accesso può essere provocato in un arto con la costrizione dello stesso (segno di Trousseau); si nota un'ipereccitabilità elettrica dei muscoli e dei nervi (segno di Erb) e un'ipereccitabilità meccanica degli stessi (segni di Chvostek e di Weiss); i riflessi sono conservati, spesso accentuati.

Bibliografia

Brodal A., *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 1969, Oxford Univ. Press, New York.

Contamin F., Sabouraud O., *Eléments de neurologie*, 1968, Flammarion, Paris.

Denny-Brown D., *Clinical Symptomatology of Basal Ganglia Diseases*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North-Holland, Amsterdam.

Holmes G., *Introduzione alla neurologia clinica*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.

Moersch F. P., Wollmann H. W., *Proc. Mayo Clin.*, 1956, 31, 421.

Rondot P., *Motor Function*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.

Scherrer J., Metral S., *Electromyography*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.

Sigwald J., Raverdy P., *Muscle Tone*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, I, 1969, North-Holland, Amsterdam.

Ward A. A. jr., *The Function of the Basal Ganglia*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North-Holland, Amsterdam.

Woodbury W. J., Gordon A. M., Conrad J. T., *Muscle*, in Ruch T. C., Patton H. D. *et al.*, *Neurophysiology*, 1965, Saunders, Philadelphia, London.

GIUSEPPE FRANCESCONI E ROMEO VIRGILI

ORTOPEDIA

Premessa

La c. è un disturbo della motilità statica, con aumento del tono muscolare a carattere più o meno persistente, più frequentemente dovuto ad abolizione delle influenze inibitrici discendenti del tono stesso.

Si tratta di un fenomeno di interesse prevalentemente neurologico: diventa di competenza ortopedica soprattutto quando sorgono delle complicanze; infatti a lungo andare i muscoli contratti finiscono col retrarsi, divenendo incapaci di riprendere le loro dimensioni normali. Così lo stato contratturale comporta con il tempo anche alterazioni delle capsule articolari, dei legamenti, delle superfici scheletriche, e pure dell'accrescimento dell'arto interessato, modificando l'armonia delle linee epifisarie nel periodo dell'accrescimento. Quindi conseguenza del protrarsi delle c. è l'insorgenza di deformità; da ciò l'interesse dell'ortopedico e del chirurgo all'argomento e l'importanza del loro contributo terapeutico.

Come si è detto, le c. hanno molteplici origini, e noi dobbiamo innanzi tutto distinguere le forme di interesse prettamente medico da quelle che, potendo determinare con il tempo, deformità da prevenire o correggere, sono manifestazioni morbose di pertinenza chirurgica e/o ortopedica.

Le c. di interesse ortopedico si dividono in:

a) *C. tossiche e tossinfettive*, le più frequenti: da avvelenamento da stricnina e da ergotina, nel tetano, nell'idrofobia.

b) *C. psicogene*: da disturbo psicopatico puro, senza alterazioni apprezzabili del sistema nervoso.

Il trattamento ortopedico di queste forme è in rapporto alle condizioni anatomofunzionali regionali e psichiche del soggetto. Quindi si prescrivono, oltre alle cure psichiche, le varie fisioterapie e eventuali interventi sul simpatico (Wertheimer), riduzioni e mobilizzazioni in narcosi seguite dal mantenimento della correzione ottenuta mediante apparecchi gessati, per pochi giorni, e poi con rieducazione fisiomotoria (Stringa). Il successo è certo condizionato dall'anzianità del decorso.

c) *C. passive* o *riflesse* o *antalgiche*: nelle affezioni neuromuscolari e articolari un meccanismo di difesa, perlopiù antalgico, fa assumere un atteggiamento viziato. Si possono riscontrare negli arti in seguito a coxite, gonilite, sciatalgie; al collo per torcicolli di varia origine; alla faccia per lesione del nervo facciale controlaterale; nelle angine flemmonose (trisma); nei muscoli parietali dell'addome per peritoniti, appendiciti, perforazioni viscerali, etc.; al dorso: tipiche quelle del morbo di Pott; le c. più importanti per il chirurgo ortopedico sono quelle *attive da affezioni del sistema nervoso*, esaurientemente trattate nella parte neurologica.

Terapia

Il primo dovere in ogni caso è quello di mettere in opera i mezzi preventivi al fine di ostacolare l'instaurarsi delle deformità e contemporaneamente favorire la mobilizzazione.

Negli emiplegici Farneti consiglia di iniziare senza timore già dopo una settimana, ancora in fase ipotonica (con un vantaggio anche eutrofico), un trattamento cinesiterapico adeguato e ben dosato, per impedire che le c. portino ad atteggiamenti atti ad ostacolare il recupero della funzionalità motoria. Nella 1ª fase, della degenza a letto (Colombo, Boccardi), debbono attuarsi accorgimenti tutelanti: stecche, bendaggi, e sugli arti inferiori sacchetti di sabbia; contemporaneamente, mobilizzazioni passive ripetute, anche con la partecipazione volontaria del paziente se le condizioni mentali lo consentono. In seguito si passa alla terapia con la puleggia (Rusk). Nella 2ª fase di recupero motorio, si inizia la stimolazione dei movimenti spontanei e si impiegano le tecniche di facilitazione muscolare e rieducazione motoria. Dopo la terza settimana, nei casi favorevoli si può cominciare la deambulazione, attentamente guidata e sorvegliata con l'ausilio di personale specializzato. Bisogna quindi cercare di contrastare le complicanze: *a)* gli atteggiamenti viziati da ipertono

Digitized by Google

e squilibri del tono muscolare degli antagonisti, con tecniche di facilitazione neuromuscolari e docce gessate corrette o tutori; *b*) osteoarticolari e distrofiche con interventi fisioterapici. È riconosciuta la superiorità della termoterapia endogena (microonde, diatermia, radar) sulla terapia termica di superficie (forni alla Bier, bagni caldi, termoforo), che per alcuni è da bandire. Sembrano anche utili gli ultrasuoni, la ionoforesi, la paraffinoterapia, etc. e ancora le infiltrazioni intra- e pararticolari, miorilassanti, sedativi.

Si deve tener presente che all'evoluzione tecnica della terapia fisica, con la diffusione di strumenti altamente specializzati e perfezionati, deve far riscontro un'adeguata conoscenza dei principi fisici e biologici e degli effetti terapeutici, considerando che ad una o più azioni terapeutiche si associano effetti collaterali che talora potenziano l'azione, ma a volte sono di nocumento. Bisogna sempre considerare l'arto intero come un'unità funzionale sia in fase profilattica che fisiorieducativa. Il trattamento deve essere tempestivo, adeguato ed esteso nel tempo.

È stata proposta (Vannini) una tecnica fisioterapica miorilassante che impiega le contrazioni rapide del muscolo (cosiddette balistiche). Vantaggioso sembra l'uso di questa tecnica nelle forme spastiche.

Nelle paralisi spastiche che siano esiti di cerebropatie infantili, dopo una valutazione clinica che tenga soprattutto conto delle alterazioni toniche, si può programmare il trattamento in tre fasi (Surace): 1) ginnastica medica e terapia occupazionale; 2) terapia correttiva chirurgica; 3) rieducazione postoperatoria, che dovrebbe opporsi al ripristino degli atteggiamenti viziati precedentemente eliminati o attenuati. Mentre alcuni AA. (Baker, Phelps) sono per interventi molto precoci, altri (Pietrogrande) ritengono che l'intervento non debba mai essere precocissimo (mai al di sotto dei 2 anni). Negli spastici l'ortopedia ha essenzialmente il compito di migliorare le funzioni motrici. Il piano terapeutico individuale deve essere elaborato in collaborazione con il pediatra, il neurologo e il fisiatra, e deve essere adeguato alla forma di spasticità e al grado di sviluppo mentale del paziente. Bisogna fare un'esatta valutazione della personalità dello spastico e dell'ambiente familiare.

Operazioni *incruente*: riduzione in narcosi con prudente applicazione di forza; nella prima infanzia possono essere sufficienti una semplice estensione e conseguente immobilizzazione in abduzione per eliminare un'andatura a forbice (Little) ovvero si può eseguire una correzione graduale a tappe.

Operazioni *cruente*: le *forme lievi* interessanti solo un arto o un segmento, con intelligenza conservata e assenza di convulsioni, sono suscettibili di cura chirurgica. Nelle *forme gravi*, con grave deficit intellettuale, convulsioni, interessamento muscolare esteso, è sconsigliato ogni tentativo di trattamento attivo, data la certezza di insuccesso anche per l'assoluta mancanza di collaborazione dei pazienti.

Inizialmente tutti gli spastici debbono essere sottoposti ad un prolungato trattamento conservativo, rieducativo e profilattico. Così è possibile determinare le eventuali indicazioni sui vari coefficienti: muscolari e tendinei, capsulolegamentosi, scheletrici, nervosi centrali e periferici. Il principio basilare della chirurgia degli spastici è che essa deve integrarsi con la rieducazione.

Interventi: *a*) sui *muscoli*: miotomie, mioplastiche, miectomie; *b*) sui *tendini*: tenotomie, tenoplastiche, disinserzioni, allungamenti e accorciamenti, tenodesi, trasposizioni; c) sulle *articolazioni*: artrodesi, artrorisi, resezioni; *d*) sul sistema *capsulo-legamentoso*: capsulotomie, plastiche, rafforzamenti legamentosi; *e*) sulle *ossa*: (rare) osteotomie correttive e derotazioni; *f*) sul *sistema nervoso periferico*: agiscono sull'arco riflesso anteriore e precisamente sulla trasmissione degli impulsi dal midollo ai muscoli; neurotomie e neurectomie periferiche (Stoffel) sia parziali (di difficile esecuzione, con risultati incerti, pressochè abbandonate), sia totali, che hanno un buon effetto per combattere lo spasmo, ma, essendo l'esito definitivo, la convenienza va ben vagliata in precedenza. La radicotomia posteriore (Foerster), che si propone la sezione delle radici sensitive, come pure la sezione dei rami comunicanti del simpatico, è stata quasi del tutto abbandonata per la transitorietà dei risultati.

Infine, tra le forme di c. infantili, anzi neonatali, sono da ricordare i postumi delle lesioni ostetriche della spalla, che possono determinare deformità parzialmente invalidanti dell'arto superiore. È molto importante la tutela con mezzi semplici e adeguati, nella posizione dello schermitore. Il trattamento fisioterapico deve tener conto dei principali meccanismi patogenetici che permettono l'instaurarsi delle posizioni caratteristiche, prevenirli o, se possibile, ridurne gli effetti. È efficace la cinesiterapia (v.), che deve essere corretta, abbastanza precoce, intensa e prolungata nel tempo e deve valersi anche della collaborazione dei familiari.

Bibliografia

Attali B., Lièvre J. A., *Rev. Rhum.*, 1965, 32, 514.
Blondet P., *Kinesithérapie rééducation fonctionnelle*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, II, 26200 A 10 9, Ed. Techniques, Paris.
Boccardi G., *Ginnastica med.*, 1963, 11, 5, 163.
Boccardi S., Colonna G., *Ginnastica Med.*, 1966, 14, 87.
Casuccio C., *Ginnastica Med.*, 1960, 8, 92.
Colombo I., Boccardi S., *Ginnastica Med.*, 1962, 10, 3, 120.
Farneti P., *Ginnastica Med.*, 1953, 1, 6, 5.
Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, II, 1966, Wassermann, Milano.
Fontaine R. *et al.*, *Lyon Chir.*, 1954, 49, 129.
Fontanesi G., Ghetti P. L., *Arch. Putti*, 1968, 23, 335.
Kapandji I. A., *Kinesithérapie rééducation fonctionnelle*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, I, 26008 A 10, Ed. Techniques, Paris.
Redini G., Cesari M., Mariotto F., *Relaz. XII Congr. Naz. Soc. Ital. Ginnastica Med.*, in *Ginnastica Med.*, 1965, 13, 4.
Romagnoli C., Zappoli S., *Ginnastica Med.*, 1961, 9, 1, 3.
Stringa G., *Arch. Putti*, 1957, 9, 429.
Surace A., *Ginnastica Med.*, 1970, 18, 6, 159.
Vannini A., *Ginnastica Med.*, 1965, 13, 5, 232.

LEONARDO VALLETTI

CONTRAVVELENI: v. ANTIDOTI E ANTIDOTISMO (II, 266); AVVELENAMENTI (II, 1743).

CONTRAZIONE: v. MUSCOLARE TESSUTO.

CONTROLLO DELLE NASCITE

F. *contrôle des naissances*; *planification familiale*. - I. *birth control*. - T. *Geburtenkontralle*. - S. *control de nacimientos*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1002). - **Indicazioni** (col. 1003). - **Classificazione e descrizione dei mezzi anticoncezionali** (col. 1004): *Mezzi meccanici*. - *Mezzi chimici* (*spermicidi*). - *Astinenza periodica*. - *Coitus interruptus*. - *Coitus reservatus*. - *Sterilizzazione*. - *Controllo farmacobiologico del concepimento*. - **Aspetti demografici, economici e sociali** (col. 1016).

Definizione e generalità

Per controllo delle nascite (*birth control* degli AA. di lingua inglese) s'intende la possibilità di controllare, e perciò programmare, la fecondità della coppia: con-

Digitized by Google

trollo volontario, che si può attuare con metodi e mezzi diversi.

Le pratiche antifecondative sono certamente molto antiche e sono state attuate più o meno apertamente e con i mezzi più disparati. Nella Bibbia troviamo, con le vicende di Onan, forse il primo esempio storicamente documentato di contraccezione mediante il *coitus interruptus*. Il papiro di Kahum accenna ai mezzi antifecondativi usati presso gli Egizi, che introducevano in vagina prima del coito una pasta costituita da miele, escrementi di coccodrillo ed altre sostanze. Pessari occlusivi di lana intrisi di oli medicati e di sostanze gommose furono descritti da Sorano (II sec.). Ma, indipendentemente da queste notizie di ordine storico, si può affermare che presso quasi tutti i popoli e tipi di società, dalla più primitiva alla più evoluta, si è avvertita la necessità di ricercare dei mezzi anticoncezionali. A tale proposito non mancano certo documenti, citazioni, esempi di carattere etnologico lontani o recenti: dall'ingestione di estratti di alloro, di semi di ortica o di radici di peonia, all'uso di sostanze estratte da *Pisum sativum*, da *Lycopus virginicus* e da *Lithospermum ruderale* in voga presso gli Indù già due millenni or sono (e di cui la moderna farmacologia ha riconosciuto la capacità di inattivare enzimaticamente le gonadotropine); dalle abluzioni e dai *condom* rudimentali fatti dalla vescica natatoria di alcuni pesci presso la Roma imperiale, al decotto di *Stevia rebaudia* in uso presso gli Indi del Mato Grosso (dalla quale recentemente è stato estratto un principio antifertile dimostratosi attivo nelle sperimentazioni su animali). Ma la grande diffusione dei mezzi antifecondativi si è avuta più recentemente con l'affermarsi dell'industria chimica e con la scoperta della vulcanizzazione della gomma, che hanno messo a disposizione sostanze spermicide e mezzi meccanici protettivi di grande efficacia e di basso costo. Attualmente, un'ulteriore diffusione si sta ottenendo con l'impiego su larga scala di contraccettivi ormonali (estroprogestinici per via orale): la cosiddetta « pillola ». Questi ultimi mezzi hanno indubbiamente rappresentato una vera e propria rivoluzione nel campo dei contraccettivi, contribuendo notevolmente a portare la contraccezione alla ribalta dell'opinione pubblica mondiale ed aprendo per la prima volta la via all'idea di un c. delle n. su larga scala.

Indicazioni

Ci limiteremo ad esporre gli aspetti tecnici e medici del problema, prescindendo da una valutazione sociologica ed eticoreligiosa: argomenti troppo delicati che lasciamo alla coscienza ed alla responsabilità di ognuno.

Le indicazioni alle pratiche anticoncezionali possono essere distinte in: mediche, eugeniche, sociali.

1. *Indicazioni mediche*. – Si hanno quando la vita o la salute di una donna sarebbero seriamente compromesse da una gravidanza.

Malattie generali (come la grave insufficienza respiratoria, cardiopatie scompensate, gravi malattie renali, etc.), malattie ginecologiche o della gravidanza (come neoplasie dei genitali, forme gravi di isoimmunizzazione maternofetale, tagli cesarei ripetuti, etc.) possono costituire indicazione al controllo della fecondità.

2. *Indicazioni eugeniche*. - Sono: *a*) il pericolo constatato, reale, di trasmissione ereditaria di malformazioni o malattie; *b*) il desiderio di distanziare fra loro le gravidanze, e questo non solo allo scopo di permettere all'organismo materno un certo recupero, ma anche per allevare meglio i figli che, nascendo a più lunghi intervalli di tempo, hanno maggiori possibilità di cure. A tale proposito ricordiamo i dati forniti dal Children's Bureau di Washington che riportano una mortalità del 147‰ per i bambini nati ad 1 anno di distanza tra loro, rapporto che scende al 98‰ per i nati a 2 anni di distanza.

3. *Indicazioni sociali*. – Si invocano quando, per situazioni economicosociali di singole famiglie o a volte di interi paesi (Cina, India, Egitto, etc.), si desidera una limitazione delle nascite.

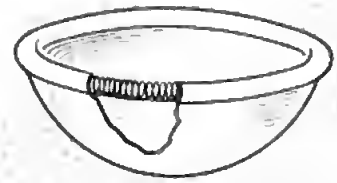


Fig. 1. Diaframma vaginale occlusivo: si osservi la molla a spirale contenuta nella base della cupola di gomma.

Infatti, il c. delle n., da problema individuale e familiare, sta attualmente diventando problema sociale di notevole portata e la maggior parte dei sociologi ritiene indispensabile che venga istituita la contraccezione su scala nazionale e mondiale. In questo contesto il medico è chiamato a svolgere una parte importante: può essere sollecitato a dare un consiglio in merito ai mezzi anticoncezionali, o può sentire egli stesso l'opportunità di darlo. La sua influenza è di fondamentale importanza, ma, come giustamente sottolinea A. Fribourg, tale influenza deve essere onesta, giudiziosa e meditata.

Classificazione e descrizione dei mezzi anticoncezionali

I mezzi e i metodi usati per impedire il concepimento possono essere raggruppati come segue.

a) Un *primo gruppo* riunisce i mezzi con cui si impedisce la deposizione in vagina dei nemaspermi o l'ascesa verso l'uovo. Tali mezzi possono essere sia di natura meccanica, sia di natura chimica; essi agiscono formando una barriera fisica che previene l'entrata dello spermatozoo.

b) Un *secondo gruppo* comprende metodi che, sfruttando semplicemente la conoscenza della fisiologia dell'ovulazione, del coito, della fecondazione permettono di ridurre la probabilità della fecondazione: *coitus interruptus*, astinenza, *coitus reservatus*, coito limitato al periodo sterile del ciclo mestruale.

c) Un *terzo gruppo*, comprende procedimenti vari di sterilizzazione definitiva o temporanea, alcuni dei quali sono ancora in fase sperimentale.

d) Un *quarto gruppo* riunisce mezzi farmacologici di recente acquisizione, in genere sostanze di derivazione ormonale e comunque ad azione ormonosimile, che agiscono alterando i normali processi di ovulazione, spermatogenesi, fecondazione o attecchimento dell'uovo: con questo gruppo di sostanze si attuerebbe il cosiddetto « controllo biologico del concepimento ».

È chiaro che, nel consigliare l'uno o l'altro metodo, non si può prescindere dalle varianti sociali, religiose, psichiche ed emotive di ogni singola coppia: infatti *non esiste uno protico onticoncezionale ideale ed applicabile in tutti i casi*. Ogni metodo va adattato al caso specifico, ed è necessario, prima di valutare una di tali pratiche, procedere all'esame clinico generale della coppia ed a quello ginecologico della donna. È da tener presente che i metodi più pratici ed innocui sono quelli temporanei e quelli che non compromettono minimamente la fertilità futura.

La scelta inoltre deve cadere sul metodo che ispiri maggior fiducia, che non crei alcuno stato di ansietà e che permetta agli interessati di restare in accordo con le regole della propria morale. Una volta scelto il mezzo antifecondativo più idoneo, è necessario istruire gli interessati sul modo di usarlo e consigliare visite periodiche.

Mezzi meccanici

Sono: il diaframma vaginale; il cappuccio o capsula cervicale; il *condom*; i pessari cervicali ed intrauterini; gli anelli intrauterini; i tamponi medicati.

1. *Diaframma vaginale*. – Il tipo più comunemente usato

Digitized by Google

è costituito da una cupola sottile di gomma alla cui base circolare è applicata una molla a spirale di filo di acciaio elastico (fig. 1). È il mezzo meccanico di scelta (tranne che in alcune particolari condizioni ginecologiche: prolasso, cistocele, retroversoflessione uterina, etc.). Le dimensioni vanno dai 50 ai 100 mm, ed i più usati sono quelli dai 70 agli 85 mm. Sarà cura del ginecologo determinare, con appositi anelli di misurazione, la dimensione del diaframma da applicare: un diaframma di giuste dimensioni, una volta applicato, non deve essere avvertito dalla donna.

Una volta collocato, il diaframma (fig. 2) deve dividere il canale vaginale in due porzioni, una anteroinferiore, che permette il coito, ed una posterosuperiore contenente la cervice: esso, dalla parete vaginale posteriore, subito dietro alla *portio*, si porta obliquamente in avanti fino a fissarsi dietro il pube, e si mantiene, per la tensione della molla, in intimo contatto con le pareti laterali della vagina.

È consigliabile associare al diaframma l'uso di una sostanza spermicida, che sarà spalmata su quella superficie del diaframma, in genere la concava, che verrà a contatto con la *portio*.

Per l'inserzione del diaframma si possono usare tre metodi:

a) *Metodo della compressione*. – Comprimendone con forza la base tra il pollice e le altre dita della mano destra per facilitarne l'introduzione, si dirige il diaframma lungo la parete posteriore della vagina verso il fornice posteriore, spingendo poi l'ultima porzione di margine da introdurre anteriormente, verso l'alto e dietro la sinfisi pubica.

b) *Metodo del pollice*. – Il diaframma viene posto sul pollice con cui la paziente lo dirigerà lungo la parete posteriore della vagina, per assicurarne la sistemazione nel fornice posteriore.

c) *Metodo dell'apparecchio insertore*. – Per evitare ogni manipolazione, oppure quando (per la brevità del pollice della donna, la sua obesità, la lunghezza eccessiva del canale vaginale) non sia consigliabile il metodo del pollice, si possono usare speciali apparecchi insertori (di cui esistono vari tipi) che dirigono il diaframma verso la parete posteriore della vagina (fig. 3).

Il diaframma deve essere lasciato in sede per un periodo di 6-8 h dopo il rapporto. Per quanto non da tutti gli AA. venga considerata necessaria, si può praticare, come misura igienica, una lavanda vaginale subito prima e dopo la rimozione del diaframma. Questo può essere rimosso facilmente passando un dito dietro la sinfisi pubica e spingendo il margine anteriore del diaframma in basso e in avanti. Il diaframma tolto non deve essere bollito, ma solo lavato con acqua e sapone, in modo che non rimanga traccia della sostanza spermicida che potrebbe deteriorarlo; asciutto, lo si conserva con talco. Un diaframma accuratamente conservato può servire per più di 1 anno.

Quando la cervice non si trovi sullo stesso asse della vagina, in caso di cistocele, o quando la superficie posteriore del pube non dia sostegno sufficiente ad un diaframma regolare, sono indicati mezzi antifecondativi diversi.

Conseguenze dannose. – Il diaframma vaginale, relativamente poco dannoso essendo molto ampio, reggendosi *in situ* per semplice pressione sulle pareti vaginali e lasciando ampiamente libero il collo uterino, non ha alcuna azione traumatizzante sulla *portio*. Usato con crema o gelatina spermicida esso è stato ed è ancora un metodo antifecondativo molto raccomandato.

2. *Coppucci o capsule cervicali*. – Sono cappucci di gomma, di metallo o di materiale plastico, di forma tale da essere facilmente adattati alla cervice (fig. 4).

Come il diaframma, agiscono da barriera meccanica e sono indicati specialmente quando, a causa di cistocele, rettocele, prolasso, etc., il diaframma non può essere usato. Essendo mantenuti *in situ* dalla pressione dei fornici e soprattutto dall'aderenza alla cervice, quest'ultima deve avere una forma normale e comunque tale da poterli

Fig. 2. Diaframma vaginale occlusivo *in situ*: la *portio* è contenuta nella concavità del diaframma che si mantiene, per la tensione della molla, in contatto con le pareti vaginali e poggia sulla faccia posteriore della sinfisi pubica.

sostenere. Ne esistono in commercio tre misure: piccola, media, grande.

Per l'introduzione del cappuccio la tecnica non differisce molto da quella usata per il diaframma e, come per questo, si suole spesso associare sostanze spermicide applicate in piccole quantità nella concavità del cappuccio. Vengono tolti generalmente 6-8 h dopo l'amplesso, ma, talora, capsule di materiale plastico o di metallo vengono inserite dal medico subito dopo la fine della mestruazione e lasciate *in situ* fino all'inizio del ciclo successivo.

Conseguenze dannose. – Pur prescindendo dai danni teorici provocati dalle sostanze chimiche spermicide che servono da complemento, non si possono negare le conseguenze dannose dell'uso protratto del cappuccio cervicale. Si pensi alla possibile azione modificatrice delle con-

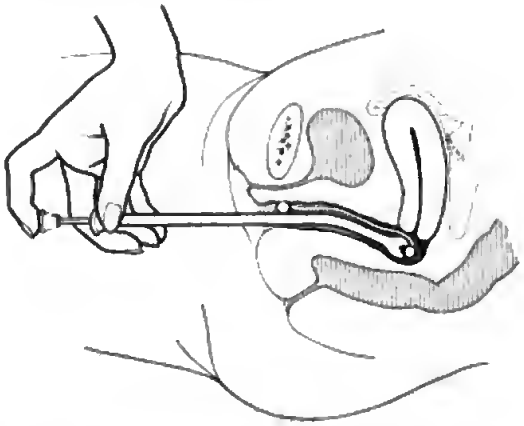


Fig. 3. Applicazione del diaframma vaginale per mezzo di adatto apparecchio insertore.

Digitized by Google

Fig. 4. Cappuccio cervicale: esso si mantiene *in situ* per l'aderenza alla *portio* cui si adatta perfettamente.

dizioni biologiche del canale genitale determinata da questo apparecchio, sia in qualità di corpo estraneo, rigidamente aderente alla *portio*, sia per l'ostacolo che esso crea all'espulsione dei secreti vaginali o cervicali. All'origine di molte malattie genitali croniche (quali erosioni, pseudoerosioni, endocerviciti, vaginiti, etc.) vi sono spesso modificazioni metaboliche o stimoli irritativi anche lievi dell'epitelio vaginale, che potrebbero essere provocati dall'uso protratto, anche se corretto, del cappuccio cervicale. Bisogna tener presente inoltre che le lesioni croniche sono alla base della patogenesi dell'epitelioma della *portia*. Si potrebbe tuttavia facilmente obiettare che ben maggiori conseguenze e danni delle stesse malattie sono provocati dalle lesioni sul canale cervicale e sulla *portio* prodottesi in seguito a gravidanze ripetute o, peggio, ad aborti provocati.

3. *Pessari ad asta, cervicali ed endouterini.* – I pessari cervicali, a bottone di camicia, sono corte aste di gomma o di metallo da introdurre nel canale cervicale, munite di base destinata a ricoprire l'orificio esterno (fig. 5, *al centro*). Sono mezzi antifecondativi abbastanza usati e vengono applicati dal medico subito dopo una mestruazione, per essere tolti subito prima dell'inizio della successiva.

Quelli uterini, rigidi o flessibili (fig. 5, *a sinistra*), sono muniti di un dispositivo che li trattiene nell'interno della

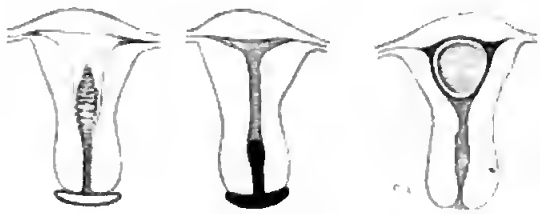


Fig. 5. *A sinistra*: pessario a spirale, endouterino. *Al centro*: pessario a bottone di camicia, ad asta endocervicale. *A destra*: anello intrauterino di Gräfenburg.

cavità uterina e costruiti in maniera da permettere il flusso mestruale. È evidente che l'ascesa dei nemaspermi non è da essi del tutto impedita e l'efficacia del metodo dipende con ogni probabilità dalla produzione di un'endometrite o cervicite cronica, dall'ostacolo all'annidamento dell'uovo o dalla provocazione di aborti precoci.

Conseguenze dannose. – I pericoli di questo metodo risultano abbondantemente documentati dalla letteratura medica, specie americana e tedesca: agendo da corpi estranei e mantenendo una comunicazione diretta tra il canale cervicale e la cavità uterina, facilitano l'ascesa e la penetrazione di germi nell'utero, donde fatti infiammatori (cerviciti, endometriti, salpingiti, metriti); possono ledere l'utero nell'atto della loro introduzione; infine, possono non ostacolare la gravidanza ed essere invece causa di aborti, parti prematuri e gravidanze extrauterine.

4. *Anella intrauterino (anella di Gräfenburg) e altri dispositivi intrauterini.* – Allo scopo di ovviare all'inconveniente dei pessari ad asta, che, mettendo in comunicazione diretta cavità uterina e vagina, favoriscono l'ascesa dei germi, Gräfenburg ideò un anello di sottile filo d'argento, a spirale circolare (costruito, in seguito, anche in nichel, alluminio, oro, ed attualmente in resine sintetiche) di dimensioni varie, che, introdotto in cavità uterina, viene lasciato *in situ* per mesi ed anche per anni (fig. 5, *a destra*).

Per alcuni AA., l'anello agirebbe creando condizioni sfavorevoli all'annidamento (lievi processi cronici endometritici); per altri avrebbe un'azione decisamente abortiva, causando il distacco dell'uovo appena annidato; per altri ancora provocherebbe, in via riflessa, un aumento della motilità tubarica con acceleramento del transito ovulare ed espulsione dell'uovo fecondato incapace di impiantarsi perché immaturo.

In questi ultimi anni si sono molto diffusi sotto il nome di «pessari o spirali intrauterini» o «spiralette» o *intrauterine device* (I.U.D.), alcuni apparecchi di plastica a spirale, a torciglione, a forma di Z o S, etc. (fig. 6) la cui messa *in situ* è facilitata dalla flessibilità e la cui rimozione è semplificata da due sottili fili di seta, che una volta applicato l'apparecchio, fuoriescono dalla *portia*. Ne hanno diffuso l'uso la facilità di applicazione ed il bassissimo costo.

Applicazione dei dispositivi intrauterini. – L'applicazione intrauterina di tali apparecchi richiede l'aiuto di una cannula del diametro di ca. 4 mm. Di solito è possibile introdurre il dispositivo nell'utero senza ricorrere a dilatazione meccanica. Si sceglie preferibilmente l'ultimo giorno delle mestruazioni, per due motivi: innanzi tutto per essere certi che la donna non sia gravida, e in secondo luogo perché in questo momento l'orifizio uterino ed il canale cervicale risultano più permeabili. Tuttavia in certi casi è necessaria una certa dilatazione per permettere il passaggio dell'apparecchio nella cavità uterina. L'introduzione dell'apparecchio è in genere modicamente dolorosa. Sono stati descritti casi di perforazione uterina al momento dell'applicazione, che va fatta sempre da personale specializzato.

Conseguenze dannose. – Uno dei principali inconvenienti derivanti dall'uso degli I.U.D. riportati in letteratura è rappresentato da casi di gravidanze extrauterine. Le statistiche dei vari AA. sono ancora incerte in tal senso (inferiori allo 0,5%). Sono stati descritti da più parti casi di perforazione uterina nell'introduzione di tali apparecchi e più frequentemente a distanza di tempo. Molto probabilmente alla base di queste perforazioni può esservi un'endometrite cronica conseguente al continuo stimolo meccanico. Oggi, contrariamente a quanto sostenuto inizialmente, fatti di flogosi endometriale o pelvica sono considerati piuttosto rari. Molto spesso invece la donna può

Digitized by Google

avvertire dolori (dominabili con antispastici), specialmente all'inizio del trattamento. Tale sintomatologia si verifica con maggior frequenza nelle nullipare. Abbastanza frequentemente si possono verificare metrorragie di diversa entità, che costituiscono, insieme al dolore, la causa dell'86% delle richieste di rimozione.

A livello endometriale è descritta una modificazione sisignificativa della mucosa, in particolare un'aumentata vascolarizzazione superficiale ed edema. Uno dei principali inconvenienti è rappresentato dall'espulsione talora inavvertita del dispositivo, che si verifica principalmente nei primi mesi.

Controindicazioni. – Le principali controindicazioni all'uso dei dispositivi intrauterini sono le seguenti: flogosi pelviche recenti o in atto, tbc, stenosi cervicale, fibromioma, metrorragie, perforazione pregressa dell'utero, precedenti tagli cesarei, malformazione uterina, vaginite grave.

Accettabilità del metodo. – Questi mezzi antifecondativi sono indicati soprattutto per una contraccezione di massa, per popolazioni in cui il livello culturale non permette l'uso della « pillola » o di altri contraccettivi. Esige la collaborazione di un medico qualificato: per il controllo preintroduzione, per l'introduzione, per i controlli periodici ogni 6 mesi.

Tali mezzi antifecondativi sono indicati in alternativa alla « pillola » quando esistono controindicazioni o non accettabilità della medesima. I dati statistici di questi ultimi anni hanno mostrato che nel campo della contraccezione gli I.U.D. sono secondi come efficacia solo agli antiovulatori orali.

6. *Tamponi medicati.* – È questa una pratica anticoncezionale abbastanza diffusa, perché semplice e facile, anche se di bassa efficacia. Alla barriera meccanica incompleta, rappresentata dal tampone, si associa l'azione chimica antifecondativa della sostanza con cui il tampone viene impregnato. Il tampone, fornito di un filo per la successiva facile rimozione, può essere costituito da spugne di gomma, di lana, di cotone, da spugna di mare, etc. Prima dell'uso viene impregnato con soluzioni spermicide, con creme o gelatine, e con polveri spermicide schiumogene. Viene inserito profondamente in vagina, prima dell'amplesso, e lasciato *in situ* per un periodo di 6-8 h.

Conseguenze dannose. – I tamponi (specie quelli meno soffici e con superfici ruvide) esercitano innanzi tutto un'azione traumatizzante; inoltre, imbevendosi dei secreti vaginocervicali, facilmente s'inquinano e, rimanendo a lungo in vagina, possono provocare l'alterazione, la macerazione e la desquamazione dell'epitelio cervicale e vaginale: resta così aperta la via all'infezione, sia localizzata alla cervice o alla vagina, sia estesa ai segmenti superiori del canale genitale. Infine si deve considerare l'eventuale azione dannosa del mezzo chimico usato.

7. *Condom.* – La guaina maschile è il mezzo antifecondativo più conosciuto. È usato anche a scopo profilattico delle malattie veneree. È tra i mezzi più diffusi: negli U.S.A. la produzione annuale di preservativi maschili è di ca. 800 milioni di pezzi, in Francia di ca. 40 milioni. È importante che il *condom*, di gomma o di pergamena sottilissima, sia morbido, molto elastico, in modo da non rompersi all'atto del rapporto sessuale. Per il suo uso sono necessari alcuni tipi di lubrificanti come, ad es., gelatine solubili in acqua.

Il *condom* è un mezzo antifecondativo abbastanza sicuro a condizione che venga applicato in modo corretto. Gli insuccessi che spesso si lamentano sono dovuti alla sua perforazione o al fatto che l'uomo non si ritira abbastanza rapidamente dopo il coito, permettendo che lo sperma, in seguito alla detumescenza del pene, refluisca alla base del preservativo stesso. Il *condom* è indicato quando allo scopo antifecondativo si voglia unire quello

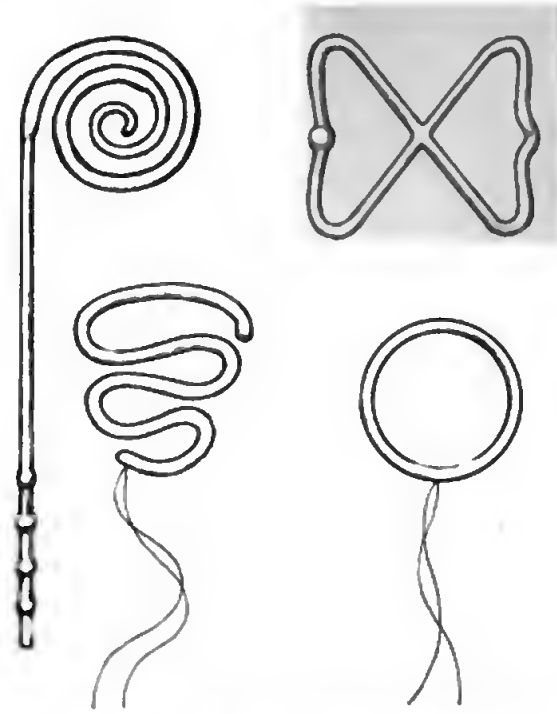


Fig. 6. Principali modelli di anticoncezionali endouterini: spirale di Margulies; nodo di Birnberg; fibbia di Lippes a forma di doppia S; anello di Hall-Stone.

profilattico, o quando non possano essere usati gli altri metodi.

Conseguenze dannose. – Gli svantaggi, relativi, sono rappresentati dall'interruzione della preparazione all'amplesso, dovuta all'applicazione del *condom*; qualche volta dall'attenuamento della sensibilità, sia nell'uomo che nella donna, e più raramente dall'azione meccanica irritante determinata dallo strofinamento della pellicola del *condom* sulla mucosa vaginale. È da ricordare che alcuni uomini non ne sopportano l'applicazione e alcune donne presentano, per il loro uso, vaginiti su base allergica.

Mezzi chimici (spermicidi)

Sono costituiti da candelette, compresse, ovuli, gelatine, creme o polveri contenenti sostanze che creano, con modalità d'azione varia, un ambiente nocivo alla vita dei nemaspermi.

Numerose sono le sostanze comunemente usate come agenti spermicidi: gli acidi latticosalicilico, citrico, acetico, tartarico, borico, ricinoleico; la chinina, i sali di chinolina, il triossimetilene, i composti cloroaminici, la formaldeide, etc.

Un buon agente spermicida dovrebbe possedere le seguenti qualità: azione veramente spermicida, nel senso che non deve limitarsi alla semplice immobilizzazione dei nemaspermi; non deve essere assorbibile; deve possedere una buona tollerabilità per l'organismo femminile (nel senso che non deve essere tossico, né irritante, né contenere allergeni comuni); deve essere stabile; deve essere uniformemente attivo; non deve provocare un eccessivo spostamento del pH vaginale.

I mezzi e le preparazioni farmaceutiche che servono da veicolo a tali sostanze sono i seguenti.

1. *Creme e gelatine.* – Vengono considerate come il veicolo più soddisfacente per gli agenti spermicidi, anche perché, diffondendosi rapidamente alla temperatura corporea, verrebbero a costituire di per sé una buona protezione meccanica. Viene consigliato di usarle con applicatori intravaginali, un tipo dei

Digitized by Google

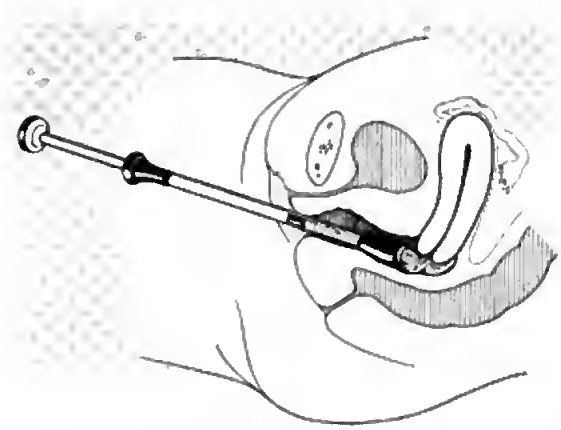


Fig. 7. Applicatore intravaginale di crema o gelatina spermicida.

quali ne libera una dose stabilita ed è costituito in modo da poter essere applicato al tubetto di rifornimento (fig. 7). Ne esistono in commercio alcune veramente ottime, la cui innocuità per la salute della donna è ormai dimostrata ampiamente dal largo e prolungato uso nei paesi anglosassoni.

2. *Ovuli vaginali.* – Ne esistono in commercio numerose varietà; vengono in genere applicati profondamente in vagina poco prima dell'amplesso (il tempo necessario perché si sciolgano è tra i 5 e i 10 min).

3. *Compresse o candelette schiumogene.* – Devono essere introdotte direttamente in vagina 5-10 min prima del coito. A contatto con l'umidità dell'ambiente vaginale, producono una schiuma di ac. carbonico che agisce abbassando il pH vaginale e ostruendo l'orifizio del canale cervicale. In certe donne, in cui l'umidità vaginale è scarsa, conviene immergere le compresse nell'acqua tiepida e aspettare un principio di effervescenza prima di introdurle.

4. *Polveri.* – Vengono applicate mediante spruzzatori sulla cervice e nella porzione superiore della vagina prima dell'amplesso.

5. *Lavande.* – La lavanda subito dopo l'amplesso è un metodo antifecondativo molto diffuso ma poco efficace, perché un gran numero di spermatozoi può venir deposto sia sulla cervice, sia nel canale cervicale all'atto dell'eiaculazione: anche se, subito dopo l'amplesso, verrà effettuata una lavanda spermicida, gli spermatozoi penetrati nel canale cervicale non ne saranno interessati.

In linea generale si può dire che i metodi chimici sono i più semplici ma non altrettanto efficaci, poiché la loro azione, nella maggior parte dei casi, dipende dall'applicazione giusta e tempestiva, obiettivo in pratica difficilmente raggiungibile. Invece, uniti ai mezzi meccanici (diaframma o capsula), ne garantiscono e ne potenziano l'azione.

Conseguenze dannose. – Il mutamento delle condizioni biologiche del canale vaginale determinato da tali mezzi chimici non può rimanere senza conseguenze, e queste in genere sono tanto più gravi quanto maggiore è l'azione acidificante o addirittura caustica delle sostanze in parola. In caso di azione irritante, infatti, si svilupperanno facilmente vaginiti, cerviciti, erosioni, etc. Nonostante che siano prodotte gelatine, creme o schiume a forte azione spermicida, che pretendono di esser prive di effetti sulla biologia vaginale, sarà sempre cura dello specialista sconsigliare l'abuso di tali sostanze, indicarne le migliori e soprattutto raccomandare il loro allontanamento dopo alcune ore dal coito.

Astinenza periodica

1. *Metodo di Ogino-Knaus.* – Il metodo anticoncezionale basato sull'astinenza periodica, detto comunemente di Ogino-Knaus, sfrutta i periodi di infertilità fisiologica della donna, adeguando la cronologia dei rapporti sessuali al ritmo dell'ovulazione.

Tale metodica poggia su tre elementi fondamentali: la breve vita degli spermatozoi; quella brevissima dell'ovulo; la regolare periodicità dell'ovulazione unita alla possibilità di determinare, con sufficiente approssimazione, il momento in cui avviene.

Per quanto riguarda il primo elemento, la maggior parte degli AA. sono d'accordo sulla labilità degli spermatozoi che, dopo 30 h dalla loro emissione, perdono il potere fecondante e dopo 48 h anche la mobilità. Ciò in rapporto a vari fattori, quali l'elevata temperatura cui vengono sottoposti nei genitali femminili (a differenza dell'ambiente a temperatura meno elevata da cui provengono), l'acidità delle secrezioni vaginali (particolarmente alta al di fuori del periodo dell'ovulazione), la fagocitosi svolta dagli elementi della serie bianca del sangue nell'utero e nelle trombe.

Molto più breve è la vita dell'ovulo. Alcuni AA. ammettono una durata di vita fino a 48 h, altri assegnano una sopravvivenza di solo 2 h o poco più. Tale brevità della vita del gamete femminile è facilmente spiegabile se si pensa che dopo la prima metafase, che avviene mentre è ancora nel follicolo, si attua la seconda metafase solo sotto la spinta dello spermatozoo.

Altro elemento importante nell'attuazione del metodo della continenza periodica è il poter stabilire il momento dell'ovulazione. Questa avviene in media tra il 12° e il 16° giorno del ciclo.

Da tutto ciò si può facilmente comprendere come il *periodo fecondo* della donna sia compreso tra il 10° ed il 18° giorno del ciclo, ed il *periodo di infertilità* tra il 19° giorno del ciclo ed il 9° del ciclo successivo. Basterebbe quindi astenersi dai rapporti sessuali durante il periodo fecondo per ottenere lo scopo contraccettivo.

Tale suddivisione tra periodo fecondo e periodo di infertilità vale ovviamente nel caso del *ciclo ideale* di 28 giorni. Ma nella pratica la lunghezza del *ciclo reale* varia da donna a donna, e nella stessa donna anche da ciclo a ciclo.

2. *Metodo termico.* – Un ulteriore perfezionamento della regolamentazione delle nascite per mezzo della continenza periodica si è avuto con lo studio della *curva menotermica* della donna, per una più esatta ricerca del momento dell'ovulazione.

La curva termica della donna è bifasica, ed è in stretta relazione con i fenomeni ovarici.

Dopo una fase mestruale alquanto variabile, esiste una fase postmestruale di ipotermia di varia lunghezza dovuta all'azione estrogenica. Segue una fase intermestruale di ascesa termica, corrispondente grosso modo all'ovulazione e che dura da 2 a 4 giorni: la temperatura sale di alcuni decimi (ad es. da 36,6 a 37 °C). Ad essa segue una fase di rialzo termico premestruale a *ploteau*, durante la quale la temperatura si mantiene intorno ai 37 °C. Questo rialzo termico è legato all'azione progestinica del corpo luteo.

Sulla base di questi elementi si realizza il cosiddetto *metodo termico*, del quale esistono due versioni: 1) il *metodo semirigido* di Van der Stappen e Vincent, che autorizza i rapporti sessuali a partire dal 3° giorno dell'ascesa termica intermestruale, corrispondente all'incirca all'ovulazione; 2) il *metodo rigido* di Ferin e Chartier, che permette i rapporti sessuali a partire dal 2° giorno del *ploteau* ipertermico successivo all'ascesa termica intermestruale. Con quest'ultimo metodo la percentuale di insuccessi è più scarsa.

Applicazione del metodo. – Nell'attuazione del metodo termico hanno notevole importanza alcuni accorgimenti: *a)* la temperatura deve essere presa sempre con lo stesso termometro; *b)* la temperatura deve essere misurata al

Digitized by Google

mattino, al risveglio (possibilmente alla stessa ora), prima di alzarsi dal letto; *c*) la misurazione della temperatura deve essere fatta per via rettale o vaginale; *d*) la temperatura deve essere segnata su appositi diagrammi in cui è possibile notare i minimi dislivelli termici; *e*) se la temperatura dovesse presentare un'elevazione anormale, è necessario annotare tutte le eventuali cause che possono spiegare il fenomeno (raffreddori, mal di gola, etc.).

Il metodo termico, che può essere considerato fisiologico per le modalità del rapporto, non è tale dal punto di vista della sessuologia della coppia, condizionando la spontaneità del ritmo del rapporto coniugale alle forzate astinenze. Altra grossa critica che si può fare a questo metodo è l'impossibilità in molti casi di un'esatta interpretazione della curva per vari motivi, e la necessità di un periodo di osservazione piuttosto lungo prima di poter applicare il metodo con margini di sicurezza accettabili.

Concludendo, la pratica dell'astinenza periodica ha suscitato da vari anni (ormai decenni) notevole interesse nell'ambiente medicoscientifico, ed anche in determinati ambienti religiosi, perché, senza offendere la legge naturale ed usando solo mezzi e leggi offerti dalla natura, poteva venire evitata la fecondazione.

Negli ultimi anni l'osservazione di numerosi insuccessi e le varie obiezioni mosse in conseguenza hanno smorzato l'entusiasmo con cui fu inizialmente accolta questa pratica antifecondativa.

In realtà il metodo della continenza periodica è tutt'altro che universale e infallibile. Infatti, come abbiamo detto, l'ovulazione può esistere senza mestruazione (gravidanze sono insorte durante amenorree definitive o transitorie), e, viceversa, la mestruazione può presentarsi in assenza di ovulazione; non esiste nella maggior parte delle donne un ciclo mestruale assolutamente regolare nel ritmo; non è stata determinata con esattezza sperimentale la durata della vitalità, né dell'ovulo, né dello spermatozoo; numerosi AA. riportano casi di fecondazione avvenuta per un solo coito praticato nel periodo di sterilità postmestruale o premestruale, e si pensa che, sotto l'influenza di una eccitazione sessuale, possa essere accelerato il processo in atto di maturazione ovulare (o addirittura, secondo qualche A., determinarsi una nuova ovulazione).

Per questi motivi la pratica dell'astinenza periodica derivata dalla legge di Ogino e Knaus, può dare buoni risultati, solo *sotto la guida di medici competenti e rispettando alcune regole indispensabili* (determinazione esatta del ciclo mestruale, integrità e stabilità dello stato fisiologico genitale e generale della donna) e quando la coppia, istruita, ha un vero interesse morale e religioso, a seguirla accuratamente.

Coitus interruptus

Il coito interrotto si verifica quando l'uomo, allorchè sente di non poter più frenare il riflesso dell'eiaculazione, sospende bruscamente l'amplesso ed eiacula fuori della vagina.

Tra le pratiche antifecondative è quella più frequentemente usata nel nostro paese per la semplicità e la possibilità di effettuarla in ogni circostanza: ma presenta numerosi e gravi svantaggi.

Nell'uomo, in cui l'orgasmo si effettua completamente e si ha una detumescenza praticamente normale, la continua tensione nervosa, per il controllo esercitato, può essere una causa provocante o scatenante manifestazioni neuropatiche.

Nella donna, invece, si avrà una inevitabile e grave perturbazione del processo fisiologico dell'orgasmo: questo verrà in genere impedito dalla brusca interruzione della coabitazione e, perdurando, a causa dell'insoddisfazione, lo stato di eccitazione erotica e con esso la congestione dell'apparato genitale, possono, in seguito alla mancanza della normale fase di detumescenza, determinarsi con l'andar del tempo alterazioni sia locali che generali.

Alcuni AA. francesi parlano addirittura di una sindrome clinica di *fraude sexuelle*; ed in verità le varie manifestazioni morbose (dipendenti anche da disposizioni individuali della donna) possono benissimo concorrere a realizzare una sindrome clinica caratterizzata da manifestazioni locali, generali e neuropsichiche.

La cronica congestione pelvica può provocare sintomi subiettivi, caratterizzati da dolori diffusi lombo-pelvici, dismenorrea, dispareunia; obiettivamente si può osservare una iperemia vaginale, con edema ed ispessimento della mucosa, talora con un certo aumento del volume dell'utero.

La perturbazione dell'orgasmo e l'incompleto soddisfacimento sessuale è anche in grado di scatenare tutta una sintomatologia psicosomatica caratterizzata da malessere generale, crisi emicraniche, disturbi polimorfi dell'apparato digerente. La pratica del coito interrotto può essere alla base di forme di nevrosi e di stati ansiosi più o meno pronunciati.

Caitus reservatus

Questo metodo richiede un controllo completo dell'amplesso da parte dell'uomo il quale prolunga il rapporto senza arrivare all'orgasmo e senza che avvenga l'eiaculazione. È una pratica che non permette di trarre dall'amplesso, incompiuto, il preciso senso di gioia sessuale del normale atto coniugale e che lascia perciò insoddisfatto l'uomo e ancor più la donna, che può arrivare a sindromi di nevrosi e di frigidità psichica.

Attribuito ai popoli orientali dai latini, e ai popoli latini dai nordici, deve essere considerato piuttosto uno degli atti di preparazione ad un compiuto atto sessuale: Bailo lo definisce bene un «atto di ginnastica sessuale».

Valgono per esso molte delle riserve già formulate per il *coitus interruptus*.

Sterilizzaziane

Un mezzo antifecondativo ideale deve essere rimovibile *in qualsiasi momenta* (anche nel corso di uno stesso ciclo mestruale) in modo che l'individuo, qualora lo desideri, sia sempre idoneo alla procreazione.

Con i metodi di sterilizzazione si determina invece, nell'uomo o nella donna, un'impotenza alla procreazione definitiva o, anche se temporanea, non immediatamente rimovibile. Infatti, per sterilizzazione si deve intendere *qualunque procedimenta chirurgica, radialogica, farmacologica, immunologica, che escluda la possibilità della procreaziane, definitivamente o per un tempo limitato, ma senza che sia possibile il ripristino immediata della funziane stessa*. Perciò i procedimenti di sterilizzazione non dovrebbero essere considerati come vere e proprie pratiche anticoncezionali; ad es., non è da considerare un metodo antifecondativo, nel quadro del c. delle n., la legatura dei deferenti nell'uomo o l'interruzione della pervietà tubarica nella donna: questi sono procedimenti di vera e propria sterilizzazione, più o meno definiti o temporanei, ed esulerebbero in senso stretto dal capitolo dei metodi antifecondativi. Tuttavia l'urgenza del problema del c. delle n. per singole famiglie o per determinati paesi ha favorito la diffusione di metodi di vera sterilizzazione anche definitiva e dobbiamo ricordare che in numerosi stati, sostenuti da propaganda governativa (come l'India, il Giappone ed ora, sembra, anche la Cina) o per espresso e consapevole desiderio di singole coppie di coniugi (U.S.A.), i procedi-

Digitized by Google

menti di sterilizzazione definitiva, soprattutto chirurgici, trovano larga applicazione.

Nell'uomo, l'interruzione delle vie spermatiche (legatura dei deferenti) è stata ampiamente applicata in questi ultimi anni: intervento breve, da eseguirsi in anestesia locale, che dà la possibilità di un'eventuale ricanalizzazione chirurgica con successi dal 50 all'80% secondo alcuni AA.

L'interruzione della pervietà salpingea si esegue secondo varie tecniche (legatura, resezione di un tratto tubarico, affondamento sottoperitoneale del padiglione) a seconda che si voglia conservare o no la possibilità di una ricanalizzazione delle tube. Intervento abbastanza semplice, obbliga pur sempre ad una laparotomia, per cui molto spesso si esegue dopo un cesareo, soprattutto se ripetuto. È possibile eseguirlo anche senza una vera, ampia laparotomia, ma col laparoscopio operatore, per cui il trauma chirurgico è limitato ai due piccoli fori attraverso i quali introdurre l'apparecchio e legare le tube.

La sterilizzazione radiologica, abbastanza usata quando si voleva temporaneamente sospendere l'ovulazione ed anche la funzione mestruale in giovani donne affette da gravi forme polmonari di tbc, appartiene ormai al passato: può essere una conseguenza di applicazioni radioterapiche eseguite per altre indicazioni (menometrorragie della premenopausa, etc.).

Comportano una sterilizzazione anche tutti i procedimenti di castrazione chirurgica, ma evidentemente in questi casi la sterilità è la conseguenza di interventi eseguiti per altri scopi.

Controllo farmacobiologico del concepimento

Sotto tale termine si raggruppano alcuni metodi affermatisi in questi ultimi anni, che si fondano principalmente su cognizioni e ritrovati sperimentali di fisiologia, immunologia e farmacologia applicata.

Le ricerche di Pincus, Rock, Garcia e di altri AA., importantissime dal punto di vista teoricoscientifico e da quello sociale, hanno fatto intravedere la possibilità di larghissime applicazioni pratiche cui è seguita infatti una estesissima sperimentazione clinica. Queste ricerche hanno riproposto in pieno la possibilità praticamente realizzabile del controllo biologico del concepimento, argomento sul quale, è giusto ricordarlo, già tanti studi erano stati compiuti.

Il controllo del concepimento con mezzi farmacologici, che era il sogno dei sostenitori della *contraception* (medici, biologi, economisti, sociologi), sembra non essere più tanto lontano dalla sua realizzazione, scientificamente e socialmente accettabile. È, questa, una grande conquista scientifica in atto, anche se onestamente non ne dobbiamo ignorare i lati oscuri, i pericoli minimi ma latenti e documentabili solo con il tempo: non ci si deve lasciar influenzare da pregiudizi dettati dall'entusiasmo o dall'opposizione precostituita.

Per una trattazione più ampia di questo argomento si rimanda alla voce ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239).

Bibliografia

Bailo P., *Valutazione medica dei mezzi per realizzare la regolazione delle nascite*, in *Relaz. Convegno lombardo di studio sulla regolazione delle nascite*, 7-8 nov. 1964.
Bishop P. M. F., *Practitioner*, 1960, **185**, 1106.
Bongiovanni A. M., McPadden A. J., *Fertil. Steril.*, 1960, **11**, 181.
Dellepiane G., *Minerva Ginec.*, 1966, **18**, 503.
De Ninno G., *Il metodo della continenza periodica*, in *Problemi di vita coniugale*, 1955, Sales, Roma.
Field-Fichard S., Snaith L., *Lancet*, 1961, **7169**, 134.
Forleo R., Agostini R., *Fisiologia ginecologica*, 1970, Universo, Roma.
Geisendorf W., *J. Int. Fed. Obstet. Gynec.*, 1964, **141**.
Grumbach M. M., *Some Aspects of the Pathogenesis of Anomalies of Sex in Man*, 1960, Pacific Coast Fetility Soc., Las Vegas.
Jones H. W., Wilkins L., *Fertil. Steril.*, 1960, **11**, 148.
Mastroianni L., in *Conference of the Physiology of Reproduction*, maggio 1966, Ford Found. Popul. Progr., Venezia.
Pasetto N., *Sessuologia*, 1964, **5**, 1.
Pincus G., Rock J. *et al.*, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1958, **75**, 1333.
Tyler E. T., *Toxicity and Side Effects*, in *Sympos. on Newer Developments in the Treatment of Menstrual Dysfunctions in Office Practice*, 1963, Jefferson Med. College, Philadelphia.
Tyler E. T., *J. A. M. A.*, 1964, **187**, 562.
Vignes H., *Périodes de fécondité et périodes de stérilité chez la femme*, 1936, Masson, Paris.

EMANUELE LAURICELLA E CARLO SBIROLI

Aspetti demografici, economici e sociali

La pressione demografica ha assunto oggi un carattere così incalzante e drammatico da indurre le massime autorità scientifiche e politiche contemporanee a riconoscere in essa «il problema più grave del nostro tempo».

La popolazione d'interi continenti (America Latina, Sud-Est asiatico, Africa) raddoppia oggi ogni 20-30 anni, mentre già due terzi dell'umanità sono denutriti e la produzione alimentare non riesce a tener dietro all'aumentato fabbisogno. Attualmente *ogni anno* l'umanità aumenta di 80 milioni di persone, cioè di quanto era cresciuta nei mille anni trascorsi dai tempi di Traiano a quelli di Dante. Il tasso d'incremento è esso stesso passato dal livello già esplosivo dello 0,5% cui era giunto nel XVIII-XIX secolo ad oltre il 2% di oggi.

Le cause di questa moderna esplosione demografica sono molteplici, anche se un ruolo assolutamente preminente va riconosciuto al radicale miglioramento delle condizioni igienicosanitarie di vita che ha drasticamente ridotto il tasso di mortalità nell'ultimo secolo, in particolare negli ultimi anni, e non è questa la sede per una loro analisi particolareggiata. Va, tuttavia, messa nella dovuta evidenza la parte che nel determinismo dell'attuale pressione demografica ha avuto e continua ad avere il mancato, il ritardato o l'insufficiente ricorso all'adozione su larga scala del c. delle n., che rappresenta l'unico valido rimedio all'ampio divario tra natalità e mortalità aperto criticamente dal rapido progresso della medicina e dal miglioramento delle condizioni economiche. Non va taciuto, a questo riguardo, che senza dubbio una delle cause di fondo del ritardo con cui l'umanità ha preso coscienza della minaccia demografica e ha adottato le prime contromisure va cercata in considerazioni religiose, nei tabù sociali e nei condizionamenti psicologici imposti dalla morale tradizionale, che a lungo hanno impedito e tuttora ostacolano un'adeguata educazione sessuale delle popolazioni, una loro sensibilizzazione nei confronti del problema del c. delle n. e una libera circolazione dei mezzi più idonei allo scopo. Certo, anche altri fattori hanno contribuito ad innescare la moderna esplosione demografica: dal mito tecnologico, secondo cui la scienza poteva e può risolvere tutti i problemi umani, al mito nazionalista e razzista, secondo cui l'avvenire sarebbe dei popoli «forti e fecondi», al mito rivoluzionario secondo cui un nuovo assetto collettivistico dell'economia potrebbe assicurare prosperità a qualsiasi popolazione. Ma, sotto il profilo psicologico, tutti questi argomenti ideologici d'opposizione alla contraccezione possono essere interpretati come razionalizzazioni secondarie di una primaria ed inconscia resistenza emozionale.

Particolarmente arduo si presenta il problema del c. delle n. nel nostro paese, ove molto accentuata è stata, ed in parte è tuttora operante, l'influenza di forze gret-

Digitized by Google

tamente conservatrici: non a caso, mentre in Gran Bretagna e in Germania Federale le donne « sotto pillola » sono rispettivamente il 24% e il 34% delle donne in età feconda, e mentre nel mondo per ogni due donne che fanno uso della pillola c'è una donna cui è stato applicato il dispositivo intrauterino, in Italia le donne sotto pillola sono una percentuale minima della popolazione femminile in età feconda, anche se tale percentuale sta rapidamente crescendo negli ultimi anni.

Quali che ne siano le cause, ad ogni modo, l'attuale esplosione demografica ha avuto ed ha effetti disastrosi sulle condizioni di vita nel nostro paese e nel mondo.

A livello planetario, e soprattutto nel Terzo Mondo, la pressione demografica ha compromesso gravemente non solo le condizioni di vita e di sussistenza ma le possibilità stesse di un futuro sviluppo economico.

In campo alimentare, la razione *pro capite* è oggi inferiore in interi continenti (America Latina, Africa, Subcontinente asiatico) a quella di 50 anni fa nonostante gli imponenti progressi produttivi. La disoccupazione di massa ha raggiunto nel Terzo Mondo livelli angoscianti ed assumerà proporzioni addirittura apocalittiche nel giro di pochi decenni.

Per quanto riguarda l'Italia, la pressione demografica non pone questi problemi catastrofici, ma ne aggrava ed esaspera senza meno molti altri che costituiscono, in prospettiva storica, alcuni dei mali più cronici e strutturali del nostro paese.

Ne accenneremo qui alcuni. In campo strettamente sanitario, si deve ricordare l'alta incidenza della mortalità infantile e della morbilità materna, che, non a caso, nel nostro paese coincide con le zone di più elevata prolificità.

Sul piano sociale i danni della prolificità incontrollata sono pesanti, anche se spesso ignorati o sottaciuti Ad essa sono più o meno strettamente collegati una condizione di arretratezza della donna, la piaga sociale del lavoro minorile, la delinquenza minorile, un sovraffollamento dei servizi indispensabili ad una struttura sociale moderna, quali scuole, ospedali, etc.

Ma per quanto gravi siano tutti questi danni sociali e sanitari della pressione demografica, di gran lunga il più grave, in quanto trascende la stessa dimensione nazionale e storica, fino ad investire il destino stesso dell'uomo, è senza dubbio quello dell'*inquinamento* e della *distruzione delle risorse naturali*.

Come il famoso rapporto interdisciplinare del Massachusetts Institute of Technology ha documentatamente concluso, ove non sopravvenga un drastico arresto dell'incremento della popolazione e un deciso rallentamento della distruzione delle risorse, entro i primi decenni del prossimo secolo l'intera civiltà umana subirà un collasso totale.

Anche in questo campo, il nostro Paese si trova in condizioni particolarmente problematiche, avendo una densità di popolazione tra le più alte del mondo e un indice d'industrializzazione parimenti elevato. I risultati sono evidenti nella distruzione biologica totale o quasi totale dei nostri mari e delle nostre acque interne e nella sempre più disperata carenza d'acqua non inquinata. Gli effetti disastrosi del disboscamento sono inoltre evidenti nei sempre più gravi e frequenti fenomeni alluvionali mentre l'inquinamento atmosferico ha raggiunto in molte città livelli intollerabili. Dinanzi a questo problema drammatico si moltiplicano le accuse e le contraccuse ma di rado si vuole riconoscere che il fondamentale fattore inquinante è l'uomo, e in particolare l'*homo industrialis*, sicchè anche in questo campo nessuna soluzione seria e duratura è reperibile se la popolazione continua ad aumentare. Solo un paese — la Svezia — è riuscito finora a conciliare almeno in parte la difesa del suo ambiente naturale con un alto livello d'industrializzazione, ma si tratta, non a caso, d'un paese con 7 abitanti per km²!

Se una delle cause essenziali di tanti problemi sociali e individuali è la prolificità incontrollata, è comprensibile che fin dal secolo scorso alcuni lungimiranti riformatori e pensatori abbiano lottato per diffondere le pratiche contraccettive e che, in questo secolo, in molti paesi siano sorti gruppi e movimenti per il c. delle n.

In Italia la lotta è stata iniziata e condotta dall'Associazione Italiana per l'Educazione Demografica (AIED), che sorse nel 1953; essa è, per disposto statutario, un'organizzazione apartitica e del suo consiglio nazionale fanno parte autorevoli esponenti delle più diverse correnti ideologiche.

Fino al 1971 l'obiettivo primario dell'AIED fu l'abrogazione delle leggi (art. 553 C.P., artt. 112 e 114 della legge di P.S., etc.) che vietavano in Italia ogni propaganda e assistenza anticoncezionale. Nel marzo di quell'anno dopo vari anni di sforzi l'AIED riusciva ad ottenere dalla Corte costituzionale l'abrogazione dei divieti all'informazione ed all'assistenza contraccettiva. Sgombrata così la via al c. delle n. sul piano legale, la concreta e generalizzata applicazione dei principi e dei metodi della procreazione cosciente è divenuta l'obiettivo dell'organizzazione italiana del c. delle n. Perchè questo obiettivo si realizzi sono però indispensabili alcune condizioni.

Anzitutto, bisogna assicurare a tutta la popolazione l'assistenza anticoncezionale più moderna in forma gratuita. Tale assistenza, a sua volta, implica una vasta opera d'addestramento del personale medico e paramedico, che valga a superare i pregiudizi e l'insufficienza delle conoscenze tuttora largamente diffusi tra questo personale in materia di tecniche contraccettive.

In secondo luogo, è necessario provvedere a una vasta, intensa e continuata campagna di educazione e propaganda che riesca a sormontare gradualmente l'apatia e le resistenze di vasti strati popolari di fronte alla contraccezione. In questo campo, un contributo prezioso potrà essere dato dalla psicologia di massa per l'individuazione di valide motivazioni alle pratiche contraccettive.

In terzo luogo, l'intera programmazione economica, sociale e culturale dovrà tener conto di questa fondamentale, drammatica esigenza di riarmonizzare la popolazione nazionale (e internazionale) alle risorse disponibili ponendo tra le massime priorità le infrastrutture tecniche e sociali e i programmi educativi indispensabili a realizzare questo processo di riassestamento economico, ecologico, demografico.

Va considerato, infine, un problema molto grave e drammatico alla cui soluzione la diffusione delle tecniche contraccettive potrà dare un contributo senza dubbio importante, ma purtroppo non un suggello completo e definitivo. È quello dell'aborto. Varie esperienze italiane e straniere — ricorderemo in proposito quelle condotte in Italia dall'AIED e in Giappone dal Ministero della sanità — hanno dimostrato, da un lato, la possibilità di ridurre del 90% l'abortività mediante un'adeguata assistenza contraccettiva ma, dall'altro, anche l'impossibilità pratica di eliminare il residuo 10% d'abortività. Quest'abortività residuante è dovuta a due fattori pressochè irriducibili anche in condizioni ottimali: il margine d'inefficienza delle tecniche e il margine d'inefficienza di chi le usa. Anche per raggiungere queste condizioni ottimali, comunque, lunghi anni di lavoro propagandistico, educativo ed assistenziale saranno necessari, data l'estensione e la profondità degli

Digitized by Google

ostacoli frapposti dalla tradizione culturale, etica e religiosa alla generalizzazione del costume contraccettivo e data l'inerzia dimostrata dalle pubbliche autorità in questo campo.

Poiché rilevazioni di varia fonte concorrono a indicare che in Italia si consumano ca. 900 mila interventi abortivi all'anno, è evidente che per molti anni ancora si effettueranno centinaia di migliaia d'aborti procurati clandestini e che, anche quando la contraccezione sia stata generalizzata (come vari progetti di legge attualmente auspicano), se ne continueranno ad effettuare non meno di 100 mila ca.

È alla luce di questa intrinseca insopprimibilità del fenomeno abortivo che un numero sempre maggiore di paesi dalle caratteristiche politiche, economiche e religiose più diverse (U.S.A., U.R.S.S., India, Giappone, Inghilterra, Polonia, Svezia ed altri) hanno legalizzato l'aborto al fine di garantire che esso venga almeno effettuato in condizioni sanitarie accettabili e venga sottratto a ogni sfruttamento speculativo.

LUIGI DE MARCHI

CONTUMACIA

F. *quarantaine*. - I. *quarantine*. - T. *Quarantäne; Sperrzeit*. - S. *cuarantena*.

La contumacia (o osservazione) è un provvedimento sanitario applicato a persone od animali apparentemente sani, che siano stati esposti a malattie infettive o che provengano da luoghi infetti, nella presumibile ipotesi che possano avere contratto l'infezione e trovarsi nel periodo d'incubazione: tali soggetti vengono obbligati a permanere in determinati luoghi (stazioni di c. o anche locali di abitazione opportunamente isolati) per un periodo di tempo uguale al più lungo periodo di incubazione abituale della malattia a cui sono stati esposti, per essere controllati e, eventualmente, bonificati.

La c., per quanto abbia costituito il superamento dell'antica irrazionale quarantena (quando, non conoscendosi la durata del periodo di incubazione delle malattie infettive, le persone sospette venivano sequestrate e isolate per 40 giorni), con il progresso dei servizi organizzativi, della profilassi nazionale e internazionale e con l'impiego delle vaccinazioni profilattiche, viene tuttavia adottata in rare e particolari circostanze. A tale provvedimento è subentrata, nella pratica moderna, la *sorveglianza sanitaria* che lascia libertà di movimento alle persone che vi sono sottoposte obbligandole però a tenersi periodicamente in contatto con l'autorità sanitaria del luogo, la quale può eventualmente disporre nei loro riguardi esami clinici e di laboratorio perché venga constatato il loro stato di salute. Inoltre tali soggetti, qualora si trasferiscano in altra località, debbono informarne l'autorità sanitaria che ne dà immediatamente notizia a quella del luogo di trasferimento per i successivi controlli.

Per le malattie indigene tali misure sono trascurate. esse si adottano, con norme particolari suggerite dalle speciali caratteristiche di ogni malattia infettiva, solo nelle collettività, ad es. nei preventori, nei centri di riabilitazione per minorati fisici o psichici, nei convitti (c.) o nelle scuole (sorveglianza) quando ne vengano allontanati gli alunni che hanno conviventi affetti da malattie particolarmente contagiose.

Queste misure invece sono di norma tenute presenti dall'autorità sanitaria dei porti, degli aeroporti, delle frontiere terrestri ai fini della difesa contro le malattie quarantenarie. Le relative disposizioni sono contenute nel Regolamento sanitario internazionale adottato dalla IV Assemblea mondiale della sanità il 25 maggio 1951 e successivamente modificato dalle ulteriori assemblee fino alla XXII, tenutasi a Boston nel luglio del 1969, che, fra l'altro, ha ridotto a quattro le malattie esotiche eliminando il tifo esantematico e la febbre ricorrente.

Anche in questi casi la sorveglianza dei sospetti è la misura che il regolamento considera in prevalenza rispetto alla c., il cui impiego viene disposto solo in casi eccezionali a giudizio dell'autorità sanitaria: si cerca infatti, in base all'evoluzione dell'epidemiologia, del progresso scientifico, e all'adozione di un modello unico di certificato internazionale di vaccinazione, di limitare al necessario gli interventi sanitari per liberare il traffico internazionale dal superfluo fiscalismo sanitario. Si tenga infatti conto che i trasporti aerei dai paesi ove le quattro malattie esotiche sono endemiche, sviluppandosi con sempre maggiore incremento e attuandosi con una durata di percorso inferiore ai periodi di incubazione delle malattie stesse, inciderebbero negativamente sullo svolgimento del commercio internazionale qualora la pratica contumaciale venisse abitualmente adottata.

Le più recenti disposizioni del regolamento sanitario internazionale prevedono quanto segue.

Peste (v.): all'arrivo di un naviglio o di un aereo proveniente da un paese infetto di peste umana, l'autorità sanitaria può sottoporre ogni viaggiatore sospetto alla sorveglianza per non più di 6 giorni dalla data in cui il naviglio o l'aereo ha lasciato il paese infetto. In caso di peste umana a bordo, c. di tutti gli occupanti.

Colera (v.) *asiatico*: all'arrivo di un naviglio o aereo infetto o proveniente da una circoscrizione infetta, si applica sorveglianza solo per le persone munite di un certificato di vaccinazione valido ed isolamento per le altre. La sorveglianza e l'isolamento non possono superare 5 giorni ad iniziare dalla data di partenza dalla circoscrizione infetta. In detti periodi nessuno dei sospetti può essere costretto a prelevamenti rettali, tranne nel caso di manifestazioni sintomatiche della malattia.

Febbre gialla (v.): le persone munite di certificato di vaccinazione valido non possono essere trattate come sospette anche se provenienti da un paese infetto. Per i viaggiatori non muniti di tale certificato e provenienti da paesi infetti, può essere disposto nei paesi recettivi alla febbre gialla l'isolamento per sei giorni dei sospetti a contare dalla loro ultima esposizione all'infezione.

Vaiolo (v.): ogni amministrazione sanitaria può esigere da un viaggiatore in arrivo il certificato di vaccinazione antivaiolosa. I viaggiatori sforniti, che rifiutassero di essere vaccinati, possono essere sottoposti alla sorveglianza per 14 giorni. Per il resto il regolamento mantiene il vecchio rigore, dato il lungo periodo d'incubazione della malattia.

Nel campo veterinario disposizioni specifiche riguardanti la sorveglianza o l'osservazione nel caso della rabbia sono previste, nei riguardi degli animali, dal regolamento speciale di Polizia veterinaria approvato con D.P.R. 8 febbraio 1954, n. 320. Precisamente gli animali morsicatori, in genere i cani, contrariamente a quanto di solito avviene, non debbono essere uccisi ma sequestrati e posti in osservazione in un canile municipale o in un luogo adatto dal quale non possano fuggire, per un periodo non inferiore a 10 giorni, che si consiglia di portare a 15. Poiché la saliva dell'animale contiene il virus rabico solo 8-10 giorni prima della comparsa dei sintomi, se, al termine dei 10 giorni di isolamento l'animale si presenta sano e senza sintomi della malattia, esso è esente da rabbia e ciò libera le eventuali persone morsicate dall'eseguire o continuare la pratica vaccinale. Per quanto ri-

Digitized by Google

guarda invece i cani e i gatti morsicati da animali rabidi o sospetti di esserlo, i rispettivi proprietari possono evitarne l'abbattimento qualora gli animali stessi vengano posti in osservazione in locali adatti per 6 mesi riducibili a 3 se sottoposti tempestivamente a vaccinazione. L'osservazione è ridotta a 4 mesi per i bovini, equini, bufalini, ovini e caprini. Le persone morsicate da animali rabidi o sospetti tali vengono soltanto invitate a sottoporsi alla vaccinazione antirabbica, senza alcun limite alla libertà dei loro movimenti (v. RABBIA).

CALOGERO GARACI

CONTUSIONE

F. *contusion*. - I. *contusion*. - T. *Quetschung*; *Kontusion*. - S. *contusión*.

Lesione traumatica prodotta da un agente vulnerante largo e smusso, che, senza determinare soluzione di continuo a carico della pelle, comprime e schiaccia le parti molli sottostanti. Questo tipo di trauma può essere causato anche dall'onda d'urto (vento di scoppio) provocata dalla deflagrazione di bombe.

L'entità della lesione è condizionata dallo spessore delle parti molli interposte tra il corpo contundente e un piano di resistenza (scheletro, suolo). È più facile, quindi, che la contusione si verifichi dove il piano osseo è superficiale (tibia, arcata sopraciliare). Se l'agente vulnerante esercita la sua azione perpendicolarmente, la c. è profonda, ma limitata; se il trauma invece agisce tangenzialmente, causa c. più superficiali ma spesso associate a scollamenti importanti. In seno a questi scollamenti si costituiscono, talvolta e in certe sedi (coscia, braccio), versamenti linfatici (sierosi, vischiosi, giallastri) non emorragici, che vengono definiti *scollamenti di Morel-Lavallée*.

Dall'azione contundente vengono facilmente lesi i vasi sanguigni e linfatici. Prime a lacerarsi sono l'intima e la media muscolare. Il sangue, fuoruscito dai piccoli vasi, può diffondersi nei tessuti circostanti sotto forma di infiltrazione ematica (*ecchimosi*), o raccogliersi in piccole cavità nel connettivo interstiziale (*suggellazioni*), o diffondersi nel cellulare lasso (*suffusioni*); infine, per la rottura dei vasi di maggiore entità, può avere luogo la formazione di una raccolta ematica (*ematoma*). I nervi presentano la rottura di vasellini del tessuto interfibrillare, lacerazioni delle fibre nervose e fatti degenerativi delle stesse. Clinicamente le c. si distinguono in 3 gradi: il 1° grado è caratterizzato dalla presenza di ecchimosi e si rende clinicamente evidente per la comparsa di una macchia, prima rossa, poi blu-verdastra, e infine giallo-ocra, dovuta alla trasformazione dell'emoglobina del sangue in ematoidina ed emosiderina. Tali trasformazioni avvengono in un lasso di tempo variabile, a seconda della quantità di sangue stravasato; coesistono aumento del calore locale e modico dolore spontaneo. Il 2° grado è caratterizzato dall'ematoma sotto forma di tumefazione più o meno rotondeggiante, fluttuante, a volte crepitante per la presenza di coaguli di consistenza molle elastica; il sangue stravasato in parte si riassorbe, ma alcune volte può incapsularsi costituendosi la cosiddetta « pseudocisti ematica » a lentissimo riassorbimento o addirittura non riassorbibile. Nelle c. più profonde i muscoli sono interessati dalla lesione traumatica. Si formano allora ematomi sottoaponeurotici diffusi che, per il loro volume e la loro tensione, possono indurre turbe circolatorie, imponendo un intervento d'urgenza. Il 3° grado è quello nel quale la cute ha subito una compressione intensa e prolungata per cui la sua vitalità è stata definitivamente compromessa. La necrosi cutanea allora sarà seguita dalla formazione di un'escara che, cadendo, trasformerà la c. in una piaga.

Come sintomo generale può essere presente febbre, di natura traumatica, dovuta alla liberazione di sostanze piretogene a livello dei tessuti lesi. Essa insorge senza brivido, a distanza varia dal trauma, cade per lisi. Nel caso di c. di grave entità può insorgere shock, per lo più in rapporto alla lesione di organi interni.

Le complicazioni sono rappresentate dalle fratture, dalla necrosi e gangrena cutanea, dall'instaurarsi di infezioni circoscritte o generalizzate, dall'anemia, etc. L'esito, in genere, è in guarigione con *restitutio ad integrum*. In casi particolarmente gravi possono residuare alterazioni funzionali, può sopravvenire la morte.

Terapia. – Disinfezione della parte per evitare infezioni che possano, come accade talvolta, superare i limiti della zona contusa (ascessi).

Impacchi freddi con soluzione di acqua vegetominerale (acetato di piombo al 4%). Fasciatura compressiva in caso di ematoma. Negli scollamenti di Morel-Lavallée si rende necessaria la puntura evacuativa se la raccolta è particolarmente abbondante e persistente.

FRANCESCO GALASSO*

CONVALESCENZA

F. *convalescence*. - I. *convalescence*. - T. *Rekonvaleszenz*. - S. *convalecencia*.

Definizione e generalità

Con questo termine si indica una condizione transitoria di variabile durata, nella quale si trova l'organismo dopo la cessazione di una malattia suscettibile di guarigione, fino allo stato di guarigione definitiva.

Questa condizione è caratterizzata dal graduale ripristino del normale equilibrio delle varie funzioni organiche, dal progressivo ritorno delle forze e dalla scomparsa delle alterazioni provocate dalla malattia stessa, fino al raggiungimento definitivo dello stato di salute e del senso di benessere naturale.

La convalescenza s'inizia soltanto quando siano scomparsi tutti i segni di attività di una malattia e termina con la guarigione completa cioè con *restitutio ad integrum*, oppure con una guarigione incompleta, consistente nella stabilizzazione degli esiti del processo morboso, a volte con un'inabilità permanente.

La c. si verifica solo dopo malattie o traumatismi di una certa entità o dopo interventi chirurgici; mentre nelle malattie lievi il passaggio allo stato di salute può essere pressochè immediato.

Fisiopatologia

Nella c. si verificano alterazioni nella funzione dei singoli organi più o meno marcate a seconda della gravità e della durata della malattia sofferta, e la tendenza alla graduale ripresa delle funzioni alterate viene facilitata e abbreviata da adatti trattamenti di riabilitazione.

Anzitutto si osserva, nei riguardi dei surreni, una riduzione della funzionalità specie a carico della riserva funzionale in particolare dopo infezioni prolungate o malattie debilitanti.

Una lieve condizione di iposurrenalismo è alla base di alcuni disturbi osservati nel convalescente, fra questi, in particolare, l'astenia, le alterazioni del ricambio idrosalino, l'ipotensione. Inoltre, a parte gli organi direttamente interessati dall'affezione sofferta, appaiono particolarmente compromessi i muscoli volontari, sia per l'inattività cui sono stati sottoposti, sia per il notevole aumento dei processi ossidativi che essi subiscono nel

Digitized by Google

corso di affezioni febbrili. Nella c., oltre all'ipotrofia, si osserva un'astenia muscolare, che nei primi giorni può causare anche un'impossibilità di mantenere la stazione eretta.

L'esercizio muscolare del convalescente si svolge con un maggior consumo di ossigeno e con aumento della frequenza del polso e del respiro, che persiste molto più a lungo rispetto al soggetto sano; si ha un maggiore e più rapido accumulo di ac. lattico, l'affaticamento interviene con grande facilità e può accompagnarsi a sensazione molesta di palpitazioni precordiali e a dolorabilità delle masse muscolari.

La termoregolazione è anch'essa in genere deficitaria: i convalescenti si difendono male dal freddo e sono sensibili alle minime variazioni di temperatura ambientale; spesso presentano ipotermia o lievi ipertermie (*febbricole postinfettive*).

Le condizioni del cuore e del circolo, dopo malattie che costringono lungamente a letto, appaiono profondamente modificate per l'adattamento stabilitosi alla posizione in decubito orizzontale e per le sofferenze secondarie del muscolo cardiaco. Col ritorno alla stazione eretta si osservano nei primi giorni tachicardia, ipotensione ortostatica, tendenza a lipotimie dopo piccoli sforzi e facile affaticabilità. Anche la pressione venosa è spesso bassa.

Non caratteristiche né costanti le alterazioni del polso, che può essere irregolare, dicroto e molle.

La massa sanguigna, nei pazienti che hanno avuto una lunga degenza a letto, è in genere globalmente diminuita; la diminuzione interessa quasi esclusivamente la parte plasmatica, mentre la parte corpuscolata subirebbe una diminuzione più lieve.

Col progredire della c. si osserva un ripristino graduale dapprima del solo volume plasmatico, in un secondo tempo anche della componente cellulare: si può determinare così transitoriamente una lieve anemia.

Veri stati anemici secondari possono essere presenti in alcuni convalescenti per insufficienza della funzione emopoietica da carenze proteiche e vitaminiche o anche per alterazioni del ricambio del ferro, specie dopo malattie infettive prolungate.

Le condizioni neuropsichiche del convalescente hanno importanza particolare specie dopo malattie gravi o prolungate: l'elaborazione dei processi intellettivi può avvenire con difficoltà, le percezioni sono meno pronte, la memoria di fissazione è diminuita. Si osserva una facile esauribilità al lavoro mentale e una maggiore faticabilità dell'attenzione; inoltre tendenza alla sonnolenza e alla iperemotività.

La sensibilità tattile e termodolorifica è talvolta esagerata; il convalescente avverte spesso parestesie, sensazioni subiettive di malessere, cefalea, dolori vaghi.

In alcuni convalescenti vi è tendenza alle allucinazioni ipnagogiche. A volte sono presenti particolari stati emotivo-iperestesici con cenestopatie o stati ipocondriaci, specie in soggetti neurolabili.

Per quanto riguarda le modificazioni del *metabolismo* nei convalescenti, le più importanti e meglio conosciute sono quelle a carico del ricambio protidico.

Durante tutte le malattie, in particolare in quelle febbrili e, ancor più, dopo interventi chirurgici addominali o toracici e nelle fratture ossee, si stabilisce un equilibrio negativo di azoto per meccanismi diversi (scarso apporto alimentare notevoli perdite proteiche di vario genere: essudati, trasudati, albuminuria, rallentata proteinogenesi organica, perdita di proteine tessutali, ipercatabolismo proteico per aumento dei processi di degradazione dei tessuti e con perdita di peso). Nell'organismo del convalescente, perciò, quale che sia stata la malattia sofferta, si ha una deficienza proteica generale più o meno grave: essa non è sempre proporzionale alla diminuzione della protidemia, in quanto anche altri fattori (ad es. la riduzione della massa sanguigna circolante) intervengono nel modificare i valori di quest'ultima. La protidemia della c. rispecchia la situazione degli equilibri fra protidi plasmatici e protidi tessutali. In condizioni sperimentali con diete carenziali ipoprotidiche si è potuto stabilire che entro certi limiti, una diminuzione delle plasmaproteine dell'1% corrisponde alla perdita di proteine tessutali di 1-2 kg di tessuto muscolare.

Si rilevano a volte nel convalescente valori protidemici intorno ai 4 g % con alterazioni del rapporto A/G.

Il deficit proteico è massimo all'inizio del periodo di c. e può determinare la comparsa di edemi generali e distrettuali, ritardi dei processi di cicatrizzazione e della formazione di callo osseo, tendenza allo shock, diminuzione della resistenza alle infezioni, per riduzione dei processi immunitari.

Durante la c. l'equilibrio azotato diviene gradualmente positivo per ritenzione di azoto.

Altro importante deficit che si verifica nella c. è quello vitaminico, che può essere provocato sia direttamente dalla malattia, sia dallo scarso apporto alimentare, sia dalle varie terapie eseguite, che spesso determinano un maggior consumo di fattori vitaminici o anche una minor produzione o un ridotto assorbimento di alcuni di essi (ad es. nei trattamenti con determinati antibiotici).

Decorso

È da tener presente che ogni malato ha una sua c. e che le varie modalità nel decorso della c. dipendono dal soggetto stesso e dalle sue condizioni psichiche, oltre che dall'intensità, durata e natura della malattia sofferta e dai trattamenti eseguiti.

Questi fattori influiscono pure sulla *durata* della c., la quale, d'altro lato, risulta generalmente molto breve nei bambini e nei giovani robusti, mentre è più prolungata nei soggetti debilitati e nei vecchi. Alcuni AA. hanno calcolato che per ogni 5 anni di età è necessario un giorno in più di c.

Nel decorso di alcune c. occorre tener presente la possibilità di ricadute o del verificarsi di fenomeni legati alla malattia precedentemente sofferta, ad es. desquamazioni epidermiche, caduta di capelli, etc.; la c. che segue a malattie infettive può essere interrotta da ricadute della malattia stessa. Una glossopatia distrofica per carenze vitaminiche o per effetti tossici può essere presente nella c.

Nella c. dei traumatizzati, specie cranici, la durata è notevolmente influenzata dai fattori psichici.

Nell'infanzia la c. non consiste solo nel ristabilimento della salute, ma anche nel ripristino delle condizioni che concorrono a mantenere regolari l'accrescimento e lo sviluppo. Perciò è della massima importanza mettere in atto tutti gli accorgimenti che possano abbreviare o ridurre le ripercussioni della malattia sofferta sullo sviluppo fisico e psichico, che subisce costantemente un arresto durante qualsiasi processo morboso.

Un importante lato da sottolineare nella c. è quello psicosomatico. Spesso si nota una discordanza fra entità delle lesioni anatomiche e durata del periodo di c. Alcuni soggetti «si sentono bene» solo dopo lunghi periodi di tempo; altri non riescono più a «star bene» dopo una determinata malattia anche se ogni apprezzabile lesione è scomparsa. In tali soggetti si sviluppa cioè un desiderio inconscio di rimanere ammalati, spiegabile col

Digitized by Google

fatto che in essi l'interesse emotivo centripeto dei giorni di malattia si prolunga anche dopo la cessazione della stessa (Weiss e English).

Trattamento

Da un punto di vista generale occorre per i convalescenti un oculato regime di quiete e di riposo. È bene evitar loro emozioni e affaticamento fisico e mentale; la ripresa dell'attività deve essere proporzionata al ritorno delle forze.

La dieta deve mirare a bilanciare le perdite subite durante il periodo di malattia e ad adeguarsi all'aumentata richiesta dei tessuti, al graduale aumento dell'attività fisica e dell'anabolismo. Contemporaneamente deve tener conto delle eventuali limitazioni imposte dalla funzionalità dell'apparato digerente, del fegato e dei reni, e pertanto sono da preferire i cibi più semplici e facilmente assimilabili. È necessaria una larga somministrazione di proteine animali, di liquidi, di sali e di vitamine; l'elevato fabbisogno proteico consiglia un apporto alimentare di almeno 1 g di proteine animali per kg di peso corporeo al giorno. La scelta dei cibi deve essere variata in modo da favorirne l'appetibilità insieme alla digeribilità.

Trattamenti medicamentosi generali indicati nel corso della c. sono: i tonici, gli analettici, preparati di vitamine, miscele di aminoacidi da aggiungere alla dieta, estratti corticosurrenalici, preparati di ferro, stimolanti dell'appetito, a volte enzimi digestivi.

Trattamenti particolari possono essere richiesti nei convalescenti di malattie fortemente debilitanti o di malattie che abbiano lasciato come esito lesioni transitorie o permanenti. In tali casi, accanto agli abituali trattamenti passivi e che si limitano a facilitare la ripresa spontanea del convalescente, occorre istituire un trattamento attivo di riabilitazione, che comprenda anche una rieducazione specifica: alcuni di questi soggetti debbono acquistare nuove attitudini ed essere avviati a nuovi lavori. La fisioterapia, la ginnastica, l'ergoterapia, la climatoterapia, adeguatamente applicate, producono benefici di notevole grado e abbreviano la durata della c. Occorre a volte anche una psicoterapia.

Lo scopo è quello di raggiungere il più alto grado di ripresa e di educare il paziente al senso del limite che non deve superare per non ricadere. Ciò vale in particolare per il cardiopatico, il quale deve rendersi edotto del lavoro e dello sforzo che può eseguire senza danno. Ma il concetto di educazione preventiva del convalescente di alcune malattie si va sviluppando sempre più: per evitare ricadute morbose occorre sempre informare il paziente dei limiti sicuri entro i quali può svolgere la sua attività o può seguire determinate regole dietetiche.

Per ciascuno dei convalescenti va stabilito un piano di attiva rieducazione in base all'ambiente familiare e di lavoro, alla personalità del soggetto e dei congiunti e ai suoi particolari interessi.

Lo sviluppo delle nuove vedute nel campo della riabilitazione attiva del convalescente e della sua educazione preventiva è un problema economico-sociale divenuto attuale, che richiede un'organizzazione di assistenza specialistica qualificata specie in alcuni tipi di convalescenti (ad es. cardiopatici). Sarebbe utile potenziare l'istituzione di convalescenziari, sia perché, così facendo, si eviterebbero lunghe degenze di tali pazienti negli ospedali generali, sia perché si offrirebbe loro un'assistenza specializzata atta ad abbreviare il decorso della c. stessa e a prevenire ricadute.

V. anche: CINESITERAPIA (III, 2263); CLIMATOLOGIA; FISIOTERAPIA; RIABILITAZIONE.

Bibliografia

Antognetti L., Coppo M., Monasterio G., *Malattie del ricambio*, 1965, Ambrosiana, Milano.
Beeson P. B., McDermott W., *Textbook of Medicine*, 1968, Saunders, Philadelphia, London.
Day G. H., Williams G., *Rehabilitation*, in *Chamber's Encyclopedia*, XI, 1967, Pergamon, Oxford.
Di Macco G., *Malattia e predisposizione*, 1959, Minerva Medica, Torino.
Friedberg C., *Malattie del cuore*, 1956, SES, Firenze.
Harrison T. R. *et al.*, *Principi di medicina interna e terapia*, 1967, Vallardi, Milano.
Marinone G., *Glossopatia dei convalescenti e dei cachettici*, in Introzzi P., *Trattato di medicina interna*, parte I, 1971, 2 ed., USES, Firenze, p. 300.
Sodeman W. A., Sodeman W. A. jr., *Pathological Physiology*, 1967, Saunders, Philadelphia, London.

ALFONSO ALFIERI

CONVALLARIA

Sin.: mughetto; giglio delle convalli. - F. *muguet*. - I. *lily of the valley*. - T. *Maiblume*; *Maililienblume*; *Maiglöckchen*. - S. *muguete*; *lirio de las valles*; *lágrima de Salomón*.

La *Convallario majalis* appartiene alla famiglia delle Gigliacee. Cresce spontanea in molte regioni d'Italia, dell'Europa orientale, nella penisola balcanica. È caratterizzata da grappoli di piccoli fiori penduli tutti rivolti dalla stessa parte.

I principi si trovano specialmente nella pianta e nei fiori. I principali sono i seguenti:

1) *Convallotossina*, un eteroside che per scissione idrolitica dà luogo a ramnoso e ad un aglicone identificato con la strofantidina da Fieser e Jacobsen (1937) e Reichstein e Katz (1947).

2) *Convalloside*, eteroside complesso isolato nel 1947 da Schuntz e Reichstein dai semi; si scinde per effetto di un enzima, la strofantobiasi, in convallotossina e D-glicoso.

3) *Convallomarina*, eteroside inattivo.

4) *Convallarina*, appartenente alle saponine.

5) *Majolino*, alcaloide privo di azione.

La pianta è stata impiegata in passato nella cura delle cardiopatie scompensate sotto forma di infusi o tinture, con risultati modesti. Più recentemente sono state impiegate preparazioni purificate di convallotossina per via endovenosa, dato lo scarso assorbimento del glicoside attraverso il tubo gastroenterico. Analogamente agli altri digitalici, la convallotossina determina bradicardia (potere cronotropo negativo), rallentamento degli eccitamenti nel tessuto di conduzione del cuore (potere batmotropo negativo) ed aumenta la forza contrattile del miocardio (potere inotropo positivo). La convallotossina possiede in misura limitata tali proprietà, è notevolmente tossica e quindi attualmente ha solo un ridotto campo di impiego in terapia.

GERMANO MARCHETTI

CONVERGENZA

F. *convergence*. - I. *convergence*. - T. *Konvergenz*. - S. *convergencia*.

Gli occhi dell'uomo sono situati simmetricamente rispetto al piano mediale della testa e hanno il potere di muoversi in modo che il punto di fissazione sia comune ai due occhi: su di esso, quindi, si incontrano le due linee principali di sguardo. Quando il punto di fissazione si avvicina, le due linee di sguardo convergono su di esso: si ha, cioè, un particolare movimento degli occhi che prende il nome di *convergenza*.

Nei movimenti di c. ha importanza la posizione reciproca dei due centri di rotazione degli occhi. Si chiama *linea di base* la distanza fra i due centri di rotazione.

Digitized by Google

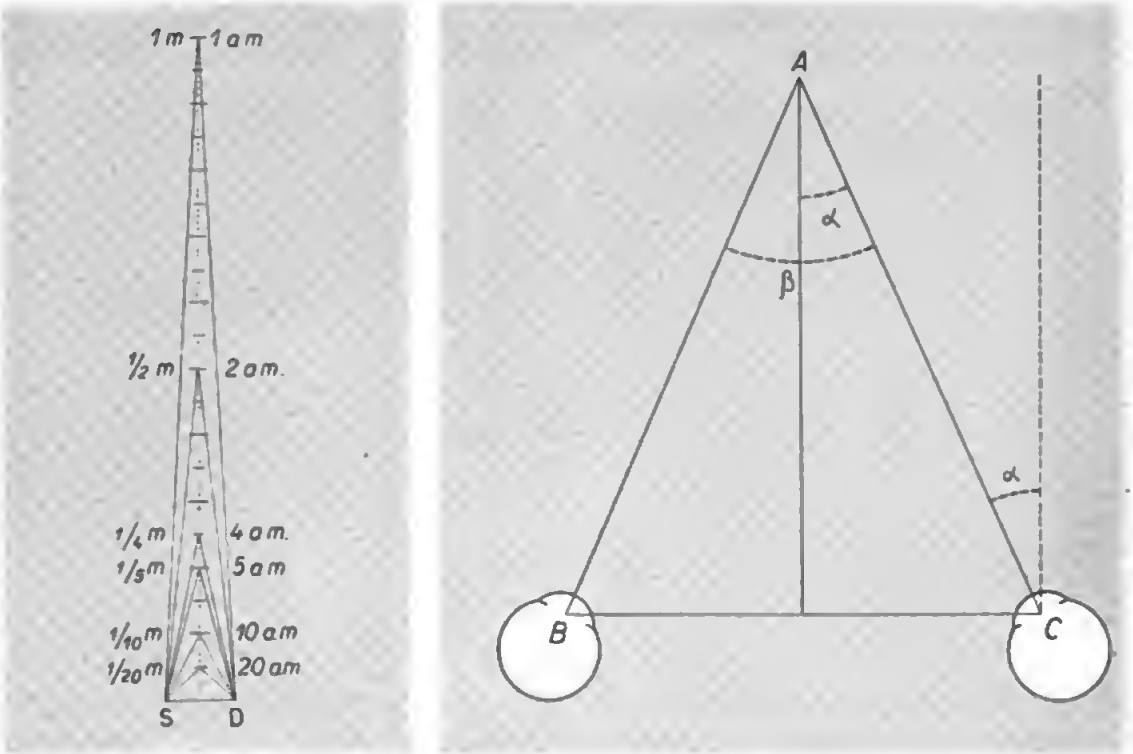


Fig. 1. *A sinistra*: rapporti tra angoli metrici (a. m.) e distanza del punto di fissazione. *A destra*: angolo di c. (β) e angolo di esecuzione (α).

Nell'impossibilità di una misura diretta della linea di base, si misura, di solito, la *distanza interpupillare*, cioè la distanza fra i due centri pupillari. Naturalmente, a causa della c., mentre resta costante la linea di base, diminuisce la distanza interpupillare quanto maggiore è la c.

La c. viene misurata in *angoli metrici*. Questa misura venne introdotta da Nagel: è la c. necessaria per vedere coi due occhi in modo semplice un oggetto posto ad 1 m di distanza. In altri termini: quando un occhio fissa un punto situato all'infinito, poi un punto situato ad 1 m sulla linea mediana, l'angolo di escursione compreso tra queste due linee visuali è uguale ad 1 angolo metrico [a. m.].

Quando il punto fissato è a 1/2 m la deviazione è di 2 a. m., quando il punto è a 1/3 di m la deviazione è di 3 a. m., e così via.

L'angolo di escursione corrisponde all'angolo tra la linea di sguardo e la linea che passa dal punto di fissazione ed il punto mediano tra i due occhi. L'angolo di escursione è funzione della c. e della linea base. L'escursione è tanto maggiore quanto la linea base è più grande. Quando l'oggetto fissato si trova sulla linea mediana l'angolo di c. formato dalle due linee visuali equivale alla somma degli angoli di escursione dei due occhi.

La c. viene misurata avvicinando un fine oggetto, ad es.: un punto luminoso, o un tratto nero su fondo bianco, o una fessura su di uno schermo nero illuminata fortemente dal dietro (come nell'oftalmodinamometro di Landolt), fino a tanto che non si vedrà più unico. A un certo punto la c. non potrà più essere mantenuta e si avrà diplopia. Tale distanza costituisce il *punto prossimo assaluta della c.* Nell'oftalmodinamometro di Landolt la distanza di questo punto è misurata da un nastro metrico che indica direttamente il grado di c. in angoli metrici.

Il punto prossimo della c. varia nell'occhio normale tra +9 e +16 a. m., con una media di +12 a. m.

Il *punto remoto assoluta di c.* è determinato dal prisma a base nasale più forte che può essere superato quando gli occhi guardano all'infinito. La comparsa di una diplopia omonima dimostra che il punto remoto è superato. È opportuno aumentare gradatamente il prisma, il che si può fare ricorrendo ad un doppio prisma di Herschell, ad es.: col modello di Landolt che permette la lettura in angoli metrici.

Il punto remoto è negativo quando si trova al di là dell'infinito: normalmente l'angolo di escursione che gli corrisponde varia da —0,50 a —2 a. m. Il tratto dal punto remoto assoluto al punto prossimo assoluto della c. si chiama *ampiezza di c. assoluta*, la quale, normalmente, va da +12 a —1 a. m. Essa è influenzata dalla rifrazione, e, secondo diversi AA., da altri fattori, come: l'età, la lettura prolungata con illuminazione insufficiente, sostanze tossiche, etc.

Si chiama assoluta perchè non si tiene conto delle funzioni associate alla c. e specialmente dell'accomodazione. Infatti il punto prossimo assoluto della c. può essere raggiunto solo quando, nello stesso tempo, si accomoda anche fortemente.

L'*ampiezza relativa della c.* o *ampiezza di fusione*, cioè il tratto entro cui è possibile aumentare o diminuire la c. mentre non varia l'adattamento ottico, si determina facendo fissare l'oggetto a distanza costante attraverso

Digitized by Google

prismi, finché è visto, non solo unico, ma anche chiaramente.

Per quanto riguarda le modificazioni patologiche della c. rimandiamo ad altri capitoli (v. OFTALMOPLEGIA; STRABISMO). Qui sono da ricordare essenzialmente le paralisi della c., che si riscontrano nelle paralisi dei movimenti associati degli occhi. Le paralisi della c. consistono nell'assenza di ogni movimento di adduzione nella visione da vicino, mentre, nella visione da lontano, gli assi visuali restano paralleli senza deviazioni e i movimenti di adduzione nello sguardo laterale sono conservati. Esse fanno parte delle paralisi dei movimenti associati degli occhi e danno luogo a una diplopia (v.)crociata nello sguardo da vicino, sia nella posizione diretta, sia in qualsiasi direzione dello sguardo. Si possono avere raramente paralisi della c. pure, isolate, nelle quali la contrazione pupillare sinergica dell'accomodazione-c. è conservata. Si possono avere contemporaneamente paralisi della c. e dell'accomodazione e allora vi è impossibilità della c. con diplopia crociata, scomparsa dell'accomodazione, assenza della reazione pupillare all'accomodazione-c., ma senza midriasi e con conservazione della reazione pupillare alla luce. Più di frequente si possono avere contemporaneamente paralisi dei movimenti associati di verticalità (sindrome di Parinaud), e anche, più raramente, disturbi di tutti i movimenti associati di verticalità e di lateralità.

Anche nelle sindromi parkinsoniane postencefalitiche si possono aver frequentemente, tra i disturbi della muscolatura estrinseca dell'occhio, alterazioni della c. con diplopia crociata, che appare più marcata nello sguardo in alto che nello sguardo in basso.

V. anche: DIPLOPIA; OFTALMOPLEGIA; SGUARDO; STRABISMO.

Bibliografia

Davson H., *The Eye*, III, 1962, Academic Press, New York, London.
Hugonnier R., Hugonnier S., 1971, *Strabismes, hétérophories, paralysies oculo-motrices*, Masson, Paris.
Maggiore L., *Lezioni di ottica fisiologica*, 1948, Bozzi, Genova.

DONATO CATTANEO E GIOVANNI TOTA

CONVULSIONI

F. *convulsions*. - I. *convulsions*. - T. *Konvulsione*. - S. *convulsiónes*.

SOMMARIO

PARTE GENERALE col. 1029
Definizione e generalità (col. 1029): *Convulsioni toniche*. - *Convulsioni cloniche*. - **Caratteristiche cliniche generali** (col. 1031): *Convulsioni generalizzate*. - *Convulsioni epilettiche*. - *Convulsioni non epilettiche*. - *Convulsioni localizzate (convulsioni focali; epilessia jacksoniana)*.

CONVULSIONI NEL BAMBINO col. 1035
Introduzione (col. 1035). - **Influenza della maturazione del S.N.C. sulla manifestazione clinica e bioelettrica delle convulsioni** (col. 1035). - **Le convulsioni nel neonato** (col. 1036). - **Le convulsioni nel bambino** (col. 1039): *Convulsioni non epilettiche*. - *Convulsioni epilettiche in senso stretto*. - **Terapia** (col. 1049): *Terapia nel periodo intercritico delle convulsioni non epilettiche*. - *Terapia dell'attacco convulsivo*.

PARTE GENERALE

Definizione e generalità

S'intendono per convulsioni le contrazioni brusche e involontarie dei muscoli, generalizzate o alquanto estese, irregolari, intermittenti e variabili (Déjerine), che insorgono in modo improvviso, con attacchi o accessi parossistici di breve durata, che possono presentarsi in modo isolato o ripetersi più volte nel corso dell'intera crisi convulsiva.

Si distinguono, secondo la forma, c. toniche e c. cloniche.

Convulsioni toniche

In esse la contrazione muscolare è prolungata e immobilizza le membra colpite. Talvolta la rigidità muscolare si mantiene costante per un certo tempo, senza intervalli di risoluzione completa; talaltra la rigidità è interrotta da scosse intermittenti (c. tonicocloniche).

Le c. toniche si differenziano dalle contratture (v.), perché le prime sono di breve durata: sono chiaramente differenti, ad es., dalla contrattura emiplegica; mentre, nel caso di contratture transitorie, la distinzione non è netta.

Altro criterio distintivo è che le c. toniche sono generalizzate o colpiscono i muscoli assiali o di un emisoma, ma non sono limitate a singoli distretti muscolari.

Inoltre c. non è sinonimo di spasmo (v. SPASMI): con quest'ultimo termine si designano contrazioni sia dei muscoli volontari che di quelli involontari, sistematizzate e ben delimitate, relativamente costanti nelle manifestazioni, durevoli e spesso ripetentisi regolarmente nello stesso territorio per influenza di cause analoghe (Déjerine).

Convulsioni cloniche

Consistono in una serie di contrazioni muscolari, alternate a rilasciamenti, più o meno intense, più o meno regolari, che determinano uno spostamento dei segmenti del corpo in cui si manifestano (v. CLONO).

Le c. cloniche si distinguono dalle clonie muscolari per la loro estensione e perché nelle clonie si ha una contrazione sincrona di muscoli funzionalmente sinergici, che provocano movimenti della parte affetta, e dalle mioclonie in cui vi è contrazione isolata di un solo muscolo (Bonduelle, Denny-Brown).

In genere i due tipi di c., toniche e cloniche, si succedono, come accade solitamente in alcune forme di epilessia. Più raramente si presentano dissociati.

Rispetto agli adulti, i disturbi convulsivi sono 12-15 volte più frequenti nei bambini al di sotto dei 6 anni. Il bambino nell'età neonatale va incontro con estrema facilità a c., che però sono quanto mai polimorfe. L'argomento è ampiamente svolto nel capitolo *convulsioni nel bambino* (v. sotto).

Indipendentemente dalle cause organiche, le ricerche biochimiche condotte in questi ultimi anni hanno dimostrato alcune condizioni che potrebbero essere alla base dell'insorgenza di crisi convulsive.

Una carenza di GABA (ac. γ-aminobutirrico) potrebbe essere la causa di alcune c. Recentemente sono stati descritti parecchi casi di carenza di Vit. B_6 in neonati che ricevevano un latte commerciale di formula inadeguata e le cui manifestazioni caratteristiche consistevano in c. probabilmente dovute a diminuzione di GABA cerebrale, in quanto il coenzima della Vit. B_6 è necessario per la sua formazione.

Gli effetti convulsivi di alcuni derivati idrazinici sembra siano legati al GABA, alla decarbossilasi dell'ac. glutammico, alla transaminasi GABA-α-chetoglutarica e alla Vit. B_6. Il deficit di GABA si ingrana verosimilmente in alterazioni del metabolismo di diversi aminoacidi, tanto è vero che si è rilevata un'abnorme aminoaciduria in un gruppo di epilettici esaminati in tal senso (Millichap e coll.).

Il GABA inoltre partecipa ai processi ossidativi della sostanza grigia e funge da inibitore della eccitabilità delle cellule nervose (Marks). Inoltre in alcuni epilettici sono state riscontrate alterazioni del metabolismo del triptofano (Fois e Lecchini).

Negli animali dopo somministrazione di picrotossina e metrazolo non sono state osservate alterazioni degli amino-

Digitized by Google

acidi liberi cerebrali durante la crisi convulsiva, mentre dopo somministrazione di fluoroacetato e fluorobutirrato, sostanze fortemente convulsive, sono state osservate notevoli alterazioni di alcuni componenti cerebrali, specie a carico dell'alanina, della leucina, della serina e del lattato, con diminuzione dell'ac. aspartico, dei glutammati e del glicogeno.

È stata osservata anche un'eccessiva liberazione di acetilcolina. Nel cervello di gatti epilettici l'acetilcolina è del 40-60% più alta che nei controlli e il suo tasso di resintesi è accelerato (Himwich e Himwich).

Caratteristiche cliniche generali

Secondo l'estensione dei gruppi muscolari interessati le c. si distinguono in *generalizzate*, quando vi è partecipazione di tutta la muscolatura striata, e *localizzate* quando è interessata solamente la muscolatura di un determinato territorio muscolare o di un emisoma.

Convulsioni generalizzate

Il quadro fenomenologico è il seguente: nella fase tonica gli arti sono estesi o semiflessi, i pugni chiusi, il pollice flesso nella palma della mano; tutto il corpo è completamente rigido, ma animato da scosse che lo fanno vibrare senza spostarlo dalla sua posizione iniziale; alla faccia, le mascelle sono serrate; i muscoli respiratori, contratti, non permettono alcun atto respiratorio (quindi cianosi, asfissia); talora si verifica perdita di urine o di feci. Nella fase clonica, la testa è portata in varie direzioni da contrazioni brusche, gli occhi sono deviati e non sempre presentano movimenti coordinati; le contrazioni della muscolatura mimica danno luogo a smorfie, quelle dei muscoli respiratori producono atti respiratori brevi, interrotti, insufficienti; gli arti presentano contrazioni brusche nel senso della flessione, dell'estensione, etc. Alla c. generalizzata tonicoclonica segue un sonno con respiro stertoroso e, successivamente, un sonno tranquillo.

Le c. *generalizzate* si presentano nell'epilessia, ma possono riscontrarsi in molte condizioni morbose, per cui si possono distinguere c. epilettiche e c. non epilettiche.

Convulsioni epilettiche

La crisi convulsiva epilettica è una crisi cerebrale risultante da una scarica ipersincrona di una popolazione di neuroni, in cui si producono momentaneamente scariche cellulifughe a grande frequenza e con sincronismo eccessivo (Gastaut).

La crisi convulsiva generalizzata tonicoclonica è l'elemento tipico dell'attacco di *grande male*, in cui alle caratteristiche cliniche prima descritte si associano altri disturbi (v. EPILESSIA). Nelle *epilessie generalizzate primarie*, cosiddette idiopatiche, l'attacco di grande male è considerato di origine centroencefalica (Gastaut, Mellina e Vizioli). Esso sarebbe determinato da una scarica abnorme a partenza dalla formazione reticolare del tronco cerebrale inferiore, che provoca la c. tonica, nonché i caratteristici fenomeni vegetativi iniziali.

Questa attivazione reticolare massiccia con c. tonica generalizzata viene frenata successivamente dall'entrata in vigore di un sistema inibitore, che interrompe l'attivazione reclutante della sostanza reticolare. Topograficamente il sistema inibitore viene situato nel talamo e nella corteccia cerebrale inferiore oppure, secondo altri AA., nel caudato o nel cervelletto (Mellina e Vizioli, Gastaut).

L'entrata in funzione del sistema inibitore conduce sul piano clinico all'interruzione delle c. toniche e al passaggio alla fase clonica, per cui all'EEG, dalla successione ininterrotta di punte ad alto voltaggio, tipica della fase tonica, si passa alle punte-onde della fase clonica. Le onde, coincidenti con le clonie, sarebbero, secondo Gastaut, l'espressione elettrografica del processo inibitore centrale delle scariche epilettiche. Successivamente si ha una prevalenza delle onde lente sulle punte, quindi depressione generalizzata dei potenziali in corrispondenza della fine dell'accesso, poi disritmia lenta polimorfa nella fase comatosa successiva. Il tracciato intercritico è normale.

Secondo Metrakos e Metrakos l'epilessia centroencefalica è legata ad un gene dominante autosomico che avrebbe l'insolita caratteristica di presentare una penetranza bassissima alla nascita, quasi completa dai 4 e 1/2 ai 6 anni e 1/2 fino al massimo di 10 anni. Tale penetranza decresce poi fino ad annullarsi dopo i 40 anni. Gli accessi di *grande male* sono molto frequenti in età infantile e insieme alle forme di epilessia del *grande male abortivo* rappresentano il 74% delle forme epilettiche dell'infanzia, secondo Degen. Comunque, questi accessi predominano nei primi 5 anni di vita, per poi decrescere successivamente e tornare di nuovo ad essere numerosi dopo i 14 anni (Gibbs e Gibbs).

C. generalizzate si presentano pure nelle *epilessie generalizzate secondarie*, che spesso presentano un inizio focale all'elettroencefalografia e che hanno manifestazioni sintomatologiche più polimorfe. Infatti possono osservarsi attacchi di grande male, c. solamente toniche, c. cloniche massive bilaterali, etc., con scariche elettroencefalografiche bilaterali relativamente sincrone e simmetriche, con un tracciato intercritico anomalo e spesso con segni focali. Queste forme di epilessia che s'iniziano nell'infanzia possono essere associate ad alterazioni neurologiche e psichiche (insufficienza mentale). In questo gruppo rientrano numerose encefalopatie con epilessia come la sindrome di West (ipsaritmia), la sindrome di Lennox, la sindrome di Unverricht-Lundborg, l'idiozia amaurotica, etc.

Nel *grande male abortivo* si osservano crisi esclusivamente toniche, più raramente solo cloniche, ovvero rappresentate da una atonia critica.

All'EEG le crisi toniche corrispondono ad una scarica di punte o ad un improvviso appiattimento del tracciato, eventualmente seguito da un parossismo di punte-onde (Laget e Salbreux). La crisi clonica pura è caratterizzata all'EEG da un ritmo di punte intermittenti.

C. generalizzate possono osservarsi anche per propagazione di una scarica epilettogena focale che può avvenire per propagazione locale o per propagazione a distanza. Inoltre la propagazione può svolgersi sia per via sinaptica attraverso i cilindrassi che collegano la zona sede della scarica con altri centri funzionalmente legati ad essa, sia per via efaptica o extrasinaptica per l'influenza che le cellule iperattive possono esercitare sulle cellule vicine solamente per motivi di contiguità.

Queste due vie consentono una propagazione rapida con attivazione secondaria di altre strutture nervose, che conduce ad una generalizzazione della scarica.

Una terza modalità di propagazione, più lenta, avviene attraverso l'intricata rete delle fini fibre che costituiscono la trama corticale dando luogo a quella propagazione caratteristica chiamata *marcia jacksoniana*, osservabile nelle epilessie parziali.

Convulsioni non epilettiche

In altre sindromi neurologiche, oltre a quelle epilettiche, si possono presentare c.

In alcuni casi queste si verificano per la depressione di una popolazione neuronica, con relativa paralisi funzionale transitoria (asfissia, anossia, ischemia, disturbi metabolici); in altri esse sono causate da fattori tossici; in altri ancora da fattori psichici (isteria) (Gastaut e coll.).

Digitized by Google

Particolare importanza assumono le c. che si osservano in conseguenza di un'ischemia cerebrale generalizzata (*sincope convulsiva*), che spesso sono confuse, specie nei bambini, per crisi convulsive epilettiche. In questi casi la sintomatologia iniziale è quella di una comune sincope, ma poi si ha una c. tonica con opistotono, che talvolta è seguita da una o due, raramente da più, scosse cloniche generalizzate.

All'EEG, alle onde lente bisincrone generalizzate, caratteristiche della sincope, segue, al momento della crisi convulsiva, un appiattimento del tracciato, vero silenzio elettrico, con ripresa successiva delle onde lente, che poi scompaiono nel giro di 4-5 sec, mentre si ristabilisce lo stato di coscienza.

La *sincope convulsiva* può essere determinata da varie cause: il più frequentemente è di origine cardiaca (sindrome di Adams-Stokes; sindrome di Wolf-Parkinson-White; aritmie cardiache, etc.) o di origine riflessa, per meccanismi cardioinibitori o vasodepressori (sindromi del seno carotideo, etc.).

C. per disturbi metobolici si hanno per alterazioni del metabolismo glicidico, protidico, calcico e per alterazioni dell'equilibrio ionico (disionie). Nell'ipoglicemia possono osservarsi crisi convulsive toniche, con la sola corrispondenza all'EEG di onde lente da ipoglicemia. Nell'ipocalcemia, oltre alle crisi di tetania, si hanno, per compromissione cerebrale, *c. generalizzate* tipo *grande male* o *c. toniche unilateroli*. Nell'uremia possono aversi c. generalizzate e unilaterali, oppure clonie parcellari, o massive, spontanee o provocate dalla stimolazione luminosa intensa. C. possono presentarsi pure nella fenilchetonuria e nella galattosemia.

Convulsioni da cause tossiche. – Provocano c. i tossici che agiscono direttamente sul sistema nervoso come la stricnina, che determina grandi crisi toniche assiali o assorizomeliche, senza perdita di coscienza, per un'azione diretta sul midollo spinale.

C. tossiche di origine encefalica sono provocate da prodotti organoclorati, da composti organofosforati, dagli idrocarburi alogenati, dalle metaldeidi, dalla nicotina e dal cianuro di mercurio, che agirebbe indirettamente per un meccanismo anossico.

C. possono osservarsi anche in intossicazioni da alcol, da piombo, da arsenico (nell'80% dei casi), da ossido di carbonio e da gas illuminante.

C. tassinfettive si verificano in corso di varie malattie come la rabbia, il tetano e la malaria. Le contrazioni spastiche del tetano sono facilmente diagnosticabili e non si associano mai a perdita di coscienza.

Le contrazioni parossistiche della forma spastica della rabbia talvolta possono porre quesiti diagnostici differenziali con le crisi convulsive isteriche. La comparsa di c. nella malaria è segno prognostico sfavorevole.

Ricordiamo che c. generalizzate possono essere determinate da alcuni farmaci stimolanti, come il pentametilentetrazolo (Cardiazol®, Metrazol®) e la bemegride (Megimide®) usati a scopo sia diagnostico che terapeutico.

Crisi convulsive psichiche. – L'isteria convulsiva può simulare un'epilessia idiopatica o sintomatica.

Nella pratica clinica la prima distinzione da fare, in presenza di attacchi convulsivi, è appunto fra la natura organica e quella psicogena, ossia, nella maggioranza dei casi, fra accesso convulsivo epilettico e accesso isterico. Quest'ultimo segue in genere a un avvenimento emotivo, è spesso preceduto da sensazione di bolo (bolo isterico); manca il caratteristico grido iniziale, oppure le grida continuano durante l'accesso; difficilmente il soggetto cade violentemente e mai producendosi lesioni di qualche entità. Il colorito del volto non muta, le contrazioni muscolari sono completamente differenti da quelle descritte; difficilmente possono osservarsi una fase tonica e una fase clonica; spesso vengono assunti atteggiamenti significativi (di disperazione, di ripulsa, erotici, etc.) o posizioni insolite (arco di cerchio, crocifissione, etc.); non si verifica di regola morso di lingua (ma talora il paziente si morde le mani), non perdite di urine o di feci, non apnea prolungata, non abolizione della coscienza, non abolizione del riflesso pupillare alla luce, né del riflesso corneale, non alterazioni postconvulsive dei riflessi; l'accesso ha, di regola, lunga durata, ma il recupero, spesso, è straordinariamente rapido, né vi è amnesia postaccessuale. L'indagine elettroencefalografica fornisce ampie possibilità di diagnosi differenziale.

Convulsioni localizzate (convulsioni focali; epilessia jacksoniana)

S'iniziano senza grido, senza caduta, senza perdita di coscienza: in un determinato territorio muscolare si presentano scosse cloniche che aumentano poi d'intensità e si estendono ad altri territori omolaterali; talora segue un attacco convulsivo generalizzato con perdita di coscienza. L'identificazione del territorio che è stato sede iniziale della c. è di grande importanza per la diagnosi topografica della lesione cerebrale che ne è abitualmente causa. Quest'ultima è sempre un'alterazione focale, interessante la corteccia motoria, o, più raramente, sottocorticale: traumi cranici, cicatrici corticomeningee, tumori, alterazioni vascolari, processi infiammatori, etc. Oltre che per cause organiche, spesso nei bambini si osservano epilessie parziali pseudofocali, in quanto l'EEG dimostra il carattere intermittente, migrante o alternante dei vari foci.

Nel neonato si osservano c. tonicocloniche unilaterali (crisi emigeneralizzate): *hémigrand mal* di Gastaut o grande male emisomico. In questa forma tipica le c. sono lateralizzate o predominanti su un emisoma, talvolta con possibilità di spostarsi sull'emisoma controlaterale. In alcuni casi le c. sono toniche e colpiscono i muscoli assiali o un emisoma. Spesso la successiva evoluzione è in attacchi di *grande male*.

Per quanto riguarda la terapia delle c. si rimanda alla voce EPILESSIA e alle voci specifiche (v. IPERINSULINISMO E IPOINSULINISMO; TETANO; SATURNISMO; AVVELENAMENTI; etc.); v. anche sotto: *convulsioni nel bambino*.

Bibliografia

Bonduelle M., *Myoclonias*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 761.

Degen R., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1967, **92**, 204.

Dejerine J., *Séméiologie des affections du système nerveux*, 1926, Masson, Paris.

Denny-Brown D., *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement*, 1962, Oxford Univ. Press, London.

Fois A., Lecchini L., *Riv. Clin. Pediat.*, 1963, **72**, 182.

Gastaut H., in Gastaut H., Jasper *et al.*, *The Physiopathogenesis of the Epilepsies*, 1969, Thomas, Springfield, p. 147.

Gastaut H., *Epilepsia*, suppl. 10, S 14, S 21, 1969.

Gibbs F. A., Gibbs F. L., *Atlas of Electroencephalography*, II, Epilepsy, 1952, Addison-Wesley, Cambridge.

Himwich W. A., Himwich H. E., *Neurochemistry*, in Freedman, Kaplan, *Textbook of Psychiatry*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.

Marks J., *Le vitamine nella fisiologia e nella patologia*, 1968, Churchill, London.

Mellina S., Vizioli R., *Argomenti di neurofisiologia clinica*, in *Monografie Lavoro Neuropsichiat.*, 1968, n. 1.

Metrakos J. D., Metrakos K., *Neurology*, 1960, **10**, 228.

Metrakos J. D., Metrakos K., *Neurology*, 1961, **11**, 474.

Millichap J. G., Jones J. D., Etheridge J. E., *Neurology*, 1966, **16**, 569.

Digitized by Google

Pachioli R., Cavazzuti G. B., *Clinica, evolutività e terapia dell'epilessia nell'età scolare*, in *Atti III Congr. Naz. SIMIS*, 1969, Modena.
Sorel L., *Les manifestations épileptiques*, 1961, Naufelaerts, Louvain.

GIUSEPPE FRANCESCONI E ROMEO VIRGILI

CONVULSIONI NEL BAMBINO

Introduzione

Le c. nel bambino hanno una grande importanza, innanzi tutto per la frequenza con cui esse si verificano specialmente nei primi anni di vita, colpendo il 6-7% dei bambini, e altresì per la molteplicità di fattori che, singolarmente o con diverse associazioni, possono svolgere un ruolo nel determinismo delle c. dell'età infantile. Nell'attuale letteratura medica il termine c. si intreccia con diversi altri, quali crisi epilettiche, parossismi cerebrali, etc., tendenti a porre in risalto o la base neurofisiologica comune alle diverse manifestazioni convulsive o il loro inquadramento in una più vasta visione di ordine nosografico.

La bassa soglia convulsivante del S.N.C. nell'età neonatale e nell'arco della prima infanzia facilita la manifestazione clinica della crisi convulsiva in rapporto a cause cerebrali o a fattori extracerebrali che tuttavia svolgono un ruolo importante anche nelle età successive sia pure con un'incidenza notevolmente inferiore.

Il quesito essenziale che ogni medico si prospetta di fronte ad una manifestazione convulsiva del bambino è se si tratti di un sintomo che non avrà tendenza alla reiterazione, perché legato ad una situazione transitoria (quando opportunamente curata), o se si tratti dell'espressione di uno stato abnorme della funzionalità cerebrale che richiederà nel futuro un lungo e specifico trattamento. Questa valutazione è importante soprattutto ove si tenga conto della possibilità di danni cerebrali irreversibili determinati da crisi convulsive protratte: in tali casi può crearsi un circolo vizioso di eventi il cui risultato finale può consistere nello stabilirsi di una serie di *foci* epilettogeni come pure in un ritardo psicomotorio. Seguendo un criterio essenzialmente clinico, le c. del bambino si possono suddividere in due grandi gruppi: *a*) c. quali sintomi cerebrali di alterazioni generali dell'organismo; *b*) c. quali sintomi di affezioni cerebrali, tra cui: epilessia infantile (nelle sue forme funzionali e organiche) e altre malattie cerebrali.

Influenza della maturazione del S.N.C. sulla manifestazione clinica e bioelettrica delle convulsioni

Il cervello va incontro, dopo la nascita, ad un processo maturativo che raggiunge la sua completezza soltanto dopo la pubertà. Lo sviluppo del cervello, che quadruplica il proprio peso dall'età neonatale a quella adulta, comporta una progressiva proliferazione dei dendriti con conseguente aumento delle connessioni interneuronali. Accanto a questo processo si verificano, nel corso dell'età evolutiva, anche un aumento delle cellule gliali e una mielinizzazione delle fibre nervose. Questo substrato strutturale del sistema nervoso condiziona la manifestazione clinica dell'attacco convulsivo e spiega perché nel neonato e nel lattante non si verifichino attacchi generalizzati del tipo del grande male o delle assenze né forme classiche di tipo jacksoniano, ma invece attacchi parziali (emiconvulsioni) o del tipo degli spasmi in flessione o tonici o acinetici.

Gli studi più recenti sulla fisiopatologia delle crisi convulsive generalizzate hanno portato alla teoria che le crisi convulsive dipendono da una scarica dei neuroni della formazione reticolare mesodiencefalica che ha connessioni con la corteccia e con il midollo tramite le vie reticolospinali. Dalla formazione reticulare l'attività epilettica si propaga a tutte le strutture del S.N.C. inducendo la c. tonica generalizzata.

Per comprendere l'azione epilettogena di vari fattori va tenuto presente che per la normale attività dei neuroni è necessaria la conservazione allo stato di riposo dei potenziali d'azione per cui è richiesto un continuo apporto di energia: ogni fattore che turba questa funzione (alterazioni del ricambio energetico intracellulare, dell'ambiente extracellulare, deviazione delle normali funzioni sinaptiche, assenza dei meccanismi inibitori) svolge un'azione convulsivante. In tal senso agiscono l'ipossia, l'ipoglicemia, una carenza di enzimi o di catalizzatori e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico, che portano ad una ipereccitabilità per la depressione del potenziale di membrana. Altrettanto importante è l'equilibrio tra le sostanze mediatrici eccitatorie ed inibitorie, l'eccesso di stimoli sensoriali (epilessia riflessa, epilessia fotosensibile), l'assenza di normali fattori inibitori.

Le c. del neonato si caratterizzano per il loro carattere focale con frequente plurifocalità. L'asimmetria e l'asincronismo della scarica e la sua propagazione lenta e incompleta appaiono in rapporto con l'immaturità del S.N.C. Ne sono un esempio in clinica le cosiddette crisi erratiche del neonato e in particolare le crisi cosiddette a baionetta di tipo tonico o clonico, limitate a 1 o 2 estremità che corrispondono ad un *focus* anch'esso erratico e senza substrato anatomico.

Tra i 6 mesi e i 3 anni compare un quadro particolare di crisi cosiddette di spasmo in flessione o sindrome di West caratterizzate, dal punto di vista elettroencefalografico, da ipsaritmia (tracciato anarchico in cui si associano onde lente polimorfe a punte o a complessi punta-onda lenti). Dai 3 ai 10 anni prevalgono le crisi subcorticali, di cui, secondo la teoria classica, l'espressione più autentica è costituita dal piccolo male. Nel periodo prepuberale ha luogo un processo di riorganizzazione corticale durante il quale si può osservare una stabilizzazione topografica dei *foci*, o una migrazione dei *foci* che dalle derivazioni occipitali si spostano verso le zone temporali posteriore, media e anteriore. Nel corso dell'età fra i 9 e i 15 anni anche gli accessi psicomotori subiscono un'evoluzione essendo caratterizzati nei primi anni di vita da automatismi motori elementari (peribuccali, delle estremità) e da modificazioni affettive e vegetative.

Dal 4° anno di età, gli automatismi si arricchiscono fino ad evolvere verso l'età puberale in comportamenti ictali automatici e più coordinati e successivamente in comportamenti psichici ictali del tipo della depersonalizzazione e del pensiero coatto.

Nell'infanzia sono frequenti le crisi emiconvulsive non jacksoniane, che nel lattante sono frequenti anche su base metabolica (ipocalcemia) in assenza di lesioni cerebrali, e nel bambino di età superiore potrebbero instaurarsi (Gastaut) a seguito delle crisi stesse attraverso il meccanismo di edema dell'emisfero cerebrale colpito con ernia dell'ippocampo, compressione vascolare e ischemia con sequele a distanza di tipo motorio ed epilettico.

Le convulsioni nel neonato

Riportiamo nella tab. I i principali fattori etiologici delle c. del neonato, in larga parte estensibili anche al lattante e al bambino.

L'etiologia delle c. neonatali comprende in primo luogo gli *accidenti vascolari cerebrali*. Questi si distinguono, secondo la recente classificazione di Towbin, in emorragie subdurali, emorragie del tronco e del midollo, emorragie intraventricolari da infarcimento venoso periventricolare; emorragie subaracnoidee da infarcimento venoso corticale nel bambino a termine.

Le *c. di tipo ipossico* riconoscono la loro causa in una sofferenza cerebrale; il difettoso apporto di ossigeno comporta infatti un aumento dell'eccitabilità neuronale e può provocare alterazioni della cellula nervosa e dei capillari che danno luogo a piccole emorragie con conseguente degenerazione cellulare. L'ipossia viene determinata da numerose cause fetali o fetomaterne o neonatali. Tra le prime vanno ricordate le alterazioni o malformazioni sia del S.N.C. che di altri organi quali l'apparato respiratorio, quello circolatorio, etc. Vanno inoltre presi in considerazione le alterazioni o malformazioni del cordone ombeli-

Digitized by Google

TAB. I. ETIOLOGIA DELLE CONVULSIONI NEL NEONATO

Affezioni encefaliche (non infettive)		emorragia intracranica
		traumi encefalici diretti (parto, forcipe, etc.)
		malformazioni encefaliche (idrocefalia, microcefalia, poroencefalia, agenesia del corpo calloso, anomalia della corteccia)
		disturbi circolatori (trombosi del seno venoso)
		encefalopatia bilirubinica
		ipsaritmia o accessi motori minori
Anossia		cause fetali e maternofetali
		pneumopatie neonatali
		cardiopatie congenite gravi
		anemie neonatali
		intossicazioni
Tetania neonatale		ipocalcemia
		ipoparatiroidismo
		ipomagnesiemia
Ipoglicemia	permanente	glicogenosi tipo I e II
		galattosemia
		intolleranza al fruttoso
		tumore isole di Langerhans
		ipoglicemia leucinosensibile
		fetopatia pseudodiabetica di Hansen e Redin
		sindrome adrenogenitale
		difetto della sintesi del glicoso
		ipoglicemia con chetosi
	transitoria	figlio di madre diabetica
		figlio di madre affetta da morbo di Cushing
		eritroblastosi (iperinsulinismo reattivo)
		nati di basso peso
		infezioni gravi
		associata a sindrome da freddo
Deficit vitaminici		carenza di Vit. B_1
		carenza di Vit. B_6
		piridossino-dipendenza
Turbe metaboliche con aminoaciduria		fenilchetonuria
		malattia dello sciroppo d'acero (leucinosi)
		aciduria arginosuccinica
		malattia di Hartnup
Infezioni		meningoencefaliti
		tetano
		toxoplasmosi
		istoplasmosi
		malattia citomegalica
Cause tossiche		morfina
		CO

cale, le gravi malattie materne, le gestosi, l'anestesia alla madre durante il parto, gli ipnotici, la morfina. Tra le cause più gravi di ipossia vanno menzionate le pneumopatie gravi: la malattia da membrane ialine, il pneumotorace, la pneumopatia da aspirazione massiva di mucosità e meconio durante il parto o da aspirazione di latte specie nel prematuro. C. ipossiche gravi possono essere causate da alcune gravi cardiopatie congenite: atresia dell'aorta e della polmonare, trasposizione dei grossi vasi, impianto anomalo delle vene polmonari. Anche le anemie neonatali possono determinare uno stato di shock e conseguente ipossia cerebrale: ricordiamo le massive trasfusioni feto-materne e fetofetali, la rottura del cordone ombelicale, le anemie emolitiche gravi.

Le *c. metaboliche* costituiscono il capitolo più attuale. In età neonatale l'*ipocalcemia* è dovuta a diverse cause; è più frequente nei nati da gravidanza complicata da tossiemia, da alterazioni placentari, da parti distocici. Eccezionalmente si può verificare nell'aplasia paratiroidea, negli stati postacidotici, nella disidratazione ipernatriemica, in caso di exsanguinotrasfusione se il sangue trasfuso non è stato convenientemente ricalcificato. L'ipocalcemia può essere dovuta a ipoparatiroidismo fisiologico, particolarmente frequente nei figli di madri che in gravidanza abbiano presentato un iperparatiroidismo o un'ipercalcemia di altra natura. Tra le *c. normocalcemiche* le più importanti sono quelle legate all'ipomagnesiemia.

Particolare interesse rivestono le c. da *ipoglicemia*, che va distinta in due gruppi a seconda che sia persistente o transitoria. Appartengono al primo gruppo le ipoglicemie da difetti ereditari del metabolismo (galattosemia, intolleranza al fruttoso, glicogenosi, malattia dello sciroppo d'acero), l'ipoglicemia da adenoma delle cellule β del pancreas, l'ipoglicemia familiare neonatale, la sindrome di Backwith. L'ipoglicemia transitoria può essere la conseguenza di situazioni patologiche che si manifestano nelle prime ore di vita e che possono interessare diversi organi e sistemi come l'emorragia surrenalica, le lesioni a carico del S.N.C., la sindrome da freddo, la sindrome respiratoria idiopatica. Altre volte un'ipoglicemia transitoria può essere la risultante di ben definite condizioni patologiche protrattesi durante la vita intrauterina come il diabete materno in gravidanza e la malattia emolitica del neonato (v.) oppure può essere la semplice espressione di un abnorme adattamento del metabolismo glicidico del neonato e allora viene definita come ipoglicemia sintomatica primitiva.

La *carenza di Vit. B_1* determina nel neonato affetto da beri-beri congenito c. e manifestazioni circolatorie. Per quanto concerne la *Vit. B_6* si distinguono due quadri e precisamente: la carenza di Vit. B_6 da difetto di apporto in lattanti alimentati con latti carenti di tale vitamina e la sindrome da piridossinodipendenza causata da un'alterazione metabolica che si basa fondamentalmente su di una turba nell'utilizzazione del piridossalfosfato.

Tra le cause metaboliche di c. nel neonato vanno ricordate quelle dovute a turbe del metabolismo degli aminoacidi: la fenilchetonuria, che può rivelarsi, anche se molto raramente, in età neonatale con vomito, irritabilità e c.; oppure altre malattie del metabolismo degli aminoacidi, quali la malattia dello sciroppo d'acero (leucinosi), alcune malattie del ciclo dell'urea, quali l'aciduria arginosuccinica o la citrullinemia o altre aminoacidopatie quali l'iperlisinemia o la malattia di Hartnup.

Numerose sono le *infezioni* che possono dar luogo a c.: meningoencefaliti ad etiologia multipla di origine batterica: *Escherichia coli*, listeriosi, *Pseudomonas*, pneumococco, stafilococco e altri germi grampositivi. Tra i virus vanno ricordati l'*Herpes simplex*, il *Coxsackie B*, l'agente della malattia da inclusioni citomegaliche. Sono altresì da menzionare le forme gravi di istoplasmosi e la toxoplasmosi congenita. Attualmente va scomparendo il tetano del neonato caratterizzato dal trisma e dalle crisi toniche generalizzate.

Tra le *intossicazioni* va tenuta presente quella da morfina che si manifesta qualora la madre ne abbia assunto una dose in prossimità del parto; essa provoca nel neo-

Digitized by Google

nato stato di iperattività, contratture spastiche della muscolatura, bulimia.

L'EEG è di notevole importanza nelle c. neonatali sia in periodo critico che in periodo intercritico. Malgrado l'eterogeneità dei reperti dell'EEG in età neonatale, ad alcuni tipi di anomalie che si rinvengono in periodo intercritico si è riconosciuto un carattere di particolare gravità: precisamente ai tracciati parossistici o estremamente appiattiti.

Un tracciato alterato comporta una prognosi seria, ma va ricordato che non sempre le alterazioni dell'EEG sono evidenti; va anzi menzionata l'autorevole affermazione di Monod e coll. che nei casi più gravi di stato di male si possono verificare crisi senza espressione clinica, per l'incapacità della corteccia di costruire o propagare una scarica elettrica.

Oltre all'EEG, tra le principali indagini di laboratorio ricordiamo: la rachicentesi, la determinazione del Ca, del Mg, del glicoso, dosaggio della fenilalanina nel sangue, possibilmente la determinazione cromatografica delle aminoacidurie e il test al cianuro e nitroprussiato per la omocistinuria, le ricerche per la toxoplasmosi, per la malattia da inclusioni citomegaliche, etc.

Comunque, non è sempre facile giungere ad una diagnosi etiologica precisa. Ad es., è spesso difficile precisare se l'affezione cerebrale sia primitiva o secondaria a una cardiopatia congenita e specialmente ad una sindrome respiratoria, come pure è arduo sul piano clinico distinguere se le lesioni nervose in causa siano di tipo ipossico, vasomotorio o emorragico. Anche la rachicentesi non è in grado di dimostrare un'emorragia a meno che non sia abbondante, emorragia che è la principale seppure non la sola responsabile delle c. L'etiopatogenesi di una crisi convulsiva in un soggetto con ittero da malattia emolitica del neonato è di facile riconoscimento dimostrando l'insorgenza della encefalopatia bilirubinica che a priori si poteva sospettare; così pure l'etiologia delle crisi convulsive che compaiono a seguito di fetopatie infettive, malattia da inclusioni citomegaliche, toxoplasmosi, embriopatia rubeolica risulta oggi più agevolmente diagnosticabile in quanto ci si può avvalere di adeguati test di laboratorio oppure è facile che l'episodio critico insorga in soggetti che presentano numerosi segni della fetopatia.

Le convulsioni nel bambino

Possono essere sistematizzate come è indicato nella tab. II. Saranno trattate per esteso solo le c. che presentano caratteristiche semeiologiche e patogenetiche peculiari.

TAB. II. CONVULSIONI NEL BAMBINO

Convulsioni non epilettiche

- Convulsioni febbrili o iperpiretiche
- Convulsioni metaboliche
- Convulsioni da danno cerebrale neonatale
- Convulsioni da traumi
- Convulsioni da emopatie
- Convulsioni da avvelenamenti
- Convulsioni da meningoencefalite ed encefalite
- Convulsioni da crampi affettivi respiratori
- Convulsioni da narcolessia

Convulsioni epilettiche

- Piccolo male o assenza
- Il grande male
- Attacchi psicomotori
- Sindrome di West
- Sindrome di Lennox
- Emiconvulsione. Emiplegia
- Stato di male
- Convulsioni epilettiche secondarie

Convulsioni non epilettiche

La sistematica delle c. sulla scorta del quadro clinico è molto problematica. Di fronte ad un accesso convulsivo più o meno conclamato non è possibile trarre conclusioni circa la sua natura in quanto sintomi clinici del tutto simili possono derivare da cause completamente diverse. Da un punto di vista pratico risulta utile la classificazione delle c. non epilettiche del bambino proposta da Bamberger e Matthes:

Convulsioni occasionali	*Altre convulsioni non epilettiche*
Meningoencefalite	Crampi affettivi respiratori
Encefalite	Attacchi sincopali
Convulsioni febbrili	Attacchi isterici
Convulsioni da danno cerebrale neonatale	Narcolessia
Convulsioni metaboliche	
Trauma	
Emopatie	
Avvelenamenti	

Le c. occasionali, molto frequenti nell'infanzia, sono rappresentate da attacchi che insorgono nel corso di una malattia di base acuta o subacuta o da turba metabolica e che scompaiono con la guarigione della malattia primaria, qualora questa non determini esiti a loro volta capaci di indurre una sintomatologia convulsiva.

1. *Convulsioni febbrili.* – Tra le c. occasionali le più frequenti nel bambino sono quelle cosiddette febbrili (o meglio iperpiretiche) che comprendono 1/3-1/2 di tutte le c. infantili. Si tratta di accessi che compaiono nel corso di malattie febbrili (escluse le affezioni del S.N.C.) in rapporto all'ascesa della febbre. Sono per lo più affezioni delle alte vie respiratorie, più raramente gastroenteriti, pneumopatie, reazioni febbrili da vaccinazione. La patogenesi degli attacchi, che non vanno considerati nell'ambito dell'epilessia, è ancora oscura. Secondo le più recenti teorie la manifestazione viene attribuita all'edema cerebrale che si instaura per l'aumento della permeabilità vasale condizionato dall'aumentata secrezione di ACTH provocata dal processo infettivo. Altri fattori etiopatogenetici che entrano in discussione sono: l'ipersensibilità del S.N.C. del bambino ad un'aggressione di ordine fisico e cioè all'elevazione brusca della temperatura; il fattore genetico per la frequenza con cui si osservano c. sia febbrili che epilettiche in gruppi familiari, l'aumento del metabolismo basale e della richiesta di ossigeno determinato dalla febbre con conseguente ipossia a livello cerebrale.

A tal proposito va ricordato che un aumento di media entità della temperatura provoca l'aumento del 7% del metabolismo basale e che la percentuale di circolazione cerebrale è tanto maggiore quanto minore è l'età, rappresentando il 15% nell'adulto contro il 65% nel bambino di 3 anni. Di conseguenza se nel corso dell'elevazione termica all'aumento del metabolismo basale non corrisponde un aumento della circolazione cerebrale si crea uno stato di ipossia che potrà causare la c. in un bambino con bassa soglia convulsiva.

Altri fattori chiamati in causa sono le turbe metaboliche latenti scatenate dalla febbre o dalla malattia di fondo (ipocalcemia, ipoglicemia, anossiemia, disidratazione e ipernatriemia). Un'altra possibilità patogenetica avanzata è che si tratti di un'encefalite minima, teoria sostenuta dal reperto di iperglicorrachia e iperalbuminorrachia riscontrato in diversi casi, reperto che peraltro potrebbe essere messo in rapporto con un aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica durante la c.

Digitized by Google

Anche un difetto immunologico è stato chiamato in causa, in particolare concernente le IgA e le IgM; secondo tale ipotesi si potrebbe verificare in questi casi un'aggressione cerebrale direttamente determinata dal virus che causa la malattia.

Dal punto di vista sintomatologico le c. febbrili non si differenziano da un attacco di grande male, raramente assumono carattere focale. La durata media è dai 5 ai 15 min; l'età colpita è dai 6 mesi ai 4 anni. La prognosi è benigna, ma va tenuto presente che in ca. il 15% dei bambini compare successivamente un'epilessia e il 6% ca. presenta alterazioni elettroencefalografiche di tipo comiziale. Se a questi si aggiungono i bambini con difetti dell'intelligenza e alterazioni neurologiche in cui la febbre scatena l'attacco, ne deriva che ca. 1/3 dei bambini affetti da c. cosiddette febbrili presenta una turba del S.N.C. L'evoluzione in epilessia può essere prospettata in base ai seguenti criteri: *a*) se le c. febbrili compaiono nel 1° anno di età; *b*) se gli accessi hanno una durata superiore a 1 h; *c*) se le c. recidivano nel corso di una stessa malattia; *d*) se gli accessi hanno carattere focale; *e*) se il peso alla nascita supera i 4000 g; *f*) se l'anamnesi indica l'eventualità di un possibile danno cerebrale pre- peri- o postnatale; *g*) se una condizione di ritardo mentale è stata riconosciuta prima del primo attacco.

La prognosi è ugualmente più grave qualora le c. persistano al di là del 4° anno (o insorgano dopo), qualora si manifestino anche in assenza di iperpiressia, oppure si osservino sequele neurologiche postconvulsive o sonnolenza postcritica o infine si tratti di bambini con tare familiari epilettiche (o di c. febbrili).

Per ammettere comunque che le c. iperpiretiche siano veramente riferibili alla febbre occorre ritenere che i bambini in cui esse compaiono abbiano una particolare per quanto passeggera tendenza a convulsivare. Tra i fattori patogenetici è stata invocata anche una deficienza transitoria di Vit. B_6, tenendo conto che nel corso della febbre si ha un'aumentata richiesta di tale vitamina come del resto avviene in altre condizioni (ad es., gravidanza).

La necessità di iniziare il trattamento di una forma sintomatologica, che sul piano clinico è considerata al di fuori dell'epilessia, viene dettata dalle recenti acquisizioni sui danni che la c. di per sé può comportare.

2. *Convulsioni metaboliche.*

a) *Diselettrolitemie.* – Le c. costituiscono una frequente e ben nota complicanza di turbe elettrolitiche. La concentrazione sierica del Ca, del Na e del Mg risulta strettamente correlata con la soglia convulsiva sia in clinica che nelle indagini sperimentali.

La deplezione di questi elettroliti provoca una turba dell'equilibrio dei cationi extra- e intracellulari, equilibrio essenziale per mantenere la stabilità neuronale. Ciò può causare un attacco convulsivo anche in soggetti non epilettici.

Lo squilibrio elettrolitico non ha origine, generalmente, da una lesione a livello del S.N.C., ma vi possono essere coinvolti anche meccanismi centrali di regolazione di cui si ammette l'esistenza sulla scorta delle turbe elettrolitiche conseguenti a stati patologici cerebrali specie per quanto riguarda il sodio.

Anche alterazioni endocrine agiscono attraverso modificazioni elettrolitiche. Il DOCA, l'ipofisectomia e la surrenalectomia determinano sperimentalmente modificazioni nella concentrazione e nell'equilibrio degli elettroliti a livello plasmatico e cerebrale, mentre il cortisone e i corticosteroidi ad esso correlati alterano l'eccitabilità cerebrale senza influenzare il ricambio elettrolitico.

1) *Iponatriemia.* – Sperimentalmente si è dimostrato come l'ipoelettrolitemia e l'intossicazione da acqua provocate dall'iniezione intraperitoneale di una soluzione glicosata al 5,5% provochino una riduzione della soglia delle c. evocate dall'elettroshock, dal chemoshock e dalla febbre.

In clinica l'iponatriemia e le turbe dell'equilibrio degli elettroliti cerebrali si possono verificare nelle seguenti condizioni:

a) deplezione di sodio a seguito di diarrea o di protratta iperpiressia con sudorazione profusa;

b) difetto di apporto di Na da dieta inadeguata o per introduzione parenterale di liquidi ipotonici;

c) intossicazione da acqua per eccesso di introduzione *per os*, a causa della sete, o per clisma;

d) riduzione del sodio extracellulare determinata da processi infettivi acuti extra- o intracerebrali e dalla somministrazione di morfina o di etere.

Nelle meningiti batteriche e nelle encefaliti la riduzione del sodio extracellulare è la diretta conseguenza della stimolazione del nucleo sopraottico dell'ipotalamo o di un eccesso di liberazione di ormoni antidiuretici.

2) *Ipernatriemia.* – Nelle c. da ipernatriemia in genere si instaurano lesioni a livello dei lobi frontali e dell'ipotalamo. I segni clinici più importanti sono rappresentati da ipereccitabilità agli stimoli malgrado lo stato di sopore, tremori, iperreflessia tendinea, rigidità nucale e talora c. L'ipernatriemia sistemica può trarre origine da:

a) diarrea con disidratazione e ipernatriemia;

b) difetto di ingestione di acqua o eccesso di introduzione di sali;

c) introduzione di latte in polvere ad eccessiva concentrazione (diuresi osmotica: ad es., «febbre da latte secco» del lattante di Debré e Lelong);

d) insufficienza renale.

Nel lattante con disidratazione ipertonica possono insorgere c. da igroma subdurale e da emorragie subdurali provocate dalla rottura di vene che decorrono tra il seno sagittale superiore e le vene cerebrali superficiali, rotture dovute alla diminuzione della pressione liquorale. Frequentemente si associa, come concausa della c., anche un'ipocalcemia con alterazione della membrana neurocellulare, come si ritiene avvenga nello stato postacidotico della diarrea infantile (sindrome di Rappaport).

3) *Ipocalcemia.* – Per la permeabilità selettiva delle membrane cellulari al Na e K si richiede una concentrazione ematica di Ca ionizzato nella norma, per cui l'ipocalcemia provoca un'alterazione della stabilità della membrana cellulare e segni di ipereccitabilità neuromuscolare.

C. da riduzione del calcio ionizzato possono insorgere nelle seguenti condizioni: tetania neonatale, ipoparatiroidismo idiopatico o chirurgico, pseudoipoparatiroidismo, rachitismo, steatorrea, nel corso della disidratazione ipertonica e nell'insufficienza renale cronica.

4) *Deplezione di magnesio.* – C. da deplezione di Mg si possono riscontrare nella malnutrizione, nel corso di gravi forme di diarrea e vomito, nell'insufficienza renale, nell'iperparatiroidismo, nell'ipertiroidismo, nell'insufficienza epatica, nella pancreatite acuta e nell'intossicazione da Vit. D. Il meccanismo etiopatogenetico rimane oscuro essendo il magnesio un elettrolita intracellulare con notevoli variazioni di livello sierico.

b) *Turbe del metabolismo degli aminoacidi.* – Nel corso di certe aminoacidopatie primitive si può verificare un aumento di alcuni aminoacidi nel siero e alcune di queste affezioni decorrono con c. (v. AMINOACIDURIE).

La fenilchetonuria (v.) e la malattia da sciroppo d'acero (v. SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO) costituiscono le condizioni che più frequentemente si associano a c.

Digitized by Google

In entrambe queste affezioni una dieta povera degli aminoacidi in causa può ridurre sia la frequenza delle c. che l'instaurarsi di un difetto mentale o di altre turbe neurologiche.

Anche l'iperlisinemia, l'ornitinemia, la carnosinuria, l'iperbetalaninemia e l'iperprolinemia tipo I e II e, tra le aminoacidurie renali, la sindrome da malassorbimento di metionina (malattia di Oasthouse) e la prolinuria grave (sindrome di Joseph) possono associarsi a c. Il meccanismo etiopatogenetico delle c. nel corso di aminoacidopatie primitive è oggetto di studio.

c) *Ipoglicemia.* – L'ipoglicemia determina una diminuzione della concentrazione di glicoso, lattato e piruvato nel cervello.

I sintomi dell'ipoglicemia sono molteplici; spesso si osserva una progressione della disfunzione che interessa primitivamente le funzioni cerebrali più elevate e si estende successivamente ai centri inferiori. I sintomi mentali e le turbe di interesse psichiatrico includono ansietà, tensione, irritabilità, fatica, confusione mentale, manifestazioni emotive incontrollate, difficoltà nell'ideazione, allucinazioni visive, aggressività. I sintomi neurologici includono vertigini, atassia, sindromi extrapiramidali, diplopia, sudorazione, arrossamento, midriasi, tremori. Possono seguire coma, c., stato epilettico sino all'*exitus*. L'accesso convulsivo può somigliare ad una variante di piccolo male con scariche di complessi punta-onda all'EEG, o decorrere con il quadro di grande male o di epilessia parziale.

I criteri validi per la diagnosi differenziale di c. ipoglicemiche sono i seguenti: c. in corso di un'ipoglicemia spontanea o indotta da digiuno, assenza di c. in assenza di ipoglicemia e scomparsa delle c. a seguito della somministrazione di glicoso.

I tentativi di elaborare classificazioni delle ipoglicemie nel bambino sono numerosi, ponendosi talora l'accento sulla distinzione tra le forme normoinsulinemiche, iperinsulinemiche e forme di incerta classificazione; separandosi altre volte le forme idiopatiche, cioè ad etiologia ignota in senso stretto, da quelle in cui una causa può essere individuata; alla conoscenza di quest'ultima però non corrisponde sempre un'esatta visione del meccanismo attraverso il quale l'ipoglicemia si determina.

Indubbiamente le forme normoinsulinemiche sembrano rappresentare il gruppo maggiore delle ipoglicemie. In questo gruppo rientra anche la maggior parte delle ipoglicemie del neonato se si escludono l'ipoglicemia della malattia emolitica del neonato da fattore Rh o quella del nato da madre diabetica o i rari casi di tumori pancreatici secernenti insulina.

Non è questa la sede per trattare l'ipoglicemia nella fase iniziale del diabete mellito infantile e quella che può verificarsi nel corso del trattamento insulinico.

I sedativi elevano la soglia nei confronti delle c. ipoglicemiche e possono indurre un aumento della glicemia, come si è osservato a seguito della somministrazione di fenobarbital e di difenilidantoina.

Il problema degli effetti dell'ipoglicemia sul S.N.C. presenta ancora lati oscuri per l'assenza di correlazione tra la gravità dell'ipoglicemia e il deterioramento mentale, come pure tra i livelli di glicemia e l'insorgenza di c., e per la preesistenza di turbe neurologiche in alcuni casi di ipoglicemia e c. Nelle forme *idiopatiche* diversi dati stanno a favore dell'ipotesi che una lesione neurologica possa aver determinato l'ipoglicemia o rappresentare la causa sia dell'ipoglicemia che delle c.; la lesione può essere pre- o postnatale.

Va infine ricordata, tra le turbe del metabolismo dei carboidrati che nel loro quadro clinico possono presentare c., l'iperlattacidemia idiopatica descritta da Hartmann e coll., in cui tra gli altri sintomi sono presenti ritardo mentale, c., ipotonia, obesità e periodi di obnubilamento del sensorio.

Anche le sfingolipidosi, mucopolisaccaridosi e altre tesaurismosi possono presentare una sintomatologia convulsiva.

Nella malattia di Tay Sachs, le manifestazioni convulsive, di tipo generalizzato o focale, compaiono generalmente quando il quadro clinico, iniziatosi tra i 4 e i 10 mesi di vita, è già definito e conclamato; frequenti sono le mioclonie emilaterali.

Nella gangliosidosi generalizzata (GM1 tipo 1 o malattia di Landing e GM1 tipo 2 o forma giovanile della GM1 ad evoluzione protratta) le c. compaiono in genere solo nel periodo terminale.

Nella malattia di Jansky Bielschowsky le crisi convulsive si osservano generalmente all'inizio della sintomatologia e risultano poco sensibili ai trattamenti anticomiziali, mentre nella forma giovanile di Spielmeyer-Vogt l'inizio del secondo dei cinque stadi di evoluzione descritti da Sjögren è caratterizzato proprio da manifestazioni convulsive generalmente del tipo grande male.

Tra le sfingolipidosi vanno altresì ricordate le sfingomielinosi comprese sotto la dizione di sindrome di Niemann-Pick, definite in quattro gruppi clinici da Crocker in base a criteri clinici, anatomici e biochimici. Manifestazioni convulsive possono apparire nel decorso del «tipo cerebrale infantile» (Crocker tipo A), anche se non rappresentano certamente un aspetto tra i più salienti del quadro, nel quale l'impegno nervoso si manifesta nel corso del 2° semestre di vita, raramente dopo l'anno. Qualche maggiore interesse è da dedicare agli episodi convulsivi nel «tipo C di Crocker» o varietà infantile con partecipazione nervosa ritardata, in cui l'impegno nervoso si manifesta nella seconda infanzia con la comparsa tra l'altro (apatia, diminuzione del rendimento intellettivo, paralisi spastica, sindrome cerebellare) di frequenti episodi convulsivi che eccezionalmente possono contrassegnare l'inizio di tale impegno neurologico.

Nella forma acuta della malattia di Gaucher sono segnalati nel lattante diversi tipi di crisi parossistiche (Juif e coll.), da crisi tetaniformi generalmente provocate da rumori o stimoli luminosi intensi a manifestazioni convulsive presenti nel 10-15% dei casi.

La leucodistrofia metacromatica (sulfatidosi, difetto di arilsulfatasi A) è caratterizzata da diffusa demielinizzazione e accumulo di granuli metacromatici nelle cellule nervose, specie nei gangli della base, nel bulbo e nel midollo spinale, come pure nelle cellule del fegato e dei tubuli renali. La malattia s'inizia al 2° anno di vita con andatura rigida e anormalità dei movimenti oculari. Successivamente compaiono disturbi del linguaggio, c., spasticità, tremori, movimenti atetosici e deterioramento mentale.

Anche nella malattia di Krabbe (leucodistrofia a cellule globoidi), legata ad un deficit di galattocerebrosidasi, crisi convulsive possono comparire nello stato iniziale, cioè generalmente entro i 4-7 mesi di vita o prima, e divengono frequenti nella fase di malattia conclamata quando si rilevano su di uno sfondo di ipertonia progressivamente diffusa accessi parossistici tetaniformi spontanei o provocati, crisi convulsive, mioclonie soprattutto degli arti inferiori, puntate febbrili susseguentisi ed episodi di vomito perduranti che non trovano apparentemente esplicazione.

Nelle mucopolisaccaridosi sistemiche crisi epilettiche sono state osservate raramente.

Digitized by Google

Convulsioni epilettiche in senso stretto

Le manifestazioni dell'epilessia infantile sono molteplici e dipendenti dall'età, in quanto esistono attacchi che sono specifici di determinate età. Le forme cliniche includono una serie di quadri la cui classificazione è complessa e oggetto di continua revisione su scala internazionale; ovviamente essa non riveste significato soltanto teorico in quanto per una terapia mirata è necessario l'inquadramento clinicofenomenologico ed elettroencefalografico. Rinviamo, per un approfondimento al riguardo, alla voce EPILESSIA.

Le c. epilettiche hanno caratteristiche semeiologiche che ne permettono il raggruppamento in diverse sindromi, le più importanti delle quali sono le seguenti.

1. *Il piccolo male a assenza.* – Compare prevalentemente in età pediatrica, sotto forma di un breve arresto della coscienza e movimenti ritmici di ammiccamento degli occhi, della durata di pochi secondi, che si ripetono per dozzine o centinaia di volte nella giornata. Tale quadro in passato è stato denominato anche picnolessia, termine che ha goduto di poco favore perché non serve a comprendere il carattere dell'accesso, mentre quello di assenza («eclisse intellettuale» secondo la felice definizione di Calmail) dà immediatamente l'impressione del tipo di attacco.

In questa sindrome il sintomo della perdita della coscienza si presenterebbe allo stato puro.

Le assenze possono però non essere così «pure» e accompagnarsi a clonie bilaterali e simmetriche o unilaterali (emiassenze). Le clonie più frequenti sono quelle palpebrali seguite da quelle a carico delle estremità. Più rare le clonie del tronco (scosse retropulsive) che vanno differenziate dalle crisi amiotoniche, toniche dei flessori, etc., e ancora meno frequenti le assenze associate alla deviazione del capo e degli occhi (crisi aversive).

Si verifica talora la loro associazione ad automatismi elementari (masticatori, gestuali) che possono essere differenziati dalle crisi temporali solo mediante il reperto elettroencefalografico.

Le assenze si manifestano nel bambino a partire dal 2°-4° anno di vita con la frequenza massima tra il 6° e l'8° anno per poi diminuire intorno al 13° anno. Non raramente le assenze si associano più tardivamente, tra il 9° e l'11° anno, a crisi di grande male.

2. *Il grande male.* – Nella forma clinica di convulsioni generalizzate, decorre con le medesime caratteristiche in ogni età. Si calcola che il 28% dei bambini epilettici presenti episodi critici tipo grande male, il 36% accessi di grande male più altre manifestazioni minori; il 64% quindi dei bambini epilettici presenta convulsioni generalizzate. La crisi è caratterizzata da perdita di coscienza, apnea, caduta, stadio tonicoclonico con morsicatura della lingua, perdita di urine, sonno. La durata è variabile da pochi secondi a minuti. La frequenza degli accessi è in genere bassa all'inizio della malattia e aumenta in seguito.

Il sintomo caratteristico delle crisi di grande male è costituito dalle alterazioni del tono muscolare, sotto forma di:

a) crisi con perdita del tono muscolare, cosiddette crisi atoniche o acinetiche; le crisi acinetiche compaiono soprattutto nel lattante, frequentemente associate all'una o all'altra delle forme cliniche ora dette; la manifestazione più evidente è costituita dalla caduta a terra e va differenziata dalle forme non pure di assenza e dalle crisi di ipertono dei muscoli flessori degli arti inferiori; le crisi atoniche sono di breve durata ma nel lattante possono durare qualche ora;

b) crisi di ipertono dette anche crisi toniche; sono frequenti nel bambino della prima infanzia ed interessano specialmente la muscolatura del rachide e delle estremità e i masseteri; la contrattura dei muscoli respiratori provoca apnea con ipossia ma per fortuna la durata delle crisi è brevissima, di 20-30 sec. Gli attacchi sono per lo più generalizzati e solo occasionalmente emilateralizzati;

c) crisi cloniche: costituiscono le classiche crisi definite come c. o epilessia; consistono in scosse brusche in flessione ed estensione di tutto il soma; nel lattante si manifestano come tali con perdita di coscienza, mentre nel bambino di età superiore si associano con la crisi tonica dando luogo al classico quadro di grande male seguito da coma più o meno prolungato; fenomeni concomitanti ma non obbligatori sono la cianosi, la morsicatura della lingua e la perdita del controllo degli sfinteri; occasionalmente le crisi cloniche si presentano in forma fugace e rapida interessando piccoli gruppi muscolari (crisi miocloniche) associate alle assenze (mioclonie palpebrali) o isolate come negli accessi di epilessia mioclonica che presentano all'EEG scariche di complessi punta-onda sincroni e simmetrici a comparsa ciclica; nel bambino piccolo la c. presenta fondamentalmente i fenomeni descritti: perdita di coscienza, alterazione del tono e manifestazioni motorie elementari.

Molto spesso nei bambini più grandi si manifestano anche crisi di tipo sensitivo-motorio, di alterazioni del comportamento, etc., per la cui comprensione sono necessari criteri clinico-elettroencefalografici, e che vengono denominate crisi parziali: si originano non da scariche neuronali generalizzate centroencefaliche, ma da un gruppo di neuroni la cui disfunzione dà luogo a tracciati asimmetrici e a manifestazioni cliniche peculiari. Le crisi parziali si distinguono in crisi elementari o in crisi complesse.

1) *Crisi parziali elementari.* – Si originano da un punto della corteccia dalla quale si diffondono posteriormente. Le più note sono le crisi jacksoniane che s'iniziano senza perdita di coscienza con clonie facciali o della mano e che si estendono al resto dell'emisoma e possono generalizzarsi con perdita della coscienza. La loro origine è prerolandica. Meno note sono le crisi elementari di rotazione completa del capo e degli occhi, differenziabili dalle assenze con fenomeni aversivi solo sulla scorta del quadro elettroencefalografico. Se la scarica parte da altre zone della corteccia possono comparire crisi sensitive o sensoriali che quasi sempre si manifestano come un'aura che precede le crisi motorie o come allucinazioni ottiche o acustiche, rare nel bambino.

2) *Crisi parziali complesse.*

α) Automatismi psicomotori da lesioni rinoencefaliche o di formazioni profonde del lobo temporale: sono automatismi masticatori, aversivi e gestuali accompagnati o no da assenze e seguiti da alterazioni della coscienza;

β) alterazioni psichiche del tipo *déjà vu et déjà vécu.* La stereoelettroencefalografia ha permesso di distinguere: epilessie temporali corticali di tipo psicomotorio, che traggono origine dal lobo temporale con proiezioni rinoencefaliche presentanti una sintomatologia clinica caratterizzata da crisi di allucinazioni uditive semplici e complesse, vertigini parossistiche e alterazioni afasiche parossistiche oppure alterazioni emotive e crisi dolorose epigastriche;

γ) epilessia rinoencefalica primaria, che si manifesta con parossismi olfattivi, viscerali cardiovascolari, respiratori (apnea) associati ad automatismi, alterazioni mimiche e verbali.

3) *Crisi vegetative.* – Le crisi temporali e rinoencefaliche possono decorrere, come si è accennato, con alterazioni vegetative parossistiche, anche se sul piano clinico non è facile dimostrare l'origine centrale di tali crisi, che decorrono con le seguenti caratteristiche cliniche:

a) dolori addominali parossistici con o senza nausea;

b) anamnesi familiare di crisi con c. o cefalea;

c) associazione delle crisi addominali con altre crisi parossistiche: cefalea, febbre e sincope;

Digitized by Google

d) periodo postcritico caratterizzato da astenia profonda con o senza sonno;

e) alterazioni elettroencefalografiche di tipo epilettico, generalizzate o focali.

In questo paragrafo non si possono non ricordare, sia pur con brevi cenni, due forme tipiche dell'epilessia nel bambino: la sindrome di West e quella di Lennox.

3. *Sindrome di West.* – Nel bambino piccolo esistono c. che non si riscontrano in altre età, quali quelle della sindrome di West o malattia degli spasmi in flessione con ipsaritmia. Gli spasmi sono di tipo clonico, con durata da 2 a 4 sec, a comparsa spontanea o pseudoperiodica.

Se il bambino è sdraiato si osservano:

a) contrattura massiva di tutta la muscolatura (mioclonia massiva) con prevalenza dei flessori;

b) contrattura della muscolatura e del tronco e del cingolo scapolare o pelvico (spasmo assorizomelico);

c) contrattura della muscolatura assiale (solo flessione del capo);

d) contratture delle estremità con predominio flessorio.

Se il bambino è in stazione eretta o seduta il quadro è prevalentemente assorizomelico: flessione del capo con elevazione delle braccia (tic del salam) ed eventuale caduta che si associa a flessione degli arti inferiori. Lo spasmo può essere associato a fenomeni oculari (deviazione, nistagmo, midriasi), vegetativi (secretori, vasomotori, incontinenza di urina) e turbe del comportamento (agitazione, pianto, apatia).

Gli spasmi clonici possono essere seguiti, in una fase successiva, da spasmi tonici, che si distinguono in:

a) spasmi tonici assiali, molto frequenti, contraddistinti da capo fisso, elevazione delle palpebre e dei globi oculari, deviazione in basso della rima buccale, contrattura dei muscoli toracici e addominali con espirazione forzata;

b) spasmi assorizomelici, che possono osservarsi associati o no ai precedenti;

c) spasmi massivi talora alternati ai precedenti sotto forma di contrattura progressiva di un arto dalla parte prossimale a quella distale.

4. *Sindrome di Lennox.* – Questa sindrome (encefalopatia epilettica infantile con punta-onda lenta [1-2,5 cpsec] o *petit mal variant*) è caratterizzata da assenze atipiche, crisi toniche, crisi emigeneralizzate e più raramente da mioclonie o accessi tonicoclonici in soggetti per lo più oligofrenici con sintomi neurologici derivanti dall'encefalopatia connatale o da processi meningoencefalitici nel corso della prima infanzia. Le assenze atipiche si presentano o sotto forma di stato (obnubilamento della coscienza) o sotto forma di crisi e si distinguono da quelle del piccolo male per la breve durata di 2-3 sec, per la perdita di coscienza soltanto parziale (come si può dimostrare col test di Guey, che consiste nel far eseguire un semplice disegno), per l'associazione con automatismi (deambulazione, movimenti delle mani, deglutizione o fenomeni vegetativi). Alle assenze si associano anche perdite del tono globale o parziale (caduta del capo) o clonie per lo più palpebrali. Le crisi descritte possono comparire isolatamente oppure associarsi, e l'associazione più frequente è quella di crisi toniche con assenze atipiche.

5. *Emiconvulsione-Emiplegia (H. H.) o Emiconvulsione-Emiplegia-Epilessia (H. H. E.).* – Questa sindrome, caratteristica del bambino, compare fra i 3 mesi e i 10 anni di età, ma nell'80% dei casi fra i 10 e i 15 mesi.

Si manifesta come un'emiconvulsione tipica seguita da emiplegia omolaterale postcritica, che si instaura a distanza di ore o giorni dalla crisi a differenza della paralisi di Tod che è transitoria e precoce. L'evoluzione è caratterizzata da persistente emiplegia (26% dei casi) o da emiplegia con atetosi ed emiatrofia e da frequente deficit psichico (70% dei casi). In ca. il 54% dei casi l'emiplegia si associa a c. generalizzate o di tipo psicomotorio con emimioclonie. La base anatomopatologica è rappresentata da edema cerebrale iniziale dell'emisfero affetto, ernia dell'ippocampo, compressione muscolare, ischemia, successiva atrofia. L'etiopatogenesi è di natura vascolare: trombosi arteriosa o venosa profonda. In quest'ultimo caso può verificarsi un infarto con edema e conseguente ernia dell'ippocampo con atrofia posteriore (sclerosi lobare). Più raramente si tratta di un processo encefalitico unilaterale.

6. *Stato di male.* – Clinicamente si distinguono:

a) crisi generalizzate convulsive di tipo:

1) tonicoclonico, che si associano a ipertensione arteriosa, alterazione del ritmo cardiaco, alterazione del ritmo respiratorio o ipersecrezione bronchiale con pericolo di asfissia;

2) tonico, sotto forma di crisi recidivanti per la durata di diversi minuti o di crisi di polipnea o apnea a prognosi molto grave;

3) mioclonico, spesso associate alle precedenti. Gli accessi mioclonici possono essere generalizzati o aritmici o a salve senza alterazioni della coscienza.

b) Crisi generalizzate non convulsive e stati di assenza che decorrono con obnubilamento o letargia e tracciato elettroencefalografico permanentemente alterato. Si possono associare ad automatismi, a clonie, a spasmi tonici.

c) Crisi unilaterali di tipo tonico e clonico frequenti nel lattante ad andamento erratico o di tipo jacksoniano.

In sintesi, a seconda dell'età le c. assumono un andamento diverso. Nel lattante sino ad 1 anno di età, per lo stato di immaturità delle formazioni interemisferiche e dei nuclei della base, le crisi sono in genere asimmetriche ed emilaterali con durata variabile e con tendenza a passare allo stato di male. Tali c. sono caratterizzate clinicamente da clonie isolate fotosensibili, da crisi toniche assiali, da crisi acinetiche e pseudoassenze. Frequente la paralisi postcritica, a volte permanente. Da 1 a 6 anni le crisi tendono ad essere simmetriche di tipo clonico con minore tendenza alla paralisi postcritica. Dal 2° al 4° anno si cominciano a rilevare quadri di piccolo male; a partire dai 5-6 anni si osservano le tipiche crisi tonico-cloniche generalizzate (grande male) e alcune crisi focali specie nella sindrome H. H. E. Dai 6 anni in poi aumenta la frequenza delle crisi corticali e l'incidenza dell'epilessia psicomotoria.

7. *Convulsioni epilettiche secondarie.* – Tra le epilessie secondarie del bambino rivestono altresì particolare interesse quelle concomitanti a tumori, versamenti sottodurali cronici e a emiplegia postnatale acquisita.

a) *Tumori cerebrali.* – L'origine tumorale dell'epilessia infantile è considerata molto rara, infatti rappresenta soltanto l'1-2% dell'epilessia nei malati di età inferiore ai 15 anni. D'altra parte l'epilessia costituisce una delle manifestazioni cliniche essenziali dei tumori sopratentoriali nei bambini. Su un totale di 207 tumori di questa sede, osservati in 20 anni all'Hôpital des enfants malades di Parigi, il 20% è stato rivelato da crisi convulsive. Questa percentuale sale al 38% se si considerano soltanto i tumori emisferici. Molto importante ai fini diagnostici è il carattere parziale delle crisi epilettiche associate a tumori, quanto anche la progressiva estensione del territorio colpito dalle crisi motrici e sensitive. La probabilità che una epilessia a crisi parziali (incluse le crisi temporali la cui sintomatologia atipica nel bambino piccolo può far sì che il carattere localizzato non venga riconosciuto) sia di natura tumorale aumenta fortemente se non esistono ante-

Digitized by Google

cedenti neurologici e se si rilevano anomalie elettroencefalografiche piuttosto stabili con presenza di onde lente survoltate e non sempre a carattere parossistico.

b) *Versamenti sottodurali cronici.* – I versamenti sottodurali cronici del lattante, che comprendono gli ematomi e gli igromi, si manifestano clinicamente con le convulsioni che ne rappresentano il sintomo principale accanto all'aumento del volume del cranio e ad altri rilievi quali turbe digestive, disturbi neurologici vari, difetto di sviluppo psicomotorio. Le c. decorrono senza febbre, talora generalizzate, per lo più localizzate. La presenza di emiconvulsioni che colpiscono sempre lo stesso lato, soprattutto se seguite da emiparesi e associate ad alterazioni della coscienza e del tono muscolare, costituisce un valido apporto alla diagnosi che si avvale anche: dell'esame oculare (presenza di ematomi periretinici); della roentgengrafia del cranio diretta che può mettere in evidenza una diastasi delle suture; della diafanoscopia del cranio; dell'EEG e/o dell'ecoencefalogramma. La dimostrazione diagnostica si ottiene con la puntura della fontanella, o, se la fontanella è chiusa, con l'arteriografia carotidea il cui segno più caratteristico è rappresentato da una zona avascolare della convessità cerebrale parietale.

Terapia

Per quanto concerne la terapia delle c. epilettiche in senso stretto si rimanda alla voce EPILESSIA.

Terapia nel periodo intercritico delle convulsioni non epilettiche

Le misure terapeutiche mirano alla prevenzione dell'attacco convulsivo.

Nelle c. febbrili, gli attuali indirizzi seguono due differenti direttive. A parte il controllo della fase critica del primo episodio, che generalmente si risolve prima che sia possibile attuare un qualunque intervento terapeutico e che comunque viene controllato dall'introduzione endovena di barbiturici (v.) o di benzodiazepine (v. ANSIOLITICI FARMACI; DIAZEPAM), il problema riguarda il comportamento da adottarsi successivamente.

Parte degli AA. consigliano una terapia anticonvulsivante continua nel corso dell'età in cui le c. febbrili più facilmente recidivano; altri suggeriscono la somministrazione di sedativi associati ad antipiretici soltanto nel dubbio o in presenza di episodi febbrili. La nostra condotta terapeutica si basa sull'andamento clinico e sui reperti elettroencefalografici in fase intercritica. Se il tracciato è normale applichiamo la seconda delle due linee di condotta ora esposte; qualora invece il tracciato risulti alterato oppure gli episodi critici si ripetano, consigliamo una terapia continuativa a base di barbiturici o benzodiazepine.

Le c. ipoglicemiche nel neonato possono essere prevenute con la somministrazione di glicoso. Nei figli di donne diabetiche è consigliabile somministrare, subito dopo la nascita, per via intravenosa 12 ml di una soluzione di glicoso al 20% per kg *pro die*.

Nell'ipoglicemia idiopatica del neonato vale lo stesso trattamento.

Nei bambini di età superiore è consigliabile la somministrazione di tè zuccherato alla sera prima che il bambino si addormenti.

Nei nati da donne diabetiche in presenza di tremori anche lievi è consigliabile altresì la somministrazione endovenosa di gliconato di calcio alla dose di 2 ml per kg *pro die*, a lenta infusione.

Per la profilassi delle c. spasmofiliche è necessaria una regolare somministrazione di Vit. D a dosi che coprano il fabbisogno, evitando gli eccessi.

Nelle c. da carenza di Vit. B_6 è opportuna la somministrazione di 2 mg di Vit. B_6 *pro die*; nei casi di Vit. B_6-dipendenza la posologia è di 60 mg di Vit. B_6 *pro die* per diversi mesi.

Nelle malattie di natura metabolica su base genetica che possono provocare oltre ad un danno cerebrale irreversibile anche un'epilessia cronica, la terapia si basa sul riconoscimento precoce dell'errore metabolico e sulla terapia dietetica specifica nei casi in cui questa è possibile: così nella fenilchetonuria, nella malattia da sciroppo d'acero, nell'omocistinuria; nelle altre malattie varranno le specifiche terapie.

Terapia dell'attacco convulsivo

La terapia verte su due punti: 1) trattamento della malattia di base; 2) trattamento dell'attacco.

Nel caso di meningiti o meningoencefaliti batteriche e di tutti gli stati febbrili sostenuti da un processo infettivo la terapia comporterà la somministrazione di antibiotici e antipiretici, talora cortisonici, immunoglobuline, etc.

Nel caso di c. che compaiono a seguito di un trauma cranico (ad es. ematomi sub- o epidurali, fratture depresse) s'impongono una visita e l'eventuale trattamento neurochirurgico.

Nelle c. determinate da avvelenamenti è necessario ricorrere a lavande gastriche, eventuale impiego di antidoti, ricerche tossicologiche, talora exsanguinotrasfusione.

Nelle c. occasionali la terapia dell'attacco è altrettanto importante di quella di base, in quanto ogni crisi di durata protratta può provocare una necrosi delle cellule ganglionari d'origine ipossica con iperpiressia, insufficienza circolatoria, fino ad arrivare, nei casi più sfavorevoli, all'*exitus* per arresto respiratorio.

La terapia di elezione oggi è rappresentata dalla somministrazione endovenosa di diazepam (Valium®) non diluito alla dose da 2 a 10 mg sino a cessazione dell'attacco.

Prima dell'introduzione in terapia del diazepam (v.) venivano usati altri medicamenti con buoni risultati e precisamente:

a) fenobarbital sodico intramuscolare alla dose di:

32 mg	al di sotto di 1 anno di età
50 mg	tra 1-2 anni
65 mg	tra 2-5 anni
100 mg	oltre i 5 anni;

b) idrato di cloralio per via rettale alla dose di:

0,1 g/kg di peso corporeo.

Molto importante è l'assistenza al malato durante l'accesso; essa consiste nel disporre il paziente sul fianco senza guanciali, nell'impedire che si provochi traumi, nel mantenere libere le vie respiratorie, nel somministrare ossigeno e nell'impedire che si morsichi la lingua e le guance, introducendo tra i denti un tubo di gomma o un abbassalingua imbottito.

Se l'attacco non cede nè al diazepam nè ai barbiturici nell'arco di 30 min, s'impone il ricovero in reparto di rianimazione, ove si possono usare con tranquillità anche barbiturici ad azione rapidissima per via endovenosa come il Pentothal® sodico, il Seconal® e l'Amytal® sodico, che per la loro possibilità di deprimere i centri respiratori devono essere usati solo avendo a disposizione i mezzi per una rianimazione.

Digitized by Google

Bibliografia

Aicardi J., Chevrie J. J., *Epilepsia (Amst.)*, 1970, **11**, 187.
Bergamini L., Mutani R., *Gazz. Sanit.*, 1970, **41**, 11.
Epilepsy and Heredity, Epilepsia (Amst.), 1969, **10**.
Gastaut H., Poirier F. *et al.*, *Epilepsia (Amst.)*, 1960, **1**, 418.
Imperato C. *et al.*, *L'adattamento neonatale*, 1971, ed. Il Lattante, Parma.
Jasper W. H., Ward A. A., Pope A., *Basic Mechanism of the Epilepsies*, 1969, Churchill, London.
Laplane R., *Rev. Pract.*, 1968, **29**, 4323.
Monod N., Dreyfus-Brisac C., Staello Z., *Arch. Franç. Pediat.*, 1969, **26**, 1085.
Nissen G., *Mschr. Kinderheilk.*, 1970, **118**, 624.
Rose A. L., Lombroso C. T., *Pediatrics*, 1970, **45**, 404.
Rossi E., *Epilepsie im Kindersalter*, 1969, Karger, Basel.
Schulte F. J., *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1966, **8**, 381.
The Spikes and Wave Discharge, Epilepsia (Amst.), 1968, **9**, 175.
Sutherland J. M., Tait H., *The Epilepsies*, 1969, Livingstone, Edinburgh.
Van de Berg B. J., Yerushalmy J., *Pediat. Res.*, 1969, **3**, 298.
Vizioli R., *Epilepsia (Amst.)*, 1962, **3**, 1.
Wallace S. J., Zealley H., *Arch. Dis. Child.*, 1970, **45**, 611.

CARLO IMPERATO E LAURA LANDUCCI BUBINI

COOLEY, MORBO DI: v. TALASSEMIE.

COOMBS, REAZIONE DI

Sin.: reazione di Moreschi-Coombs; reazione dell'antiglobulina.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1051). - **Principali campi di impiego della reazione di Coombs** (col. 1052). - **Prova di consumo dell'antiglobulina** (col. 1054). - **Tecnica** (col. 1055): *Reazione di Coombs diretta*. - *Reazione di Coombs indiretta*.

Definizione e generalità

Poiché il principio di questa reazione è stato illustrato per primo da Moreschi, sarebbe più giusto intitolarla a Moreschi: infatti solo nel 1945 Coombs, Mourant e Race riscoprivano e introducevano nell'immunoematologia clinica la reazione della quale nel lontano 1908 Moreschi aveva descritto le basi teoriche. Tuttavia l'impiego ormai universale della denominazione *reazione di Coombs* ci costringe ad adottare l'esponente scelto per questa voce.

Moreschi nel 1908 dimostrò che bacilli tifici trattati con antisiero specifico (nel caso particolare, immunsiero di capra inoculata in precedenza con una sospensione di bacilli tifici) fortemente diluito (al punto che non si avesse più agglutinazione dei batteri) e poi lavati ripetutamente (per eliminare ogni traccia di proteine) potevano essere, in un secondo tempo, agglutinati se sottoposti all'azione di un siero antiproteine di capra; si era cioè verificato un adsorbimento sui bacilli tifici delle immunoglobuline di capra che venivano successivamente flocculate, assieme ai batteri sulle cui superfici erano adese, da un siero antiglobuline di capra. Questa esperienza dimostrava che anche quando antigeni vengono cimentati con anticorpi incapaci di dar luogo a manifestazione alcuna dell'avvenuta combinazione antigene-anticorpo (ad es. agglutinazione, precipitazione, etc.), sia perché si tratta di anticorpi molto diluiti, sia perché si tratta di anticorpi cosiddetti «incompleti» (v. IMMUNITÀ; IMMUNOEMATOLOGIA; ANEMIE; SANGUIGNI GRUPPI), in realtà ha però luogo un adsorbimento dell'anticorpo sull'antigene corrispondente, adsorbimento reso evidente dall'impiego di un successivo reattivo (nel caso illustrato da Moreschi, di un siero antiproteina di capra) che determina l'agglutinazione dell'antigene (nel caso di Moreschi, l'agglutinazione dei bacilli tifici, come avrebbe fatto un normale siero antitifico).

Coombs, Mourant e Race nel 1945 estesero tale esperienza all'identificazione di anticorpi «incompleti» anti-Rh (v. SANGUIGNI GRUPPI) i quali, dopo adsorbimento sulle emazie gruppospecifiche, potevano venir svelati mediante l'azione di sieri (generalmente di coniglio) antiglobuline umane, capaci di determinare l'agglutinazione delle emazie ricoperte dall'anticorpo incompleto (che è una globulina umana della classe delle IgG, a differenza degli anticorpi agglutinanti «completi» che frequentemente, ma non generalmente, sono costituiti da IgM; v. IMMUNOGLOBULINE).

La reazione di Moreschi sopra descritta è una tipica *reazione indiretta* in quanto presuppone due successive fasi *in vitro*, la prima di adsorbimento dell'anticorpo all'antigene corrispondente, la seconda basata sull'impiego del cosiddetto «siero antiglobuline» e che consente la dimostrazione dell'avvenuto adsorbimento dell'anticorpo sull'antigene e quindi di svelare la presenza, in un determinato siero, di anticorpi a titolo molto basso o di anticorpi «incompleti» (fig. 1).

Accanto a questa, vi è la *reazione diretta* che viene impiegata per svelare gli anticorpi che si siano già fissati *in vivo* sugli antigeni e sulle emazie (come, ad es., nelle anemie autoimmuni [v. ANEMIE] e nei bambini affetti da malattia emolitica del neonato [v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO]). Anche in questo caso si impiega il reattivo costituito da un siero antiglobuline umane, senza però il preventivo adsorbimento *in vitro* dell'anticorpo, in quanto si presuppone che la reazione antigene-anticorpo sia avvenuta *in vivo*.

Fino a qualche tempo fa il siero impiegato nella r. di C. era costituito soltanto da siero antigammaglobuline; successivamente è stato preparato un siero di Coombs anti-non-gammaglobuline, che è un siero diretto contro il complemento (v.). Esso è capace di agglutinare le emazie sulle quali il corrispondente anticorpo adsorbito abbia legato il complemento (o emazie che comunque abbiano adsorbito il complemento): la particolare frazione del siero, che reagisce con il siero di Coombs anti-non-gamma, è dunque il complemento e non la globulina anticorpale (fig. 2).

Per la ricerca di particolari anticorpi immuni dei gruppi sanguigni vengono ora preparati sieri di Coombs costituiti dalle due componenti anti-gamma e anti-non-gamma. Tale miscela permette di individuare non solo gli anticorpi di tipo 7S (IgG), tipici del sistema Rh, ma anche altri anticorpi di tipo incompleto fissanti il complemento, frequenti nell'ambito dei sistemi Kell, Lewis, Duffy e Kidd etc., e gli anticorpi talora presenti in alcune anemie da autoanticorpi.

Questi sieri, cosiddetti «ad ampio spettro», consentono anche l'identificazione di anticorpi incompleti anti-A e anti-B, fondamentalmente emolitici e fissanti il complemento.

Recentemente sono stati preparati sieri antiglobuline specifici anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA e anti-complemento (anti-C'), mediante i quali si può individuare la classe di immunoglobuline cui appartengono gli anticorpi in causa.

L'impiego differenziato di questi tipi di sieri consente importanti risultati soprattutto nella diagnosi differenziale delle anemie automuni.

Principali campi di impiego della reazione di Coombs

La r. di C. trova impiego soprattutto per svelare la presenza di anticorpi verso antigeni eritrocitari e quindi nel campo dell'immunoematologia e delle trasfusioni (v. ANEMIE; IMMUNOEMATOLOGIA; SANGUIGNI GRUPPI; TRASFUSIONE).

Digitized by Google

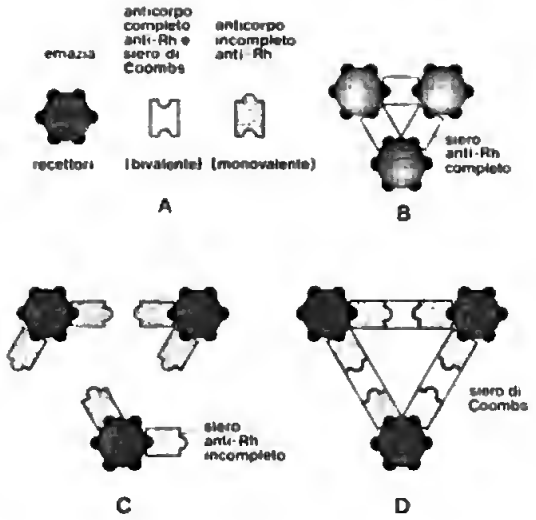


Fig. 1. Schema di reazione indiretta di Moreschi-Coombs, esemplificata da una reazione nell'ambito del sistema Rh. *A*) Emazie (ad es. con recettori Rh), anticorpo completo (ad es. anticorpo anti-Rh e siero antiglobuline umane) e anticorpo incompleto (ad es. anticorpo anti-Rh). *B*) Agglutinazione di emazie Rh-positive mediante un anticorpo completo. *C*) Adsorbimento di anticorpo incompleto ai recettori di emazie Rh-positive: assenza di agglutinazione. *D*) Reazione di agglutinazione ottenuta mediante il successivo impiego di un anticorpo bivalente (siero antiglobuline umane).

1. *Identificazione di antigeni emotici particolari.* – Nell'ambito del sistema Rh, l'antigene D^u riveste una notevole importanza pratica in quanto può essere svelato praticamente solo mediante la r. di C. indiretta; in questo caso, in soggetti cioè apparentemente D-negativi, soprattutto se presentanti l'antigene C o l'antigene E, occorre cimentarne le emazie con un siero anti-D incompleto e quindi trattarle con un siero di Coombs: l'eventuale agglutinazione delle emazie, precedentemente non agglutinate dal siero anti-D, dimostra che esse posseggono un antigene D particolare, precisamente l'antigene D^u, e in quanto tali debbono essere considerate Rh-positive nel caso di donazione e Rh-negative nel caso di ricezione di sangue.

Gli antigeni dei sistemi Kell, Duffy, Kidd e altri vengono identificati mediante la r. di C. indiretta (v. SANGUIGNI GRUPPI).

2. *Trasfusione di sangue.* – Tra le prove di compatibilità (*crossmatching test*) tra siero del ricevente e emazie del donatore, la r. di C. indiretta costituisce uno dei metodi più sensibili e sicuri, utile anche per evitare incidenti trasfusionali da anticorpi gruppoematici, del tipo sia gamma che non-gamma, che raramente vengono rilevati con altri metodi (anticorpi anti-Rh, anti-Kell, anti-Duffy, anti-Kidd e altri). V. TRASFUSIONE.

3. *Ricerca di anticorpi verso antigeni di gruppi sanguigni.* – In questo caso si impiega la r. di C. indiretta, cimentando il siero sospetto con emazie di differente e nota costituzione antigenica. Particolare importanza trova la r. di C. per svelare e identificare la presenza di anticorpi anti-Rh in donne, gravide o non, Rh-negative.

Nella malattia emolitica del neonato si impiega invece la r. di C. diretta sulle emazie del neonato: essa risulta positiva nel caso di isoimmunizzazione maternofetale (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO).

4. *Anemie emolitiche autoimmuni.* – In queste forme morbose la r. di C. trova particolare impiego. Tenuto conto della complessità del problema e delle difficoltà di una schematizzazione dell'uso della r. di C. nell'ambito delle anemie emolitiche da autoanticorpi, rinviamo a quanto dettagliatamente esposto sotto la voce ANEMIE. Ci limitiamo a ricordare: *a*) che la r. di C. diretta con siero antigammaglobuline è positiva più frequentemente nell'anemia emolitica da anticorpi caldi (con un siero anti-non-gamma è spesso negativa o debole); *b*) che la r. di C. diretta, nelle anemie emolitiche da anticorpi freddi, è spesso positiva quando si impieghi un siero anti-non-gamma; con tale siero raramente essa è positiva nelle anemie emolitiche da anticorpi caldi; *c*) che la r. di C. indiretta è positiva generalmente nelle anemie emolitiche da anticorpi freddi.

Prova di consumo dell'antiglobulina

Tale prova, o test di Steffen, viene accennata in questa sede in quanto essa presenta strette analogie con la r. di C. ed è tra l'altro basata sull'impiego di un siero antiglobuline (siero di Coombs). Nel test di Steffen il siero sospettato di contenere un determinato anticorpo è incubato con le cellule (o parti di cellule) contenenti il corrispondente antigene; ad es. emazie, leucociti, piastrine, etc.: ciò costituisce la *fase di sensibilizzazione*. Le cellule vengono successivamente lavate e incubate con un siero

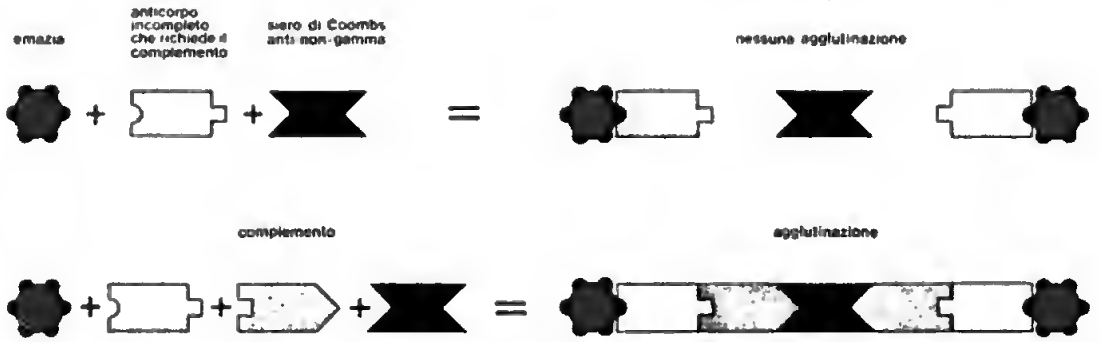


Fig. 2. Rappresentazione schematica del possibile meccanismo d'azione del complemento in alcune reazioni antigene-anticorpo nell'ambito dei gruppi sanguigni.

Digitized by Google

antiglobuline, il quale rimarrà adsorbito sulle cellule solo se su queste si erano in precedenza fissati gli anticorpi corrispondenti: *fase di consumo*. Nella terza fase, o di *rivelazione*, si valuterà l'eventuale adsorbimento del siero antiglobuline, misurandone la quantità rimasta mediante l'aggiunta di un sistema rivelatore costituito da emazie trattate con un anticorpo incompleto: la mancata agglutinazione delle emazie indica che il siero antiglobuline impiegato nella fase di consumo era stato adsorbito e di conseguenza che il siero in esame conteneva anticorpi.

L'esecuzione del test di Steffen comporta molte difficoltà e i suoi risultati debbono venir accettati con grande cautela. È stato impiegato soprattutto per l'identificazione di anticorpi antileucociti e antipiastrine.

Tecnica

In questa sede si riporteranno solo brevi note di tecnica, rinviando ai testi indicati in bibliografia per più ampi dettagli. Le tecniche si riferiscono al solo campo dell'immunoematologia, dove la r. di C. trova quasi esclusiva applicazione. Per l'impiego della r. di C. nei gruppi sanguigni, v. SANGUIGNI GRUPPI.

Reazione di Coombs diretta

Reattivi: 1) emazie in esame;

2) siero di Coombs (sia di tipo cosiddetto « ad ampio spettro », costituito da una miscela di siero anti-gamma e anti-non-gammaglobuline, sia di tipo solo anti-gamma o solo anti-non-gamma, sia di tipo monospecifico anti-IgG o anti-IgM o anti-IgA o anti-C', da impiegare a seconda delle indagini sierologiche da espletare).

Metodo in provetta: 1) si lavano le emazie in esame e quelle dei controlli (v. sotto) per 3 o 4 volte con molta soluzione fisiologica;

2) si prepara una sospensione al 2% in soluzione fisiologica delle emazie lavate e si depongono 2 gtt di ciascun campione in altrettante provettine;

3) si aggiungono 2 gtt del siero di Coombs a ciascuna provettina;

4) si mescola e si centrifuga a 1000 g./min o poco più, per 1 min;

5) si agita leggermente e si legge se è avvenuta l'agglutinazione.

Metodo su vetrino: 1) si lavano le emazie in esame e quelle dei controlli con molta soluzione fisiologica e almeno 4 volte, tenuto conto della sospensione molto più densa che si impiega nella prova;

2) si prepara una sospensione al 40-50% in soluzione fisiologica delle emazie lavate e si depongono 2 gtt di ciascun campione su di un vetrino o meglio su di una apposita lastra di opale;

3) si aggiungono 2 gtt di siero di Coombs ad ogni campione;

4) si mescola accuratamente, con l'aiuto di un bastoncino di vetro o di plastica e si fa oscillare e ruotare il vetrino;

5) si esegue la lettura macroscopica delle reazioni.

Controlli: includere 3 controlli nei quali si impieghino, rispettivamente: *a*) soluzione fisiologica in luogo del siero di Coombs; *b*) emazie normali in luogo di quelle del paziente (*controllo negativo*); *c*) emazie note pretrattate con il corrispondente anticorpo incompleto (ad es. emazie D-positive sensibilizzate con il siero anti-D incompleto): *controllo positivo*, che consente di controllare l'attività del siero di Coombs e l'esecuzione della reazione.

Reazione di Coombs indiretta

Reattivi: 1) siero in esame; nel caso delle prove di compatibilità trasfusionale, il siero del ricevente;

2) emazie test contenenti l'antigene voluto, corrispondente all'anticorpo del controllo positivo (v. sotto); nel caso delle prove di compatibilità trasfusionale, le emazie del donatore;

3) siero di Coombs (v. sopra).

Metodo in provetta: 1) si lavano le emazie test e si prepara una sospensione al 2-4% ca. in soluzione fisiologica;

2) si depongono 2 gtt della sospensione di emazie nella provettina della prova e in quella dei controlli;

3) si aggiungono 2 gtt del siero in esame, del siero positivo di controllo, di soluzione fisiologica alle diverse provettine;

4) si pongono le provettine per ca. 60 min a 37 °C, possibilmente in bagnomaria. Nel caso di « anticorpi cosiddetti anti-non-gamma » che reagiscono spesso a temperature più basse, è opportuno incubare le emazie e il siero anche a 4 °C e a temperatura ambiente;

5) si lavano le emazie per 3-4 volte e si allontana il sopranatante;

6) si aggiungono ad ogni provettina 2 gtt del siero di Coombs e si agita accuratamente;

7) si centrifuga per 1 min a 1000 g./min;

8) si agita leggermente e si legge se è avvenuta l'agglutinazione.

Metodo su vetrino: 1) si lavano le emazie test e si prepara una sospensione al 40-50% in soluzione fisiologica;

2) si depongono 2 gtt della sospensione nella provettina di prova e in quella dei controlli;

3) si aggiungono 4-5 gtt del siero in esame, del siero positivo di controllo, di soluzione fisiologica alle diverse provettine;

4) si mescola e si pongono le provettine per ca. 60 min a 37 °C, possibilmente in bagnomaria (si tenga presente la precisazione di cui al punto 4 del metodo in provetta);

5) si lavano le emazie per 4 volte e si risospendono al 40-50% in soluzione fisiologica;

6) si pongono 2 gtt di ogni sospensione su di un vetrino o meglio su di una lastra di opale;

7) si aggiungono 2 gtt di siero di Coombs;

8) si mescola accuratamente aiutandosi con un bastoncino di vetro o di plastica, e si fa oscillare il vetrino;

9) si esegue la lettura macroscopica della reazione.

Controlli: includere un controllo nel quale si impiega soluzione fisiologica in luogo del siero del paziente (controllo *negativo*); un controllo *positivo* che consente di verificare l'attività del siero di Coombs e l'esecuzione della reazione (ottenuto, ad es., trattando in parallelo con il siero in esame, emazie D-positive con due gocce di siero anti-D incompleto opportunamente diluito); infine un controllo costituito dall'impiego del siero del paziente sulle sue stesse emazie.

Bibliografia

Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, 1968, UTET, Torino.

Coombs R. R. A., Hunter A., Jonas W. E. *et al.*, *Lancet*, 1968, I, 1115.

Coombs R. R. A., Mourant A. E., Race R. R., *Brit. J. Exp. Path.*, 1945, 26, 255.

Gell P. G. H., Coombs R. R. A., *Clinical Aspects of Immunology*, 1968, 2 ed., Blackwell, Oxford, Edinburgh.

Kabat E. A., Mayer M. M., *Experimental Immunochemistry*, 1961, 2 ed., Thomas, Springfield.

Mollison P. L., *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 1967, 4 ed., Blackwell, Oxford, Edinburgh.

Moreschi C., *Zbl. Bakt.*, 1908, 46, 49.

Steffen C., *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 1960, 5, 831.

Zanussi C., *Immunologia clinica*, 1972, UTET, Torino.

LUCIANO VELLA E CLELIA COLLOTTI

COORDINAZIONE: v. CERVELLETTO (III, 1600; 1626); EQUILIBRIO; VESTIBOLARE APPARATO.

COPAIVE, BALSAMO DI

Sin.: copaibe; oleoresina di copaibe; trementina di copaibe; balsamo dei gesuiti. - F. *baume de copahu*. - I. *balsam copaiba*; *copaiba*. - T. *Copoivabalsam*. - S. *bálsomo de copaiba*.

Oleoresina (v. RESINE) che si estrae, mediante incisione, dal tronco di molte specie di piante del genere *Copaifera* (*Leguminosae*), principalmente *C. officinalis*, *C. guyanensis* Desy, *C. longsdorfi* (America meridionale). L'oleoresina si forma nelle cavità schizolisigene del legno, e sembra che si formi come prodotto metamorfico delle pareti cel-

Digitized by Google

lulari; queste cavità talvolta contengono fino a qualche litro di oleoresina. Liquido viscoso di colore variabile dal giallo al bruno, di sapore sgradevole, di odore aromatico, solubile in alcol assoluto, etere, benzolo, cloroformio. Il balsamo di copaive contiene un'essenza ed una resina. Componente principale dell'essenza è un sesquiterpene detto cariofillene. La resina è costituita in gran parte di *ac. illurinico*, *ac. p-copaivico* e *ac. m-copaivico*.

I principi attivi e gli oli volatili del b. di c., allorché questo viene ingerito, penetrano nel sangue e sono escreti dai bronchi, dai reni e dalla pelle, esercitando un'azione disinfettante, stimolante ed espettorante; l'escrezione attraverso la cute può produrre eruzioni simili al penfigo. Il b. di c. è stato usato come disinfettante delle vie urinarie e genitali, in dosi da 1 a 5-6 g nelle 24 h, specie contro la blenorragia. Attualmente non è più adoperato. È stato depennato dalla F. U.

Bibliografia

Claus E. P., Tyler V. E. jr., *Pharmacognosy*, 1965, Lea & Febiger, Philadelphia.
Medicamenta, 1965, Cooperativa Farmaceutica, Milano.
Simonart A., *Pharmacodinamie et thérapeutique*, 1967, Arscia, Bruxelles.
Wallis T. E., *Textbook of Pharmacognosy*, 1967, Churchill, London.

ALBERTO LOIZZO

COPPETTAZIONE

F. *applicotion de ventouses*. - I. *cupping*. - T. *Schröpfung*. - S. *aplicación de ventosas*.

Pratica terapeutica, ormai in disuso, che mira a decongestionare tessuti od organi profondi derivando il sangue verso i distretti cutanei ad essi corrispondenti. Essa si attua mediante l'uso di coppette, con le quali si crea il vuoto su una zona piuttosto ristretta dei tegumenti. Tali coppette hanno per lo più forma conica: sono definite secche se la cute sulla quale si applicano è integra, scarificate se, invece, la cute è stata precedentemente scarificata. Le indicazioni a questa pratica sono costituite da quelle stesse del sanguisugio: dolori toracici, nevralgie, lombaggini, stati congestizi e infiammatori di vari organi (fegato, reni, milza, polmoni), ipertensione, intossicazione.

Costituiscono controindicazioni all'uso della coppettazione: le diatesi emorragiche, l'emofilia, le malattie debilitanti, l'età infantile e, in taluni casi, l'età molto avanzata.

Le coppette non si applicano in corrispondenza delle regioni esposte, per motivi estetici, né dove vi sia connettivo lasso.

Un particolare tipo di coppette è costituito dai tiralatte, di cui esistono numerosi tipi, che trovano applicazione nella cura degli ingorghi lattei, nelle malformazioni del capezzolo delle nutrici e nell'incapacità alla suzione al seno da parte di lattanti debilitati.

Tecnica. – Il vuoto può essere praticato, nelle coppette chiuse o in quelle fornite di rubinetto, con l'accensione, nel loro interno, di un batuffolo di ovatta imbevuto di alcol tenendo la coppetta col fondo rivolto in alto; quindi essa viene rapidamente applicata sulla cute. Più facile, invece, è l'uso delle coppette provviste di pera di gomma che si applicano tenendo schiacciata quest'ultima. L'applicazione non deve durare più di 3-5 min. Alla fine dell'applicazione la cute presenta una macchia violacea di congestione passiva. Se questa zona viene scarificata e su di essa si applica di nuovo una coppetta, provocando un gemizio di sangue, si parla, come detto, di coppette scarificate.

FRANCESCO GALASSO*

COPROCOLTURA

F. *coproculture*. - I. *stool culture*. - T. *Koprokulture*. - S. *coprocultivo*.

Definizione e generalità

La coprocoltura consiste nella coltura delle feci su adatti terreni. Nella pratica clinica essa trova applicazione per lo studio delle variazioni qualitative e quantitative della normale flora intestinale oppure per la ricerca di eventuali agenti patogeni. Microrganismi di numerose specie (anaerobi, *Escherichia coli* e altre *Enterobacterioceae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, enterococco, lattobacilli, etc.) sono normalmente presenti nelle feci, di cui costituiscono ca. 1/3 del peso del residuo secco. Occasionalmente possono essere presenti anche virus, specie quelli del grande gruppo degli *Enterovirus* (v.).

Ai batteri intestinali spettano numerose funzioni utili per l'organismo ospite, quali la produzione di vitamine del gruppo B o K, la degradazione degli alimenti sfuggiti alla digestione nel tenue o delle sostanze organiche non attaccabili dagli enzimi intestinali, la stimolazione motrice del colon, etc. Essi inoltre rappresentano il primo stimolo capace di attivare i meccanismi immunitari del neonato, fino allora passivamente difeso dagli anticorpi trasmessigli dalla madre.

La composizione della flora intestinale varia notevolmente in funzione dell'età e delle abitudini alimentari. Numerose cause patologiche (ad es. l'alterato transito alimentare) o terapeutiche (ad es. la somministrazione di antibiotici o chemioterapici) inducono alterazioni e squilibri della flora intestinale, causando più o meno gravi turbe digestive. La presenza di microrganismi potenzialmente patogeni può essere espressione di malattia in atto o di uno stato di portatore. Nel primo caso la c. è un importante e talora essenziale mezzo diagnostico; nel secondo ha notevole valore sotto il profilo epidemiologico.

La c. è sempre un esame complesso perchè si tratta di coltivare un materiale di per sè già ricchissimo di flora batterica. È questo il motivo per cui la ricerca deve essere centrata su un preciso obiettivo. In altri termini, per avere utili indicazioni il medico deve precisare, entro i limiti possibili, quale o quali specie batteriche debbono essere ricercate. L'importanza di questa indagine è recentemente aumentata perchè il diffondersi dell'antibioticoresistenza trasmissibile fra gli enterobatteri (fattori R) ha reso necessario il sistematico studio della sensibilità agli antibiotici della maggior parte dei microrganismi patogeni isolati dalle feci.

Tecniche della coprocoltura

La c. non deve essere eseguita in corso di somministrazione di antibiotici. Come regola generale, il campione di feci va raccolto prima di iniziare una qualsiasi terapia antibiotica o comunque dopo almeno 24 h dalla sospensione del trattamento.

1. *Raccolto dei campioni*. – I metodi migliori per la raccolta del materiale sono l'uso di una sonda rettale di gomma sterile, o più praticamente quello di un tampone rettale sterile (consistente in un sottile bastoncino di legno con cotone grezzo avvolto ad una estremità). Il tampone rettale viene impiegato soprattutto per indagini virologiche, per la ricerca dell'ameba (in questo caso il cotone viene strisciato direttamente su un'ulcerazione, sotto controllo rettoscopico) e per la ricerca del vibrione colerico. Un tampone rettale ben fatto è in grado di assorbire almeno 0,1 ml di feci, quantità che, trattandosi ad es. di colera, contiene un numero sufficiente di vibrioni,

Digitized by Google

anche nel caso di semplice stato di portatore. Per la ricerca degli altri batteri patogeni è sufficiente far defecare il soggetto in vasi accuratamente detersi con acqua bollente (e non trattati con disinfettanti chimici, perché l'azione di questi ultimi si ripercuote inevitabilmente sulla flora batterica). Appena emesso, il materiale viene trasferito in un provettone o in una piastra di Petri, mediante cucchiai passati in acqua bollente. Particolare attenzione va rivolta a raccogliere eventuali fiocchi di muco, frammenti di membrane, etc.

2. *Invia al laboratorio.* – I risultati colturali sono tanto più attendibili quanto minore è il tempo intercorso fra la raccolta del campione e la sua semina. Qualora il laboratorio sia lontano, occorre provvedere ad un sollecito invio del materiale, trasferito in contenitori sterili muniti di tappo a vite; è consigliabile l'impiego di un cosiddetto terreno di trasporto, cioè di un mezzo atto a favorire la sopravvivenza della specie microbica che si vuole ricercare. In pratica, per le comuni ricerche batteriologiche s'impiegano soluzioni saline tamponate (ad es. *Stuart transport medium*); per le ricerche virologiche si utilizza la soluzione di Hanks arricchita con il 10% di siero bovino o il latte scremato all'1% in acqua distillata. I campioni per virologia vanno inoltre addizionati con antibiotici, congelati e mantenuti in termos. Accorgimenti particolari vanno presi per ricerche speciali: ad es. impiego di acqua peptonata alcalinizzata e salata o di soluzioni saline con tellurito di potassio (tipo *Monsur transport medium*) per la ricerca di vibrioni, infialamento del materiale dopo insufflazione di gas inerti quando si vogliano studiare gli anaerobi, etc.

3. *Terreni di coltura.* – Il materiale giunto al laboratorio deve essere reso adatto alla semina. Le feci intere vengono sospese in soluzione fisiologica fino ad ottenere un'emulsione moderatamente torbida; dopo centrifugazione, viene impiegato il supernatante. I tamponi sono stemperati in brodo. Se il campione è stato addizionato ad un mezzo di trasporto, questo verrà impiegato direttamente per la semina.

La scelta dei terreni di coltura è in funzione della specie microbica da ricercare. Se non si hanno precisi orientamenti, la ricerca deve essere estesa, così da comprendere almeno: 1) terreni per anaerobi, che naturalmente vanno incubati in termostato ad atmosfera di azoto; 2) terreni per gramnegativi (agar MacConkey, agar SS, agar deossicolato-citrato, etc.); 3) terreni per lo stafilococco (agar Chapman, etc.); 4) terreni per miceti (agar Sabouraud, etc.).

L'identificazione dei microrganismi sviluppati si esegue con gli abituali procedimenti: aspetto delle colonie, studio microscopico dei preparati colorati, studio della motilità, studio delle proprietà biochimiche (fermentazione degli zuccheri, etc.), comportamento sierologico nei confronti di sieri test (ad es. sieri antisalmonelle, anticoli, antishigelle, etc.) mediante reazione di agglutinazione o di immunofluorescenza. In alcuni casi il laboratorista non deve limitarsi a segnalare la presenza di un determinato microrganismo, ma deve fornire anche indicazioni circa il rapporto quantitativo nei confronti delle altre specie batteriche. Così ad es. il riscontro di stafilococchi o di *Ps. aeruginosa* è di per sé privo di significato, che però può acquisire qualora il microrganismo costituisca la specie nettamente prevalente nella coltura.

Per le ricerche virologiche, i campioni raccolti (tamponi immersi nel mezzo di trasporto con aggiunta di antibiotici) possono essere conservati a lungo in congelatore a —20 °C, senza significativa alterazione. Il terreno di trasporto, convenientemente diluito, viene insemenzato su opportune colture cellulari: colture primarie di rene di scimmia o di cellule amniotiche, colture di cellule diploidi umane, linee cellulari HeLa, KB, Hep-2, etc.

Per i criteri che permettono l'identificazione dei virus sviluppati, rinviamo alle singole voci.

L'interpretazione definitiva del reale significato della c. spetta comunque e in ogni caso al medico, il quale ne valuterà i risultati in rapporto al quadro clinico.

La coprocoltura nella clinica

1. *Febbre tifoide e paratifi.* – La c. è un importante mezzo diagnostico in fase avanzata di malattia, mentre nei primi giorni ha valore nettamente preminente l'emocoltura (v.). In linea di massima, la ricerca di *S. typhi* o *paratyphi* nelle feci riesce positiva nel 20% dei casi in prima settimana di malattia e nel 40-50% dei casi in periodo più avanzato. La positività del reperto può mantenersi anche per due mesi, indipendentemente dall'eventuale trattamento antibiotico (Christie); qualora l'eliminazione fecale si prolunghi oltre il terzo mese dalla guarigione clinica, il paziente deve essere considerato un portatore. Nella ricerca dei portatori è bene associare alla c. la bilicoltura. È da ricordare che un paziente clinicamente guarito dalla febbre tifoide (v.) può essere riammesso in comunità solo quando almeno 3 c., eseguite in giorni diversi, diano risultato negativo.

Vengono impiegati comunemente due tipi di terreno, in ordine successivo:

a) terreni liquidi di arricchimento (terreno al selenito di sodio, terreno al tetrationato di sodio, terreno di Müller-Kauffmann, etc.), nei quali la presenza di sostanze ad azione antisettica ostacola per un certo tempo lo sviluppo dei germi saprofiti, facilitando di conseguenza la proliferazione delle salmonelle;

b) terreni solidi di isolamento (agar SS, agar Endo, agar deossicolato-citrato, terreno di Christensen-Kauffmann, etc.), a composizione simile ai precedenti; l'aggiunta di alcuni coloranti conferisce caratteristiche colorazioni alle colonie dei germi dotati di particolari proprietà (ad es. capacità di fermentare certi idrati di carbonio), facilitando così il loro riconoscimento.

La definitiva classificazione dei ceppi isolati deriverà comunque dal risultato dei test biochimici e sierologici. L'agar SS blocca lo sviluppo degli antigeni delle salmonelle; pertanto, qualora s'impieghi questo terreno, si rende necessaria una subcoltura in agar semplice prima di saggiare il ceppo con i sieri test.

In conclusione le tappe della c. per la ricerca delle salmonelle (v. anche sotto) sono le seguenti:

a) seminare ca. 2 g di feci in 10 ml di terreno di arricchimento;

b) incubare a 37 °C per non più di 14-16 h;

c) fare due subcolture inoculando alcune gocce della coltura liquida in due piastre di terreno di isolamento;

d) incubare a 37 °C per 24 h;

e) seminare su agar o in brodo comune le colonie sospette;

f) procedere all'identificazione mediante prove biochimiche e sierologiche.

2. *Gastroenteriti acute da salmonelle.* – La c. rappresenta l'esame di laboratorio fondamentale. Le salmonelle sono evidenziabili nelle feci solo durante i primi giorni di malattia; successivamente scompaiono o sono in numero talmente ridotto da venire mascherate dalla normale flora batterica.

I terreni di scelta sono gli stessi riferiti sopra a proposito della febbre tifoide e del paratifo (v. anche: SALMONELLOSI).

Stabilita la presenza di una salmonella, è necessario

Digitized by Google

cimentare il microrganismo isolato con una vasta batteria di antisieri specifici, essendo estremamente numerose le specie di salmonella capaci di provocare gastroenteriti acute (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. infantis*, *S. derby*, *S. heidelberg*, *S. newport*, *S. wien*, etc.).

3. *Enterocolite stafilococcica*. – Lo stafilococco può essere responsabile di due diverse malattie dell'apparato digerente: l'intossicazione alimentare e l'enterocolite pseudomembranosa.

L'intossicazione alimentare è provocata dall'ingestione di alimenti contaminati dall'enterotossina stafilococcica, termostabile e quindi capace di resistere alla cottura del cibo. La c. è generalmente priva di significato, ad eccezione dei rari casi in cui all'ingestione della tossina si associa quella di germi vivi, capaci di moltiplicarsi nell'intestino e di continuare a elaborare nuova tossina.

La c. riveste invece importanza fondamentale nell'enterocolite stafilococcica o pseudomembranosa, dovuta a diretta localizzazione intestinale del microrganismo. Com'è noto, questo quadro morboso può essere favorito da vari fattori, quali la terapia antibiotica a largo spettro per via orale, le età estreme, l'arteriosclerosi addominale, gli stati subocclusivi, etc.

Lo stafilococco può essere considerato un costituente normale della flora intestinale; il suo reperto ha pertanto valore solamente se esso rappresenta almeno il 70-80% di tutte le colonie batteriche sviluppate. Per questo motivo si consiglia l'impiego di terreni comuni, associati al terreno selettivo di Chapman (agar ipersalato con mannite); in tal modo si può valutare non solo la presenza dello stafilococco, ma anche il suo rapporto quantitativo nei confronti degli altri batteri fecali.

4. *Shigellosi* (*v.*). – La c. è importante soprattutto nei primi giorni di malattia. Il materiale fecale appena emesso deve essere immediatamente insemenzato o trasferito in recipienti contenenti soluzione fisiologica glicerinata.

Nella fase acuta di malattia si può avere lo sviluppo di colture pure dalla semina diretta in agar lattoso tornasolato. Dopo 24 h a 37 °C, i bacilli dissenterici si presentano come colonie che non modificano la tinta del terreno, rotonde, lisce, opache, di ca. 2 mm di diametro. Superata la fase acuta, la diagnosi batteriologica è più difficile per il netto prevalere della flora saprofitaria. Non essendo disponibili soddisfacenti terreni di arricchimento, le feci vanno seminate in agar SS, sul quale le shigelle formano colonie incolori e traslucide. È necessario un successivo passaggio delle colonie sospette in agar semplice.

L'identificazione presuntiva è facilitata dall'impiego di un terreno semisolido che consente lo studio contemporaneo della motilità, della β-galattosidasi e della fenilalanina-desaminasi (Giammanco e Carmeni, 1968). Questo terreno, associato al terreno di Kligler, consente il rapido riconoscimento delle colonie sospette, prima di giungere all'identificazione sierologica, sempre alquanto infida per le frequenti relazioni antigeniche esistenti fra i vari enterobatteri (Giammanco, 1974).

5. *Colera* (*v.*). – Per quanto i vibrioni siano presenti in gran numero nelle feci dei colerosi, è sempre opportuno ricorrere ad un terreno di arricchimento. Si tratta di terreni poveri di sostanze nutritive, a pH nettamente alcalino, utilizzabili anche come mezzo di trasporto, nei quali i comuni germi intestinali si sviluppano stentatamente o comunque assai più lentamente di *V. cholerae*. L'arricchimento può essere eseguito in provettoni contenenti 20 ml di acqua peptonata alcalinizzata (pH 8,6-9) e salata; in 5-8 h a 37 °C i vibrioni si sviluppano rapidamente, formando una pellicola superficiale. Altro terreno consigliabile è quello di Monsur, a base di tellurito-taurocolato-peptone (pH 9,2). L'isolamento si esegue subcoltivando, dopo 5-8 h, delle ansate di materiale prelevato dalla superficie della coltura di arricchimento su terreno solido di Monsur al taurocolato-tellurito o su terreno TCBS (Oxoid). Questi terreni hanno ormai completamente sostituito quelli vecchi pur validi di Dieudonnè e di Aronson.

Malgrado la notevole selettività dei terreni di isolamento, le colonie debbono essere considerate solo sospette. La diagnosi di certezza sarà basata sulla rapida comparsa, in 1-4 min, di una chiara agglutinazione quando si cimenta la colonia con un siero anticolera. In caso di reazione negativa, la prova va ripetuta dopo passaggio della colonia sospetta in terreno di Kligler (Paoletti, 1974).

6. *Gastroenteriti da coli enteritogeni*. – La presenza di *E. coli* nelle feci rappresenta un reperto abituale e pertanto non ha significato patologico. In particolari casi può invece aver valore il riscontro di ceppi cosiddetti enteritogeni (sierotipi 026, 055, 086, 0111, 0119, 0125, 0126, 0127, 0128, etc.), responsabili di enteriti infantili epidemiche. Caratteristica di questi sierotipi è quella di esercitare la loro azione patogena mediante una eso-enterotossina, capace di provocare un movimento di acqua ed elettroliti ad epitelio intestinale integro, con meccanismo analogo a quello di *V. cholerae*.

Altri tipi sierologici, patogeni anche per l'adulto (028, 0112, 0124, 0136, etc.), provocano una sindrome diarroica simildissenterica, penetrando nell'epitelio intestinale.

La diagnosi si fonda sulla c. Terreni selettivi sono l'agar Drigalski, l'agar E.M.B., l'agar lattoso al bromocresolo. Alcune gocce di alcol versate sul coperchio della piastra di Petri impediranno l'eventuale sviluppo in massa di *Proteus*, agendo i vapori dell'alcol negativamente sulla produzione dello specifico antigene H. Nel lattante può già mettere sull'avviso la semplice osservazione della flora colorata con il Gram: essa appare monomorfa (grossi bacilli gramnegativi), contrariamente a quanto avviene di norma.

L'identificazione delle colonie sviluppate si esegue mediante agglutinazione su vetrino con sieri specifici, tenendo conto che l'agglutinazione ha valore solo se è immediata e massiva. L'identificazione può essere eseguita anche con la metodica dell'immunofluorescenza.

7. *Altre gastroenteriti*. – Nella maggior parte delle altre gastroenteriti infettive, la c. difficilmente consente la diagnosi di sicurezza. Il riscontro di enterococchi, di paracolobatteri, di microrganismi del gruppo *Klebsiella-Aerobacter-Serratia*, di *Proteus*, di *Ps. aeruginosa* è scarsamente significativo perchè tali germi fanno parte della normale flora fecale.

Proteus, *Pseudomonas* o associazioni di entrambi possono tuttavia dar luogo a gravi enterocoliti di tipo pseudomembranoso, simili a quelle da stafilococco, specie in soggetti trattati con antibiotici in fase postoperatoria o in cirrotici trattati con neomicina per coma epatico. In questi casi la c., eseguita sui comuni terreni, rivela una profonda alterazione qualitativa della flora fecale, pressoché completamente costituita da *Proteus* e/o da *Pseudomonas*.

Notevole valore ha invece l'isolamento di *Vibrio parahaemolyticus*, agente etiologico di una gastroenterite diffusa soprattutto in Giappone, che si contrae con l'ingestione di pesce crudo. Il microrganismo, normalmente assente negli individui sani, è presente in altissima concentrazione nelle feci dei soggetti malati. Esso si sviluppa negli stessi terreni descritti per il vibrione del colera, dal quale d'altra parte si differenzia facilmente per la mancanza di ogni relazione antigenica.

Digitized by Google

Clostridium welchii (o *Cl. perfringens*) può essere responsabile di una grave e rara enterite necrotizzante o di una tossinfezione alimentare legata a stipiti enterotossici di tipo A. Per isolare questo anaerobio dalle feci si sfrutta la particolare resistenza delle spore al calore, riscaldando per 1 h a vapore fluente una piccola quantità di feci stemperate in brodo; la sospensione viene successivamente incubata per ca. 12 h in atmosfera di azoto; infine si esegue la subcoltura su terreni per anaerobi. Dalle colture le tossine vengono ottenute mediante filtrazione per candela.

La c. può essere un importante mezzo diagnostico anche nelle forme enteriche dovute a *Yersinia* (*Pasteurella*) *pseudotuberculosis* (o bacillo di Malassez e Vignal) e a *Y. enterocolitica*, che si sviluppano su *agar-tryptose* o meglio su terreni selettivi.

Un'altra rara condizione nella quale va eseguita la c. è il carbonchio intestinale, in quanto l'isolamento di *Bacillus anthracis* risulta possibile in questi casi in un'alta percentuale dei tentativi.

8. *Botulismo* (*v.*). – La c. è di solito negativa in questa grave tossinfezione alimentare, dovuta all'azione dell'esotossina preformata ingerita con gli alimenti. Eccezionalmente, tuttavia, il bacillo botulinico può essere isolato dalle feci, seguendo le stesse modalità riferite a proposito di *Cl. welchii*.

9. *Tubercolosi*. – La ricerca può risultare positiva tanto nei soggetti che deglutiscono l'espettorato infetto, quanto in quelli affetti da tubercolosi intestinale. Per eseguire la c., 1 g ca. di materiale fecale viene emulsionato in un mortaio con 12-15 ml di soluzione all'1% di tripaflavina. La miscela viene filtrata attraverso 6 strati di garza sterile, quindi si aggiunge un volume doppio di ac. solforico all'1%. Dopo un'ora di contatto, si neutralizza con idrato sodico e quindi si centrifuga per 30 min a 3000-5000 g./min. Il sedimento viene infine seminato in provette contenenti terreno di Petragnani o di Löwenstein-Jensen. Le tipiche colonie si svilupperanno dopo 15-30 giorni di incubazione a 30 °C.

10. *Micosi*. – La principale micosi dell'apparato digerente è la candidosi, ma il ruolo patogeno di *Candida albicans* nelle sindromi colitiche è difficile da stabilire. Infatti l'isolamento del lievito dalle feci su terreno di Sabouraud (meglio se addizionato di antibiotici) si verifica con elevata frequenza tanto in soggetti normali quanto soprattutto in quelli trattati con antibiotici a vasto spettro per via orale. L'importanza del reperto è quindi essenzialmente in funzione del numero delle colonie sviluppate.

11. *Malattie da virus*. – I virus più frequentemente isolati dalle feci umane sono i Picornavirus (poliovirus, virus Coxsackie, virus ECHO), i Diplornavirus (Reovirus) e talora anche gli Adenovirus.

La c. ha scarso valore diagnostico nelle malattie virali, mentre ha notevole interesse dal punto di vista epidemiologico. In campo clinico la negatività delle ricerche batteriologiche e il contemporaneo isolamento di un agente virale non bastano a giustificare la diagnosi di enterite da virus. Sebbene infatti nell'intestino non vi sia una popolazione virale paragonabile alla normale flora batterica, numerosi virus possono essere coltivati dalle feci umane, con frequenza diversa a seconda dell'età, della stagione e delle condizioni socioeconomiche. Nemmeno il contemporaneo incremento del titolo anticorpale è elemento del tutto probativo, poichè sono assai frequenti le infezioni inapparenti da virus enterici. Il reperto acquista valore solo quando in corso di un'epidemia vi sia stretta concordanza fra presenza di un determinato virus e sintomatologia clinica (D'Alessandro e Giammanco).

12. *Malattie da parassiti*. – Tra i protozoi responsabili di malattie umane solo alcuni sono coltivabili. Per quanto riguarda i protozoi presenti nelle feci, le amebe possono essere coltivate su terreno di Balamuth, LES (Locke-Ei-Serum) o LEA (Locke-Ei-Albumin) a 37 °C. Nelle colture crescono abitualmente solo forme vegetative minute. La c. però raramente viene eseguita a scopo diagnostico.

Riguardo alle elmintiasi, occasionalmente si può ricorrere alla c. per identificare, attraverso le forme larvali che si sviluppano nelle colture, alcuni nematodi responsabili di malattie umane (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus* spp.).

Bibliografia

Cavaroc M. L., *Guide de coprologie infantile*, 1966, Masson, Paris.
Christie A. B., *Malattie infettive*, 1971, Pensiero Scientifico, Roma.
D'Alessandro G., Giammanco G., *Minerva Med.*, 1974, 65, 121.
Frankel S., Reitman S., Sonnenwirth A. C., *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, 1970, 7 ed., Mosby, St. Louis.
Giammanco G., *G. Mal. Infett.*, 1974, 26, 21.
Giammanco G., Carmeni A., *Ig. Med.*, 1968, 61, 424.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Paoletti A., *G. Mal. Infett.*, 1974, 26, 264.

FRANCO SORICE E LUIGI CASTAGNARI

COPROLALIA

F. *coprolalie*. - I. *coprolalia*. – T. *Koprolalie*. – S. *coprolalia*.

Con il termine di coprolalia si intende comunemente il bisogno incoercibile di pronunciare parole turpi, oscene, bestemmie. Questo bisogno si realizza improvvisamente, può durare un tempo abbastanza limitato ed esaurirsi in maniera critica. In genere il malato esperimenta l'irresistibilità di tale comportamento verbale ovvero ha finanche coscienza dell'estraneità al proprio nucleo egoico. In certe condizioni psicopatologiche, al contrario, il malato non riesce a compiere questo distanziamento all'interno dei propri atti di coscienza e del loro accadere in sequenze autonome ed irrefrenabili, rimanendo così completamente invischiato nel turpiloquio come unica possibilità di esserci e di esprimersi.

Da tali condizioni così configurate nella loro essenzialità esperienziale e comportamentale si discostano profondamente altri comportamenti di tipo coprolalico in cui il turpiloquio rappresenta una manifestazione reattiva di personalità con scarsi poteri inibitori e di controllo sociale, di personalità con atteggiamenti disforicoesplosivi e di individui gravemente nevrotici con marcate tendenze all'*acting-out* verbale aggressivo di tipo compensatorio o sostitutivo (soggetti istrionici, individui dediti all'alcol o ad altre droghe voluttuarie con radicali tossicomaniaci piuttosto penetranti).

La configurazione clinica più pregnante e paradigmatica della c. *sensu stricto* è fornita dalla cosiddetta *malattia dei tic*, descritta da Gilles de la Tourette. Questa condizione morbosa che si realizza con paralleli comportamenti motori incoercibili ed irrefrenabili è in genere la sequela di un processo encefalitico con interessamento prevalente delle vie e dei centri motori extrapiramidali situati nel mesodiencefalo.

Da alcuni AA. sono stati descritti comportamenti coprolalici nei postumi di encefaliti letargiche di von Economo accompagnantisi alle crisi oculoencefalogire e riconducibili allo stesso meccanismo irritativo di quelle strutture che determinano appunto le crisi eccitomotorie. Quale rara eventualità la c. può verificarsi a modalità

Digitized by Google

ictale nell'ambito delle manifestazioni psichiche dell'epilessia temporale.

Comportamenti coprolalici più persistenti e più incisivamente invadenti il nucleo egoico sono frequenti nelle forme schizofreniche ebefrenocatatoniche ad andamento cronico, soprattutto in quei soggetti a lungo istituzionalizzati in ambienti custodialistici, in cui il livellamento e l'impoverimento della personalità sono strettamente legati a meccanismi di emarginazione e di esclusione.

Bibliografia

Bash K., *Lehrbuch der allgemeinen Psychopathologie*, 1955, Thieme, Stuttgart.
Bleuler E., *Trattato di psichiatria*, 1967, Feltrinelli, Milano.

ANTONIO CASTELLANI

COPROSTASI: v. STIPSI.

CORDE VOCALI: v. LARINGE.

CORDOMA

F. *chordome*. - I. *chordama*. - T. *Chordam*. - S. *cordoma*.

Viene così indicato un tumore maligno che prende origine da resti persistenti, ectopici, della notocorda, in due sedi di predilezione: la base del cranio nella regione della sincondrosi sfenoccipitale (35% dei casi), e la regione sacrococcigea della colonna (55% dei casi). Soltanto il 10% dei casi è localizzato in altre sedi lungo l'asse vertebrale.

È un tumore relativamente raro, più frequente nel maschio (specie la forma sacrococcigea). Nessuna età è risparmiata; tuttavia la maggioranza dei tumori cranici si riscontra tra i 30 e i 60 anni, e la maggioranza di quelli sacrococcigei tra i 40 ed i 70 anni.

Generalmente il primo segno clinico del cordoma è il dolore, causato dalla distruzione dell'osso e dall'invasione o compressione di nervi; gli altri sintomi dipendono dalla localizzazione. Nei tumori cranici il quadro è dominato dai segni neurologici per interessamento della sella, del tronco encefalico e dei nervi cranici; talora il tumore giunge a sporgere nella volta faringea. I c. sacrococcigei possono estrinsecarsi anteriormente o posteriormente, e produrre masse palpabili, provocare disturbi vescicali e rettali, infiltrare i nervi pelvici. I c. localizzati nel tratto cervicale o lombare della colonna comprimono precocemente il midollo spinale o la coda equina. L'aspetto radiologico è quello di lesioni osteolitiche, talora con calcificazioni in seno alla massa tumorale, senza segni distintivi particolari.

Il decorso clinico del c. cranico è particolarmente sfavorevole e si conclude in 2-3 anni dall'inizio dei sintomi. I c. sacrococcigei permettono una sopravvivenza di 5-10 anni.

All'esame anatomopatologico il tessuto tumorale mostra aspetto gelatinoso, raccolto in masse lobulari, con emorragie, aree cistiche degenerative e calcificazioni. Esso invade, distende e distrugge l'osso circostante e si estende nelle regioni adiacenti: la cavità cranica, il rinofaringe o le orbite, ovvero il retroperitoneo o le cosce. Il c. cranico non raggiunge volumi notevoli, mentre quello sacrale, per la maggiore possibilità che ha di espandersi, forma masse cospicue: sono segnalati casi di 80 cm di diametro, con masse di 9 kg di peso.

Il quadro istologico è piuttosto variabile anche nell'ambito di uno stesso tumore: le cellule variano in grandezza e forma; nelle zone più vitali di accrescimento esse appaiono poliedriche, riunite in cordoni o in gruppetti. Alcune sono piccole con scarsa vacuolizzazione citoplasmatica; su queste fanno spicco elementi grandi, con voluminosi vacuoli chiari: sono le caratteristiche cellule *fisalifore*, nelle quali la perdita dei confini citoplasmatici dà spesso l'impressione di un ampio sincizio fortemente vacuolizzato. Tali cellule fisalifore hanno nucleo centrale (talora più nuclei), con nucleolo; talvolta il nucleolo è vacuolizzato. Un ristretto anello citoplasmatico omogeneo avvolge il nucleo, mentre il resto del citoplasma, esternamente all'anello omogeneo, è occupato da ampi vacuoli, con l'aspetto di grosse bolle. Una parte dei vacuoli è ripiena di mucina e frequentemente questa si trova anche raccolta in grandi ammassi extracellulari, nei quali sono disseminati isolotti di cellule, piccole o grandi. Talora vi sono campi di cellule fusate, simulanti un fibrosarcoma: tali zone vengono considerate espressione di maggiore immaturità. Nelle aree più ricche di mucina si osservano talora piccole formazioni sferiche, risultanti dalla stratificazione concentrica di numerose cellule.

Il c. ha scarsa tendenza a metastatizzare a distanza; quello della base cranica, a causa del più breve decorso, raramente giunge a dare metastasi, mentre quelli della zona sacrococcigea metastatizzano più spesso, ma comunque dopo alcuni anni dai primi sintomi clinici. Sono segnalate metastasi a: polmoni, fegato, linfonodi, cute.

Le attuali vedute sulla istogenesi del c. sono fondate sulle osservazioni di Müller (1858) e di Ribbert (1894) concernenti i resti della notocorda nella regione della sincondrosi sfenoccipitale, e precisamente la cosiddetta *ecchordosis physaliphora sphenoccipitalis*. Questa è una innocua piccola massa di tessuto della notocorda, presente talvolta nella regione del *clivus*, costituita da poche cellule contenenti numerose gocciole di mucina, e inoltre da larghi ammassi intercellulari di materiale omogeneo, parzialmente colorabile come mucina. Ribbert trovò tale formazione in ca. il 2% dei soggetti, in una vasta serie di autopsie. Dalla eccordosi si ritiene originarsi il c. della base cranica.

Quale che sia la localizzazione, non è possibile praticare l'escissione totale del tumore, nonostante la lenta crescita e la scarsa e tardiva disseminazione metastatica che gli sono proprie. L'asportazione parziale ha un'efficacia palliativa, che è di ben scarso valore nei tumori della base cranica, mentre permette una prolungata sopravvivenza nei casi a sede sacrococcigea, anche se a prezzo di ripetuti interventi.

L'irradiazione con dosaggi dell'ordine di 7000 r ha dato buoni risultati. Comunque trattato, il c. ha un decorso inesorabilmente fatale in tutte le sue localizzazioni.

Bibliografia

Jaffe H. L., *Tumors and Tumorous Conditions of the Bone and Joints*, 1964, Lea & Febiger, Philadelphia.
Müller H., *Z. J. Rat. Med.*, 1858, 2, 202.
Ribbert H., *Zbl. Allg. Path.*, 1894, 5, 457.
Willis R. A., *J. Path. Bact.*, 1930, 33, 1035.

GIUSEPPE COPPOLA

CORDONE SPERMATICO: v. FUNICOLO SPERMATICO.

CORDOTOMIA: v. MIDOLLO SPINALE; DOLORE.

COREE

F. *chorées*. - I. *choreas*. - T. *Choreae*; *Veitstanz*. - S. *coreas*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1066). - **Corea minor** (col. 1067): *Etiologia*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Decorso e prognosi*. - *Varietà cliniche*. - *Diagnosi differenziale*. - *Trattamento*. - **Coree croniche** (col. 1075): *Corea di Huntington*. - *Corea cronica dei vecchi* (*corea senile*). - **Coree sintomatiche** (col. 1081). - **Fisiopatologia** (col. 1083).

Definizione e generalità

Nell'uso clinico moderno il termine corea è usato esclusivamente per indicare quei movimenti involontari e im-

Digitized by Google

provvisi del corpo, irregolari, con variabilità costante, cioè senza ripetizione dello stesso movimento, e che si sovrappongono ai movimenti volontari, senza che vi sia associata rigidità muscolare (Martin).

Una tale definizione non indica una malattia ben definita, ma semplicemente un sintomo di lesioni del sistema extrapiramidale, che possono, a loro volta, essere determinate da differenti cause: ad es., la c. di Sydenham è qualcosa di molto diverso dalla c. di Hantington; movimenti coreici possono essere espressione di encefaliti, traumi, lesioni vascolari del cervello (c. sintomatiche). In tali condizioni il semplice termine c. è privo di significato clinico e rappresenta una mera denominazione sintomatologica.

In passato il termine c. era usato anche per indicare alcune sindromi i cui movimenti involontari, ritenuti coreici, sono oggi invece classificati in altro modo: ad es. la *Bindearmchorea*, che presenta movimenti involontari, ora considerati tremori, per lesioni metastatiche del peduncolo cerebellare superiore (ted. *Bindearm*); la *c. tetanoide*, descritta in corso di morbo di Wilson, che oggi viene inserita tra le distonie; la *c. fibrillare di Morvan*, che oggi è classificata tra le fascicolazioni e fibrillazioni muscolari; la *c. di Weir-Mitchell*, che è ritenuta una sindrome da tic; la *c. variabile dei degenerati* di Brissaud, attualmente ritenuta una sindrome da tic multipli in soggetti con deficit intellettivo o parzialmente indementiti; la *c. elettrica di Dubini*, che sembra debba essere considerata come una forma epidemica con mioclonie generalizzate, e anche la *c. elettrica* di Henoch-Bergeron, ora considerata tra le mioclonie (Bonduelle). È pertanto necessario trattare separatamente le varie forme morbose che vanno propriamente sotto il nome di c., secondo quanto precedentemente illustrato, mentre le altre sindromi, prima riportate, saranno incluse nei capitoli relativi.

Chorea minor

(*Sin.*: c. minore, *chorea infectiosa*, c. di Sydenham, ballo di S. Vito).

Il nome di *chorea minor* è stato usato per distinguere questa malattia dalla *chorea maior*, che designa ipercinesie di natura isterica. La denominazione « ballo di S. Vito » trae origine dal fatto che i malati di c. si recavano presso l'altare di San Vito, patrono degli attori e dei danzatori, per implorare la grazia di essere liberati dalla loro infermità. La malattia è stata individuata da T. Sydenham (1685), di cui porta il nome.

Etiologia

La *chorea minor* è ritenuta per comune consenso malattia piuttosto frequente; da una vecchia statistica di Rufz, negli ospedali pediatrici di Parigi la frequenza risultava dello 0,54%.

Nella recente statistica di Thièbaut, relativa ai ricoveri effettuati nella clinica pediatrica di Strasburgo, la percentuale dei soggetti affetti da c. è dello 0,62 per mille. C'è quindi una notevole diminuzione dell'incidenza della c. negli ultimi decenni, probabilmente in rapporto alle migliorate condizioni igienicosociali e alla profilassi antireumatica (v. sotto). Le età più colpite sono l'infanzia e l'adolescenza: la massima incidenza è intorno al 10° anno di vita; al disotto dei 3 anni la c. è considerata eccezionale.

Il sesso femminile è più colpito del sesso maschile nella proporzione di 2 : 1, secondo De Lisi. Wilson, sommando i dati riportati da più AA., ottiene un totale di 3311 femmine e 1474 maschi (proporzione 2,1 : 1). Da notare il fatto che i maschi si ammalano più precocemente delle femmine (Ostpova, Wallace).

Anche nella statistica di Thièbaut il sesso femminile è più colpito di quello maschile nel rapporto di 3 femmine su 2 maschi, ma non risulta che questi ammalino più precocemente delle femmine.

La malattia insorge più frequentemente nella stagione fredda che nella calda (Wollemberg, Salomon, Brasch); particolarmente nei mesi da febbraio a maggio (Vogt); secondo Nordgren la massima frequenza sarebbe nei primi 3 mesi dell'anno, la minima nei 3 mesi estivi; Gamper, dopo aver riportato i pareri dei vari AA., conclude che la stagione fredda, dall'autunno alla primavera, è l'epoca di maggiore incidenza della malattia. Sicuramente l'inverno e la primavera sono le stagioni in cui la malattia si presenta più frequentemente. Le divergenze notate nelle varie statistiche possono trovare spiegazione nel fatto che in molti casi può essere difficile determinare con esattezza l'inizio della malattia e che le condizioni climatiche, variabili nelle diverse località in cui viene effettuato il rilievo statistico, hanno una certa influenza, come si osserva anche per la malattia reumatica. Se invece si confronta l'incidenza nei vari mesi dell'anno della malattia reumatica e della c., si osserva che la punta massima dell'incidenza della malattia reumatica si ha prima di quella della c.

La razza non sembra avere importanza. Sono citati parecchi casi familiari (tre sorelle studiate da Paterson e Horn) ed è ammessa genericamente un'influenza ereditaria di neuropatie e diatesi reumatica (cfr. Koch).

L'etiologia reumatica della c. di Sydenham venne indicata per primo con certezza da Sée nel 1850, anche se precedentemente altri AA. avevano accennato a questa possibilità. Roger nel 1868 stabiliva la comune origine del reumatismo articolare acuto, della c. e della malattia cardiaca.

Oggi non esistono dubbi sull'etiologia reumatica della c., anche se tale etiologia non deve essere considerata l'unica possibile (Ballabio; Hollander), in quanto malattie infettive diverse (erisipela, difterite, malaria, etc.) possono precedere l'insorgenza di una c. La c. che si riscontra nell'encefalite epidemica non è distinguibile dalla c. reumatica.

A proposito dell'etiologia reumatica della c. sono significativi i dati riportati da Wilson, che, esaminando diverse statistiche, trova che il 28% di 3546 casi di c. presentava segni di endocardite o di altre lesioni reumatiche. Peraltro in statistiche più recenti questa percentuale si fa più elevata: ad es. Lewis e Johnson (1949) riscontrano il 68% di c. reumatiche su un totale di 682 pazienti affetti da c.

Peraltro la c. appare come primo sintomo di una malattia reumatica in una percentuale di casi variabile, a seconda degli AA., dal 5 al 34%; Wilson trova la c. come primo sintomo nel 25% di 699 bambini esaminati (Hollander).

La diagnosi di *c. reumatica* si pone con assoluta certezza in tutti i casi in cui è stata accertata la malattia reumatica.

I criteri clinici, di laboratorio ed epidemiologici portano a far considerare anche la c. come una manifestazione tardiva di un'infezione streptococcica. Infatti clinicamente si osserva che le forme di c. reumatica generalmente seguono una poliartrite dopo un intervallo variabile da 2 a 5 mesi. Le alterazioni cardiache riscontrate nella c. sono le stesse di quelle osservate nella malattia reumatica. I dati di laboratorio relativi ai test per reazioni infiammatorie, che sono fortemente positivi durante la febbre reumatica, tendono invece a normalizzarsi o sono negativi quando si presentano le manifestazioni coreiche. Lo stesso accade per le reazioni immunologiche: il titolo anti-streptolisina O è molto alto nella fase della

Digitized by Google

febbre reumatica, mentre tende a ridursi quando compare la c. Questo indicherebbe non un'infiammazione lieve ma una vecchia infezione in via di spegnimento (Taranta e Stollermann). Infatti il titolo di anticorpi all'inizio di una *c. semplice* è uguale a quello che si riscontra tra il 2° e il 5° mese di una febbre reumatica, come se la c. semplice seguisse ad un attacco subclinico di febbre reumatica o ad un'infezione streptococcica silente.

I dati epidemiologici si riferiscono all'incidenza della febbre reumatica e della c. nei vari periodi dell'anno. Le due curve d'incidenza decorrono parallele ma ben separate in quanto il massimo dell'incidenza della febbre reumatica precede di 2 mesi circa il massimo dell'incidenza della c.

Anche altri elementi riguardanti l'andamento clinico della malattia, l'identità sintomatologica delle c. sicuramente reumatiche con le altre c., la possibilità di sviluppo di una febbre reumatica o di una cardite reumatica dopo una c., l'identica efficacia della terapia profilattica antistreptococcica nella prevenzione delle recidive coreiche e reumatiche, portano a considerare una comune base patogenetica della c. e dell'affezione reumatica. La c., il reumatismo articolare acuto e la cardite reumatica sarebbero l'espressione delle reazioni tissutali immunoallergiche che intervengono tra l'organismo e le tossine streptococciche, con localizzazione rispettivamente nel sistema nervoso, nelle membrane sinoviali e nel cuore (Bouchet).

Il ciclo dell'infezione streptococcica sarebbe il seguente:

a) 1ª fase o fase streptococcica, con manifestazioni locali (tonsilliti acute) o generali (setticemia) dovute all'infezione streptococcica;

b) 2ª fase o fase tossica o di sensibilizzazione, che comprende il periodo intercorrente tra il contagio streptococcico e l'esplosione dell'attacco reumatico acuto. In questa fase possono verificarsi, per liberazione di tossine, la scarlattina e la glomerulonefrite acuta;

c) 3ª fase o fase immunologica o disreattiva, che inizia con la comparsa di anticorpi antistreptococcici e con le alterazioni del tessuto connettivo che conducono all'attacco reumatico acuto o alle varie forme cliniche o subcliniche della malattia reumatica, con concomitante modificazione delle reazioni non specifiche di infiammazione;

d) a questa fase può seguire una quarta fase o fase di cronica attività, espressione del possibile passaggio a cronicità della malattia reumatica.

Successivamente si ha una riduzione del livello degli anticorpi circolanti e contemporaneamente una tendenza alla rinormalizzazione delle reazioni non specifiche di infiammazione. La c. si manifesta nell'ultima fase di questo ciclo, cioè dopo settimane o mesi dall'inizio della malattia reumatica. Tutto ciò spiegherebbe l'andamento dei dati di laboratorio nella c. e come non vi sia una stretta corrispondenza cronologica tra c. e le altre manifestazioni della malattia reumatica (Chaptal e coll.).

Anatomia patologica

Dato il decorso favorevole della malattia non sono molte le osservazioni autoptiche, condotte su pazienti morti per complicazioni cardiache o per altre cause concomitanti. Le alterazioni neuropatologiche non sono specifiche, non ancora esattamente stabilite e sono variabili a seconda che il decorso sia acutissimo oppure più protratto (Greenfield, Haymaker).

Generalmente si osserva iperemia, talvolta edema, piccole diffusioni emorragiche piali o subpiali. Le lesioni interessano diffusamente tutto l'encefalo e predominano ora in un luogo ora in un altro, con notevole diversità da caso a caso. Più frequentemente sono colpiti il nucleo caudato, il *putamen*, il talamo, la *substantia nigra* o il nucleo subtalamico. Anche il cervelletto e la corteccia possono presentare delle lesioni.

Anche istologicamente si osservano notevoli differenze da caso a caso. Scarsamente rappresentata è la lesione nodulogranulomatosa (nodulo di Aschoff). Comunemente si ha un reperto di degenerazione neuronale o di necrosi, senza evidente neuronofagia. Le lesioni a carico di neuroni possono rimanere isolate ovvero ad esse possono aggiungersi lesioni vascolari o lesioni infiammatorie, come vasodilatazione ed emorragie petecchiali, meno frequentemente arteriti necrotizzanti o lesioni delle arteriole e delle venule di tipo lupoide o reumatico, edemi perivascolari o diffusi infiltrati cellulari perivascolari. Vi può anche essere una reazione gliale, specialmente della microglia. Da caso a caso prevalgono le lesioni di tipo infiammatorio o quelle di tipo tossico-degenerativo, anche in rapporto al decorso più o meno acuto (Colony e Malamud).

È eccezionale il riscontro di lesioni focali da emboli dovuti ad endocardite reumatica. In alcuni casi di recente osservazione è stata data particolare importanza ad alcune alterazioni riscontrate nella corteccia cerebrale, specie nelle regioni fronto-parietali, in associazione alle lesioni di più comune riscontro nel nucleo caudato e nel *putamen*, e a lesioni osservate nel talamo, che è colpito specie nella sua parte laterale.

Nei casi con maggiore componente infiammatoria risulterebbero particolarmente alterati il nucleo subtalamico e le regioni mesencefaliche.

Comunque, in linea di massima, le connessinni extrapiramidali sarebbero ugualmente colpite sia nei casi con preponderanza di lesioni tossicodegenerative che in quelli con preponderanza di lesioni di tipo infiammatorio (Hallervorden). In casi a decorso acutissimo possono non riscontrarsi lesioni nel cervello.

Il quadro istopatologico della *chorea gravidarum* è analogo a quello della *chorea minor*.

Sintomatologia

La sintomatologia consiste essenzialmente in disturbi motori. La malattia s'inizia di rado in modo brusco, in genere insidiosamente, talora preceduta da prodromi non specifici (cefalea, disturbi del sonno, spossatezza, irritabilità, disattenzione); è comune che il bambino, all'inizio della sua malattia, venga punito dai genitori o dai maestri per la sua irrequietezza o perché fa le smorfie.

1. *Disturbi motori.* — Consistono principalmente in movimenti involontari, incoordinazione dei movimenti volontari, ipotonia muscolare. I movimenti involontari sono appena apprezzabili all'inizio, tanto da dare l'impressione di semplice irrequietezza; sono improvvisi, di piccola ampiezza, localizzati di regola alla faccia e agli arti; successivamente divengono più ampi. A malattia completamente sviluppata, i movimenti involontari interessano tutta la muscolatura del corpo e, particolarmente, le estremità distali degli arti. Il capo viene flesso, inclinato, deflesso; i bulbi oculari ruotano; le labbra, la lingua si atteggiano a smorfie, talora contraffacendo espressioni emotive; le braccia vengono estese, flesse, ruotate, le dita si muovono continuamente; gli arti inferiori, comparativamente più risparmiati, possono essere incrociati, lanciati in varia direzione, urtando spesso l'uno contro l'altro, i piedi e le dita possono essere flessi e subitamente estesi di nuovo. Perciò lo star fermi è impossibile, la deambulazione è irregolare, il passo ineguale. Nella deambulazione manca il pendolo delle braccia. Al limite, le contrazioni sballottano il malato nel letto e lo fanno urtare con gli arti contro gli oggetti vicini, mentre la stazione eretta, la deambulazione, i movimenti volontari diventano impossibili (*folie musculaire*). Talora sono coinvolti anche i muscoli della masticazione, della deglutizione, tanto da poter rendersi necessaria l'alimentazione per sonda; l'articolazione della parola è disturbata dai movimenti involontari della lingua, delle labbra, dei muscoli laringei (visibili laringoscopicamente): la loquela è esplosiva, lettere o sillabe sono *ingoiate*, i suoni sono più fiochi che di norma

Digitized by Google

il tono variabile; si può giungere fino al mutismo (anartria).

Tutti i muscoli striati possono essere compromessi dall'attività ipercinetica involontaria, compreso il diaframma, per cui nei casi gravi anche la respirazione è disturbata, divenendo irregolare, di ampiezza ridotta, con improvvisi arresti e singole inspirazioni o espirazioni improvvise e profonde.

I movimenti involontari disturbano l'attività motoria volontaria e sono variabili per intensità e frequenza; possono essere unilaterali (emicorea) o prevalere da un lato (60% dei casi di Thièbaut) ovvero essere bilaterali, ma in tal caso non sono né sincroni, nè simmetrici.

I movimenti coreici cessano col sonno e ricompaiono al risveglio. Gli stimoli di qualsiasi genere: psichici, motori, sensitivi, acustici, visivi, olfattori, gustatori, accentuano i movimenti, mentre nel riposo e nell'isolamento questi diminuiscono. I movimenti coreici possono essere bloccati dalla volontà solo in modo transitorio e in alcuni territori limitati. Al contrario, un'attività mentale che richieda particolare sforzo di concentrazione attentiva (ad es. calcoli aritmetici) produce una loro esagerazione. L'incoordinazione dei movimenti volontari deriva in gran parte dall'interferenza dell'attività involontaria; solo in alcuni casi particolarmente gravi è stata osservata un'incoordinazione di tipo cerebellare. L'ipotonia muscolare è un segno essenziale della malattia e fa parte integrante della sindrome coreica nelle sue forme pure.

L'ipotonia è dimostrata dall'iperestensibilità e dall'aumento della passività, cioè dalla diminuzione della resistenza ai movimenti passivi.

Nelle forme unilaterali la comparazione tra lato sano e lato malato rileva una netta differenza nel tono muscolare. Nei casi di c. generalizzata l'ipotonia può essere agevolmente riscontrata solo se è di grado marcato e in alcuni casi si accompagna ad un'astenia muscolare così notevole da far pensare ad una paresi (*chorea mollis*). I muscoli degli sfinteri rimangono sempre normali.

2. *Riflessi.* – I *riflessi* cutanei e mucosi, e in molti casi anche i riflessi tendinei e periostei sono inalterati; in casi con chiara ipotonia, i riflessi rotulei e achillei possono essere ridotti, o addirittura non provocabili nella *chorea mollis*. Sono da notare alcune peculiarità dei riflessi tendinei, particolarmente evidenti nella provocazione del riflesso rotuleo: *a*) dopo la percussione del quadricipite la successiva estensione della gamba è seguita da altre oscillazioni di minore ampiezza (riflesso pendolare); *b*) la contrazione riflessa è seguita da una contrazione tonica del quadricipite, perdurante per alcuni secondi (fenomeno di Gordon). Il riflesso plantare è normalmente in flessione; eccezionalmente è stato riscontrato in estensione.

3. *Sensibilità.* – Le sensibilità obiettive sono conservate; vengono talvolta accusati dolori articolari da interpretarsi come reumatici; talora parestesie e dolore alla compressione di tronchi nervosi.

4. *Fondo dell'occhio.* – Nella generalità dei casi non sono state osservate alterazioni. Sono riportati rari casi con neurite ottica, con stasi papillare (Herman), con embolia dell'arteria centrale della retina.

5. *Disturbi psichici.* – Alterazioni psichiche di lieve grado sono presenti e precoci nella maggioranza dei casi. In alcuni casi si sviluppano anche psicosi (21 casi su 154 raccolti da Kleist); più spesso quadri ansiosi o di eccitamento, ma anche disturbi dell'ideazione, disattenzione, amnesie, torpore; in casi gravi acinesia psicomotoria, o quadri deliranti o amenziali (*chorea insaniens*). Sono stati notati un certo parallelismo tra la gravità dei sintomi motori e delle alterazioni psichiche, e una maggiore incidenza delle psicosi nei malati di maggiore età (16-17 anni).

6. *Caratteristiche particolari.* – Per *mano coreica* si intende un tipico atteggiamento consistente in flessione al polso, iperestensione delle articolazioni metacarpofalangee, dita estese e alquanto divaricate, pollice iperesteso e abdotto. Questo atteggiamento può persistere dopo la scomparsa delle ipereinesie ed è più agevolmente constatabile ordinando al paziente di sollevare le braccia. Il *segno del pronatore* consiste nella pronazione dell'avambraccio, ben visibile nell'elevazione delle braccia con le palme avanti; in tale posizione l'avambraccio è pronato di modo che la palma della mano guarda all'esterno e il pollice in avanti; tale inconsapevole posizione è più evidente nel lato maggiormente affetto.

7. *Sintomi generali.* – Una modesta febbre si riscontra non di rado all'inizio della malattia; nell'ulteriore decorso la temperatura è normale nei casi lievi, mentre nei casi gravi possono osservarsi anche febbri elevate riportabili a complicazioni.

Reperti cardiaci anormali sono frequenti, e in tutti i casi di c. è sempre necessario praticare un ECG. Nella maggior parte dei casi (ca. il 50%) si osservano lesioni organiche cardiache, soprattutto endocardite reumatica con lesioni valvolari, ma anche pericarditi e miocarditi, che in alcuni casi sono evidenziabili solo per un allungamento del tratto PR all'ECG. Spesso si osservano soffi sistolici, che però debbono essere considerati funzionali per le loro caratteristiche semeiologiche e per la loro transitorietà. I casi di reumatismo a sola esteriorizzazione coreica (*c. pura*) vanno meno frequentemente incontro a complicanze cardiache (Stollermann).

A carico del sangue si può avere una leucocitosi, con aumento relativo dei linfociti e talora eosinofilia. Si trova in genere un valore di emoglobina fra il 60 e l'80% e un valore globulare di 0,7-0,9. Il liquor è normale, ma talora è stata riscontrata una modesta linfocitosi. Nelle urine può trovarsi albumina nei casi gravi, e più spesso aumento dei fosfati e dell'urea.

Gli altri dati di laboratorio, come la VES, il tasso di fibrinogeno, la proteina C reattiva, il titolo anti-streptolisinico O, etc., non mostrano una stretta correlazione con lo stato clinico del paziente in quanto casi di semplice c. senza storia di pregresso reumatismo articolare acuto e senza lesioni cardiache possono presentare positività dei vari esami, mentre al contrario casi di c. con pregressa grave affezione reumatica e alterazioni organiche cardiache possono presentare normali reperti di laboratorio (v. *etiologia*).

L'analisi dei movimenti coreici fatta con la registrazione elettromiografica simultanea dei muscoli agonisti ed antagonisti mostra che nel loro insieme i rapporti di innervazione reciproca tra agonisti ed antagonisti sono conservati, che in sostanza i movimenti volontari e quelli coreici non presentano sostanziali differenze nel loro aspetto. In particolare nei movimenti coreici non c'è aumento del tono muscolare, il muscolo agonista è il solo attivo mentre l'antagonista rivela solo una piccola attività nel momento del massimo sforzo (Hoefer e Putnam). All'EMG a riposo i movimenti coreici sono rappresentati da *bouffées* di breve durata, da 20 a 600 msec, di potenziali di azione di unità motorie, che compaiono in modo asincrono ora in un muscolo ora in un altro. Durante la contrazione volontaria non c'è alterazione nell'innervazione reciproca, ma scoppi di attività mioelettrica coreica a carico sia degli agonisti che degli antagonisti, che possono sovrapporsi al movimento volontario, disturbandolo gravemente.

Digitized by Google

Lo stiramento passivo del muscolo non provoca alcuna specie di attività elettrica e quindi non si hanno risposte dell'EMG, come si osserva anche in altri casi di ipotonia muscolare. Nei movimenti atetosici, al contrario di quanto si osserva nei movimenti coreici, si riscontra all'EMG un'attività elettrica simultanea degli agonisti e degli antagonisti, su una base di aumentata tensione muscolare.

Anormalità elettroencefalografiche si riscontrano molto frequentemente (84,7% secondo Thiébaut) e, pur non avendo caratteristiche peculiari, debbono essere considerate come un segno patologico obiettivo. Le alterazioni più frequentemente osservate consistono in: *a*) disritmia lenta δ di media ampiezza, più marcata posteriormente, che compare irregolarmente con la reazione d'arresto, presente solo in pochi casi; *b*) una vera attività lenta, posteriore, associata a scoppi parossistici o a treni di onde ritmiche 3-5 cp/sec. Occasionalmente si osservano onde 2-3 cp/sec bilaterali e sincrone, posteriori, che compaiono immediatamente dopo la chiusura degli occhi. Quest'ultimo reperto sarebbe il segno elettroencefalografico più caratteristico delle c. (Johnson e Millichap); *c*) piccole alterazioni dell'attività di fondo con ritmo α di basso voltaggio, interrotto da poche onde θ o δ posteriori; *d*) tracciato desincronizzato di basso voltaggio, con poche onde lente.

In casi clinicamente dubbi il riscontro di alterazioni elettroencefalografiche, specie delle onde 2-3 cp/sec posteriori a comparsa dopo la chiusura degli occhi, prima descritte, conferma la diagnosi di c.; peraltro un tracciato elettroencefalografico normale non la fa escludere.

Decorso e prognosi

La durata è varia, da poche settimane a molti mesi e fino a 1 anno, con una media approssimativa di 6-8 settimane. Tuttavia possono verificarsi guarigioni incomplete e ricadute. Le recidive sono frequenti, in 1/3 dei casi secondo Gowers, nella metà secondo Branson; le recidive possono anche ripetersi, talora lievi, talora anche protratte e gravi, ad intervalli irregolari, ma talora anche annualmente nella stessa stagione. Con le attuali terapie la durata della malattia è generalmente abbreviata e si ha la guarigione dopo 2-3 settimane di trattamento. Anche le recidive sono meno frequenti con adeguato trattamento profilattico (25,8% dei casi di Thiébaut). Spesso manifestazioni reumatiche si alternano alle recidive. È talora difficile giudicare della guarigione di una c., in quanto alcuni sintomi permangono dopo la cessazione delle ipercinesie, ed anche queste possono ricomparire per minimi stimoli. È molto raro che una *charea minor* dei bambini divenga cronica: ciò è meno raro negli adulti.

La mortalità è scarsa: 3-5% nei bambini, maggiore dopo la pubertà o negli adulti, maggiore ancora nelle gravide (25%). I casi letali decorrono spesso in modo rapido e burrascoso. Dopo la malattia possono sovente permanere postumi, consistenti in una tendenza alle ipercinesie (tic, tremori, irrequietezza) e disturbi psichici consistenti in sintomi nevrastenici: ansia, astenia psichica, labilità emotiva, disforia.

Varietà cliniche

1. *Farme fruste.* – Sono c. che si presentano con sintomatologia motoria attenuata. Spesso i movimenti involontari sono limitati ad una sola mano e ad un piede e somigliano a tic o a movimenti clonici. Il decorso è generalmente più breve, ma possono presentarsi ugualmente complicazioni cardiache, abitualmente sotto forma di compromissione mitralica non grave.

2. *Chorea mollis.* – Si presenta eccezionalmente ed è caratterizzata da una marcata ipotonia che compare sin dall'inizio della malattia, ma che talvolta può sopravvenire anche successivamente. La *charea mollis* può essere generalizzata o limitata ad un solo lato del corpo; non c'è paralisi ma l'estrema ipotonia impedisce al paziente di camminare, di star seduto, di masticare, parlare e ingoiare. Spesso è impossibile provocare i riflessi tendinei. Il decorso è generalmente più lungo, e la guarigione, completa e senza sequele, s'inizia con la diminuzione dell'ipotonia, ma con transitoria recrudescenza dei movimenti coreici.

3. *Charea insaniens.* – In questa varietà clinica sono presenti marcati disturbi psichici, che sono peraltro spesso presenti anche nella *chorea mollis*.

4. *Carea delle gravide.* – Può presentarsi alla prima gravidanza o più spesso nelle successive; talora recidiva in occasione di altre gravidanze (65 recidive su 426 casi raccolti da Pineles). La malattia s'inizia in genere nella I° metà della gravidanza, più spesso al III mese. La sintomatologia è analoga a quella della *chorea minor*, ma sono più frequenti i casi gravi e i casi con disturbi psichici. Non sempre, dopo il parto o l'interruzione della gravidanza, la malattia viene a guarigione. La *chorea gravidarum* non è una specifica complicazione della gravidanza, ma semplicemente una c. reumatica in quanto le sue relazioni con la febbre reumatica e con la cardite reumatica sono esattamente le stesse di quelle osservate per la c. di Sydenham. Il 60% delle pazienti con *charea gravidarum* hanno precedenti di c. reumatica o di febbre reumatica ed 1/3 ca. presenta lesioni cardiache reumatiche. In alcuni casi si tratta di una recidiva di una c. dell'infanzia, ma spesso è il primo episodio di c. che interviene in gravidanza. Una precedente storia di febbre reumatica o di c. non costituisce comunque una controindicazione alla maternità.

Diagnosi differenziale

Nei casi tipici la diagnosi è intuitiva e si basa sulla peculiarità delle ipercinesie e sui segni già descritti. Questi ultimi possono essere di preminente importanza diagnostica nella forma paralitica. La diagnosi differenziale con i tic si basa sul fatto che questi si ripetono stereotipati (lo stesso vale anche per i tic multipli), mentre i movimenti coreici sono molto più vari. La c. isterica, talora difficile a differenziare, si può riconoscere nella maggior parte dei casi per l'esistenza di altri segni di isteria e per la mancanza dei sintomi accessori della c. La *chorea insaniens* si distingue dalla mania per l'evidenza e la qualità delle ipercinesie; in assenza di queste la diagnosi differenziale, indubbiamente più ardua, si deve basare sull'anamnesi e sui segni obiettivi. Per la diagnosi differenziale della c. di Huntington rimandiamo alla relativa trattazione.

Trattamento

Il primo provvedimento è il riposo a letto, di obbligo nei casi gravi ma consigliabile anche nei casi lievi, nei quali comunque bisogna ritirare il bambino dalla scuola e abbreviare le ore di gioco. Si devono evitare gli stimoli e le emozioni, sorvegliare la funzionalità intestinale; togliere al bambino oggetti appuntiti, taglienti o fragili; somministrare alimenti sani e ben digeribili, dando la preferenza al latte. Bagni caldi possono essere utili per la loro azione sedativa e diaforetica.

La terapia medicamentosa può valersi di numerosi rimedi, di varia efficacia. A scopo sintomatico possono usarsi, se del caso, i comuni sedativi (bromuri, cloralio, barbiturici). Per sedare l'agitazione ed i movimenti involontari possono usarsi anche i tranquillanti (meproba-

Digitized by Google

mato e diazepam) o farmaci psicotropi (reserpina, clorpromazina e aloperidolo) con dosaggi da adattare all'età del paziente.

La terapia antireumatica va effettuata in tutti i casi: il trattamento classico è con salicilato di sodio per bocca e in parte anche per via endovenosa, alle dosi comunemente impiegate per la terapia della malattia reumatica, e anche con ac. acetilsalicilico, a dosi nel complesso dimezzate rispetto al sacilato. La terapia cortisonica va usata sistematicamente in tutti quei casi in cui la c. si associa a manifestazioni reumatiche o a lesioni cardiache, e deve essere effettuata con le stesse modalità seguite per il trattamento della malattia reumatica.

La terapia antibiotica, sebbene non abbia un'azione specifica, trova indicazione considerando che la c. è una complicazione tardiva di un'infezione streptococcica, e deve essere effettuata specialmente in quei casi in cui tale terapia non è stata eseguita nella 1ª o nella 2ª fase della malattia (fase streptococcica e fase tossica o di sensibilizzazione).

La terapia con penicillina ritardo (penicillina benzatina) alla dose di 1.200.000 U. ogni 3-4 settimane, è abitualmente adottata per prevenire le recidive, sia della c. che della malattia reumatica, e le eventuali complicazioni cardiache. Tale terapia dovrebbe essere continuata per un lungo periodo, non inferiore ai 5 anni.

Nella c. delle donne gravide la terapia è la stessa; talvolta è stata trovata indicazione all'interruzione della gravidanza.

Coree croniche

Una c. cronica può essere eccezionalmente secondaria a una c. acuta o può presentarsi come tale. Fra queste ultime una vera individualità nosografica è posseduta dalla c. di Huntington.

Corea di Huntington

(*Sin.*: c. cronica progressiva, c. cronica ereditaria, c. eredodegenerativa, *dementio choreica*).

Descritta da Huntington nel 1872, durante una conferenza sulla c. di Sydenham, col nome di «c. cronica progressiva ereditaria», è stata da lui contrassegnata con tre caratteristiche fondamentali: «1) la natura ereditaria, 2) la tendenza alla pazzia e al suicidio, 3) il manifestarsi, come malattia grave, solo nell'età adulta».

1. *Etiologia.* – La malattia colpisce indifferentemente ogni razza e strato sociale, si presenta con una frequenza di ca. 5 casi ogni 100.000 persone e si manifesta generalmente tra i 20 e i 50 anni, con maggior frequenza nella seconda metà della 3ª decade della vita, ma può cominciare in ogni età.

Nel 15% ca. dei casi s'inizia prima dei 20 anni e anche nell'infanzia (*forma giovanile*) (Brothers). La malattia è a carattere ereditario e si trasmette con un gene dominante autosomico monoibrido a completa penetranza, per cui può passare ininterrottamente per più generazioni. Per queste caratteristiche ereditarie si riscontra sempre un familiare affetto dalla malattia. Però sono state descritte delle famiglie in cui apparentemente alcune generazioni non presentavano segni di malattia, tanto che in passato si è ritenuto che, se la malattia mancava in una generazione, scompariva dalla famiglia; sono stati descritti casi singoli e familiari in cui la malattia sembra comparire *ex novo*. In queste circostanze però bisogna sempre compiere un attento esame dei vari probandi, in quanto possono esservi delle forme lievi, con movimenti involontari limitati, che possono passare inosservate, dopo di che la sintomatologia coreica può comparire nelle generazioni successive (Bruyn).

Si riteneva pure che la malattia potesse presentarsi, nelle successive generazioni, in età sempre più giovane (fenomeno dell'anticipazione). Attualmente tale possibilità viene negata (Haymaker) e la comparsa di forme ad inizio precoce viene spiegata con la presenza di un gene allelico, associato al gene dominante, che è responsabile dell'incidenza familiare delle forme giovanili. Questo gene allelico viene trasmesso solo nel 50% dei discendenti, sicché solo uno di due fratelli affetti dalla malattia possiede il gene allelico, che determina l'inizio precoce della malattia.

In via ancora teorica, in base all'analisi dell'età di distribuzione della malattia e in concordanza con alcuni dati clinici, viene ammessa la possibilità che la c. di Huntington possa essere, insieme ad altre malattie del sistema nervoso, l'espressione di un fenomeno di autoimmunizzazione (Burch).

Recentemente sono stati condotti numerosi studi con la speranza di individuare meccanismi biochimici, conseguenti ad alterazioni del metabolismo, responsabili delle manifestazioni cliniche della c. di Huntington.

L'interesse per tali studi è stato recentemente rinnovato dalle scoperte fatte a proposito del morbo di Wilson e del morbo di Parkinson e dal fatto che in molte malattie ereditarie è stato individuato proprio un errore congenito del metabolismo. A tutt'oggi però non sono stati raggiunti risultati definitivi sia per quanto riguarda una eventuale anormalità del metabolismo dei metalli, sia per quanto concerne il metabolismo degli aminoacidi, tranne che per il riscontro nel liquido cerebrospinale di un aumento del tasso della treonina e della glicina e di una diminuzione dell'ac. glutammico e dell'ac. piruvico. Nemmeno per quanto riguarda il metabolismo delle proteine e delle catecolamine sono state individuate significative alterazioni.

2. *Anatomia patologica.* – Nella maggior parte dei casi si riscontrano pachimeningite, opacità ed ispessimento fibroso delle leptomeningi. Il cervello si presenta generalmente con un modesto grado di atrofia girale, specialmente nei lobi frontali, ai bordi della scissura di Silvio e anche nei lobi occipitali, più evidente quando la malattia ha avuto una lunga durata. Il peso del cervello è diminuito in media da 150 a 200 g, in alcuni casi anche più di 400 g. I ventricoli sono dilatati, in modo più o meno evidente, per il marcato rimpiccolimento del nucleo caudato, del centro semiovale, del *putamen* e del pallido, ciò che è chiaramente visibile ad occhio nudo in sezioni frontali che passano per la commissura anteriore. La testa del nucleo caudato, la parte anteriore del *putamen* e il segmento laterale del *globus pallidus* presentano il maggior grado di atrofia. Il corpo calloso è quasi sempre assottigliato e la capsula interna e la commissura anteriore sono pertanto apparentemente più larghe. Le fibre che attraversano il *putamen* appaiono più spesse (*status fibrosus* dello striato). Il cervelletto, il bulbo e il midollo spinale non presentano alterazioni macroscopiche.

Microscopicamente le alterazioni più significative (necrobiosi cellulare con marcata astrogliosi) si riscontrano nello *striatum* e nella corteccia cerebrale, specie nei lobi frontali. Nel *putamen* e nel caudato le piccole cellule nervose, più vulnerabili, sono in gran parte scomparse e le rimanenti appaiono in preda a processi degenerativi. Le grosse cellule nervose, più resistenti, sono generalmente indenni, ma nei casi più avanzati della malattia possono anche esse presentare delle alterazioni (Adams e Sidnam, McMenemey). Le alterazioni cellulari sono diffuse, ma nella maggior parte dei casi il quarto anteriore del *putamen* e la testa del nucleo caudato, specialmente nella sua parte più bassa, sono meno gravemente colpiti.

Si nota inoltre una enorme proliferazione gliale, degli astrociti e degli oligodendrociti, che costituisce una caratteristica peculiare della malattia (Nistri).

I vasi arteriosi dello *striatum* appaiono alterati per precoci fenomeni arteriosclerotici, per ispessimento fibroso e, in casi

Digitized by Google

a decorso più rapido, con istiociti ripieni di grasso negli spazi perivascolari (McMenemey).

Anche il *globus pallidus* è spesso moderatamente atrofico; incostantemente si osservano alterazioni, in genere lievi nel nucleo dentato del cervelletto e nel talamo. Eccezionalmente possono risultare alterati il corpo del Luys, la *substantia nigra*, il nucleo rosso. Anche alcuni nuclei del tronco dell'encefalo possono essere alterati in grado modesto. In alcuni casi, sono state riscontrate alterazioni marcate del nucleo del III paio (Starr).

Le alterazioni della corteccia cerebrale, specie delle zone frontali e precentrali, sono a carico delle cellule nervose principalmente di quelle del 3° e 4° strato, ma anche quelle del 5° e del 6° strato possono essere colpite. Qualitativamente le alterazioni cellulari sono analoghe a quelle dello *striatum* ed anche qui si nota una vivace reazione gliale.

Nelle forme giovanili della malattia, caratterizzate da spiccata rigidità, le alterazioni atrofiche della corteccia sono presenti soprattutto nel giro postcentrale e nei lobi occipitali, mentre nello striato si osserva principalmente scomparsa delle piccole cellule e nel *globus pallidus* alterazioni della sua parte laterale (Campbell e coll.).

Anche i fasci di fibre nervose presentano particolari alterazioni. I fasci di fibre provenienti dallo striato, per la scomparsa delle cellule gangliari del *putamen* e del caudato, sono ridotti in vario grado e le fibre residue sono meno nettamente definite e meno visibili di quelle normali. Le fibre corticostriate non sono alterate ed evidenziandosi più del normale, in contrasto con le fibre alterate provenienti dallo striato, possono talvolta determinare un quadro il cui aspetto ricorda lo *status marmoratus*. La scomparsa delle fibre dello striato è evidente anche nel *globus pallidus* e nella zona reticolata della *substantia nigra*, per cui si ha un rimpiccolimento di ambedue i nuclei, più marcato nella metà rostrale del *globus pallidus*. L'atrofia della zona reticolata della *substantia nigra*, particolarmente visibile tra lo strato intermedio di Meynert ed il *pes peduncoli*, è chiaramente in contrasto con quanto si osserva nel morbo di Parkinson (Gebbink).

3. *Sintomatologia*. – Gli elementi fondamentali della c. di Huntington, oltre l'ereditarietà e il caratteristico reperto anatomico, sono: movimenti coreici, disturbi mentali, comparsa in età adulta, decorso progressivo.

L'inizio è insidioso e graduale, con movimenti involontari di tipo coreico, modesti e transitori all'inizio, localizzati in un dato territorio, che possono essere scambiati per irrequietezza e quindi non essere esattamente classificati. Successivamente, però, i movimenti involontari aumentano d'intensità e si estendono, interessando specialmente le grandi articolazioni del tronco e degli arti, e si verificano movimenti di considerevole ampiezza. Anche la faccia è sede di contrazioni che determinano smorfie grottesche (fig. 1), protrusione della lingua, etc. In singoli casi le ipercinesie possono essere limitate a un dato territorio (ad es. testa e faccia), o ad una delle metà del corpo. La respirazione è spesso più o meno gravemente disturbata; la loquela è esplosiva, talora incomprensibile. Può anche esservi disfonia e disfagia. Quando anche gli arti inferiori sono interessati dal disturbo motorio, l'andatura si compie esitante, a scatti, complicata da movimenti involontari.

In complesso i movimenti involontari si distinguono da quelli della c. di Sydenham perchè sono meno bruschi e repentini e per la minor violenza delle scosse muscolari. Inoltre essi sono a carico di un maggior numero di muscoli o di gruppi muscolari, per cui nella c. di Huntington si verifica un flusso continuo di movimenti e non improvvise rapide scosse di singoli muscoli (Bruyn; Denny-Brown).

I muscoli antagonisti entrano in gioco durante la contrazione degli agonisti, in quanto è alterato il meccanismo dell'innervazione reciproca, al contrario di quanto

Fig. 1. C. di Huntington; si notino i movimenti grotteschi e il grimacismo facciale. (*Da Grinker e Sahs*).

si osserva nella c. di Sydenham. I movimenti involontari diminuiscono d'ampiezza quando il paziente è tranquillo e a riposo, e scompaiono nel sonno; essi, con il passar degli anni e con il progredire della malattia, diventano più lenti e più stereotipati, compromettendo per ultimo i muscoli del tronco. Nelle forme giovanili i muscoli del tronco sono spesso interessati per primi. Gli sfinteri generalmente rimangono normali, ma in alcuni casi, anche in fasi iniziali della malattia, può osservarsi incontinenza urinaria.

La forza muscolare non è compromessa, nel senso stretto della parola, ma il paziente non è in grado di mantenere una contrazione sostenuta. Il tono muscolare è generalmente diminuito, ma si osservano momenti di ipertono sullo stato di base di ipotonia. Questo fenomeno di variazioni di tono con contrazioni paradosse (*poichilotonia*) è dovuto all'attività simultanea degli agonisti e degli antagonisti. Non è presente una vera incoordinazione, la diadococinesia è però alterata. Può osservarsi anche qui la mano coreica (v. sopra: *chorea minor*). I riflessi profondi sono per lo più normali o poco accentuati; raramente sono stati osservati riflessi patologici piramidali. Non si riscontrano disturbi delle sensibilità e dei sensi specifici. Il liquor è normale.

Generalmente sono assenti disturbi afasici, agnosici ed aprassici, come si osservano nelle psicosi presenili (Shternberg), salvo in rari casi come segnalato da Meggendorfer. Frequenti sono anche diversi disturbi neurovegetativi, per disregolazione del sistema nervoso autonomo dovuta probabilmente a compromissione dei nuclei ipotalamici, consistenti in iperidrosi delle mani e dei piedi, acrocianosi, salivazione, ipogenitalismo, poliuria e polidipsia, etc. Negli stadi terminali può svilupparsi una tetra- o paraplegia in flessione, o una rigidità di tipo parkinsoniano. In alcuni casi tremori e rigidità costituiscono un elemento clinico predominante (*forme giovanili* e *forma ipocinetico-ipertonica*).

I *disturbi psichici* consistono inizialmente in irritabilità, disattenzione, malumore, diminuzione di autocontrollo, alterazioni del carattere. Più tardivamente, talora a distanza di anni, si manifesta il decadimento mentale; numerosi sono i tentativi di suicidio; spesso si osservano

Digitized by Google

quadri psicotici di tipo distimico o schizofrenico. La memoria si indebolisce, le facoltà affettive si affievoliscono, l'intelligenza decade inesorabilmente, le facoltà di giudizio e di critica sono più o meno gravemente compromesse. Si può giungere fino alla conclamata demenza, di cui è stata trovata qualche somiglianza con la demenza paralitica; in altri casi l'indebolimento psichico è meno grave. Va esplicitamente chiarito che disturbi mentali vari e assolutamente atipici possono presentarsi nelle famiglie coreiche: in una delle famiglie studiate da Davenport, vari membri, coreici e non coreici, erano affetti da sindromi psichiche diverse: mania religiosa, psicopatie costituzionali, distimia. I due elementi patologici, motorio e psichico, possono essere ereditati, sia insieme che isolatamente.

In altre parole, i rapporti fra sindrome motoria e sintomi mentali sono variabili: più spesso questi ultimi insorgono successivamente, ma possono anche precedere la sindrome motoria o presentarsi isolatamente.

Meierhofer distingue: una forma a carattere progressivo ad inizio dopo i 30 anni con tre sottotipi: il primo s'inizia con movimenti coreici seguiti da disturbi psichici e da demenza, il secondo s'inizia con disturbi psichici seguiti poi da movimenti coreici, il terzo s'inizia prima dei 35 anni con sintomi depressivi, senza manifestazioni coreiche, e con o senza demenza; un'altra forma della malattia è ad inizio precoce, prima della pubertà, con sintomi mentali o somatici.

Attacchi epilettici fanno parte solo eccezionalmente del quadro (2-3% dei casi), ma nel parentado dei malati si trovano con una certa frequenza degli epilettici. Il tracciato dell'EEG mostra spesso onde lente δ, ma non dà un contributo significativo alla diagnosi, né consente giudizi prognostici circa l'eventuale insorgenza della malattia in altri membri della famiglia. L'esame pneumoencefalografico contribuisce indirettamente alla diagnosi evidenziando la dilatazione dei ventricoli laterali, particolarmente della cella media, nonchè la dilatazione degli spazi subaracnoidei per l'atrofia corticale.

4. *Varietà cliniche.*

a) *Forma giovanile*: si ha quando la malattia s'inizia prima dei 20 anni; ciò avviene nel 5-15% dei casi secondo i vari AA. (Bruyn; Brothers); l'inizio al disotto dei 10 anni è molto raro, 1% di tutti i casi (Hansotia e coll.). Il sesso femminile è più colpito di quello maschile nella proporzione di 1,5-2 a 1 e nel 70% dei casi la malattia è ereditata dal padre. In ca. 1/3 di tutti questi casi e nella metà dei casi ad inizio nell'infanzia sono presenti attacchi epilettici tipo grande male, che rispondono scarsamente alle terapie. In tutti i casi è presente un ritardo dello sviluppo psichico e si ha un progressivo deterioramento fino all'instaurazione di una demenza molto più marcata che non nelle forme degli adulti. Semeiologicamente si distinguono due varianti: una in cui alla sindrome ipercinetica segue una marcata rigidità di tipo parkinsoniano, l'altra in cui, invece, fin dall'inizio si sviluppa una marcata rigidità, in assenza di movimenti involontari, o, raramente, con spasmi di torsione o ipercinesie di tipo atetosico (Campbell e coll.; Hansotia e coll.). Nelle forme giovanili non sono infrequenti segni e sintomi cerebellari. Anatomopatologicamente si riscontrano più marcate alterazioni delle cellule nervose dello striato e della corteccia, frequenti alterazioni cerebellari e delle olive inferiori, queste ultime probabilmente secondarie alle lesioni delle cellule di Purkinje. Per i caratteri clinici ed anatomopatologici la forma giovanile va distinta come una forma clinica a sé stante o come una particolare variante fenotipica della malattia.

b) *Forma ipocinetico-rigida* (tipo Westphal): non molto frequente, può essere di difficile diagnosi in quanto può essere confusa con numerose altre affezioni denuncianti compromissione del sistema extrapiramidale.

La *rigidità*, che è il sintomo caratteristico, può svilupparsi immediatamente accompagnandosi ai movimenti coreici, che in tal caso, per la concomitante rigidità, tendono ad assomigliare a movimenti distonici; ovvero può comparire come sintomo terminale della malattia. La rigidità si manifesta dapprima nei muscoli prossimali e nel tronco e secondariamente nei muscoli distali degli arti. La rigidità può ridursi e quindi lasciar posto ai movimenti coreici, che divengono più evidenti. L'*acinesia*, altro sintomo fondamentale, può essere indipendente e non in stretto rapporto con il grado della rigidità. Nella maggior parte dei casi possono osservarsi fini tremori a riposo e talvolta anche tremori grossolani, che compaiono nei movimenti intenzionali.

Attacchi epilettici sono quasi costantemente assenti, mentre spesso si notano segni di lesione piramidale e disturbi dei movimenti coniugati degli occhi. In alcuni casi si osservano contratture muscolari simili a quelle riscontrate in soggetti con gravi lesioni del *putamen*.

Altri sintomi importanti sono la notevole *disartria* e la *demenza*.

Spesso la malattia conduce ad una completa immobilità con cachessia e ulcere da decubito. Anatomopatologicamente si riscontrano marcate lesioni delle cellule dello striato, non escluse le grosse cellule, nonchè alterazioni delle cellule del pallido, con massiva gliosi.

c) *Status subchoreaticus*: è questa un'altra varietà clinica, caratterizzata dal fatto che la malattia si manifesta in modo estremamente mite o s'inizia nella tarda età, cioè dopo i 60 anni. In questi casi il ritardo della comparsa delle manifestazioni cliniche e un decorso stazionario non sono eccezionali. Anatomopatologicamente si riscontrano lesioni modeste del caudato e lieve atrofia corticale. Anche le alterazioni del *putamen* sono poco marcate e si osservano pseudocalcificazioni vascolari.

La variabilità della sintomatologia clinica venne spiegata da Wilson con la considerazione che l'eredità coreica è piuttosto complessa, nel senso che vari elementi del quadro clinico possono essere trasmessi isolatamente e altri caratteri ereditari possono essere immessi da matrimoni con altri ceppi. Inoltre la presenza di geni allelici associati al gene dominante autosomico può spiegare la comparsa di diverse varianti fenotipiche.

5. *Diagnosi differenziale.* – Elementi per una diagnosi differenziale con la c. senile, generalmente sintomatica di lesioni a focolaio, vascolari o di altra natura, dei centri extrapiramidali, sono: la relativa mitezza delle ipercinesie, l'assenza di disturbi psichici, l'irregolare progressione, l'assenza di familiarità, tutte caratteristiche della c. senile.

Per la c. di Sydenham sono caratteri distintivi l'età, la malattia reumatica, l'assenza o la rarità di disturbi psichici, l'assenza di ereditarietà; inoltre è piuttosto frequente l'unilateralità del disturbo, mentre ciò è assolutamente raro nella c. di Huntington. Si è già parlato della difficoltà di diagnosticare correttamente casi di psicosi coreica quando manchino le ipercinesie. La c. postencefalitica, rara, può essere riconosciuta per i precedenti, l'età dei malati ed eventualmente per il reperto del liquor. La mioclonoepilessia si presenta nell'infanzia e le scosse muscolari sono guizzanti.

Particolarmente difficile può essere la diagnosi nei casi giovanili, nelle forme cliniche ipocinetico-rigide e nelle forme a lenta evoluzione in cui è possibile la confusione

Digitized by Google

con numerose malattie neurologiche denuncianti compromissione del sistema extrapiramidale.

Alcune rare forme morbose possono porre problemi diagnostici differenziali. Tra queste ricordiamo: la *coreo-atetasi familiare parossistica*, sindrome che s'inizia nell'infanzia, con attacchi di movimenti coreo-atetosici che si presentano anche più volte nella giornata, e che è considerata come un'epilessia riflessa (Stevens); la *sindrome demenziale*, che segue a coreo-atetosi, atassia, mioclonie e disturbi del comportamento, con degenerazione bilaterale del talamo; la *coreo-atetosi cronica con psicosi*, in cui i disturbi psichici, che s'iniziano tra i 15 e i 30 anni, sono seguiti da movimenti coreo-atetosici. Nella diagnosi differenziale bisogna tener conto anche di malattie con sintomatologia extrapiramidale, come la *degenerazione striato-nigrale*, la *malattia paliidopiramidale* o *dyssinergia cerebellaris mioclonica*, nonché il *morbo di Wilson*, la *malattia di Jakob-Creutzfeld*, la *malattia di Hallervorden-Spatz* e di *Pelizaeus-Merzbacher*.

6. *Prognosi*. – Il decorso della malattia è abitualmente progressivo; possono verificarsi arresti nella progressione con un decorso eccezionalmente lungo.

La durata media della malattia, dall'inizio alla morte del paziente, è di 10-15 anni; una durata superiore ai 20 anni si osserva solo nel 10% dei casi, mentre nel 70% dei casi la durata non supera i 15 anni. Sono ricordati casi della durata di un anno. Nelle donne la malattia ha generalmente un decorso più lungo che negli uomini. La morte avviene per malattie intercorrenti o per la cachessia generale, che si instaura progressivamente in tutti i casi. È frequente il suicidio.

7. *Trattamento*. – L'unico mezzo di profilassi è di evitare matrimoni, o la procreazione con membri di famiglie affette da tale malattia.

A scopo sintomatico, per sedare l'ipercinesia coreica, sono stati usati con un certo effetto numerosi derivati fenotiazinici (clorpromazina, perfenazina, trifluoperazina, tioridazina) e la reserpina, che ha dato buoni risultati, forse dovuti al fatto che questo farmaco produce un'ipocinesia parkinsonoide.

Effetti migliori sono stati segnalati con i butirrofenoni (v.) e con la benzquinamide (Quantril®). Discordi sono i risultati ottenuti con la chirurgia stereotassica, che non ha trovato larga applicazione. Alcuni AA. consigliano l'intervento di talamotomia soltanto se effettuato precocissimamente, cioè prima della comparsa dei disturbi vegetativi, di quelli psichici e dell'atrofia corticale con dilatazione ventricolare, limitato ad un solo lato, in quanto interventi bilaterali hanno dato sempre esito negativo (Guiot e coll.). I disturbi psichici e la demenza terminale spesso impongono il ricovero in ospedale psichiatrico.

Corea cronica dei vecchi (corea senile)

Ipercinesie di tipo coreico possono riscontrarsi in età avanzata come espressione di alterazioni cerebrali senili. La malattia ha un decorso lentamente progressivo. Si distingue dalla c. di Huntington per l'inizio più tardivo, per l'assenza di ereditarietà e la presenza di sintomi demenziali di tipo senile o arteriosclerotico.

Coree sintomatiche

Si designano con questo nome sintomatologie di tipo coreico dipendenti da grossolane alterazioni a focolaio dell'encefalo. Si tratta per lo più di emicoree.

La forma più nota è la *c. emiplegica* o *post-emiplegica*, osservabile nelle paralisi cerebrali degli adulti e nelle paralisi cerebrali infantili, oggi spesso considerate come casi di atetosi.

Fig. 2. Ipercinesie di tipo mioclonico e coreiforme in un caso di panencefalite nostrana. (*Osservazione Bini e Marchiafava*).

Digitized by Google

In questi casi l'emiplegia non è grave ed i movimenti involontari, che aumentano con il regredire della paralisi, sono principalmente a carico dei muscoli degli arti, mentre quelli della faccia sono il più delle volte risparmiati. Dal punto di vista fenomenologico sono spiccate le sincinesie d'imitazione, cioè movimenti associati degli arti colpiti, riproducenti movimenti volontari eseguiti con arti sani. Molto raramente possono riscontrarsi emicoree sintomatiche con emiplegia sensitiva.

La base anatomica di tali forme sintomatiche è rappresentata, di regola, dai disturbi cerebrali (arteriosclerosi, emorragie, rammollimenti) prevalenti nei vecchi; nei bambini le emicoree sono frequentemente associate ad altri disturbi motori, particolarmente atetosi (coreo-atetosi), e ad arresti di sviluppo psichico.

a) *Corea do encefolite*: durante l'epidemia di encefalite letargica sono stati osservati casi di c., spesso mortali, con movimenti involontari molto violenti, generalmente all'inizio limitati ad un solo lato del corpo, ma con successiva diffusione bilaterale. Recentemente con il termine *paroballismo* sono stati descritti movimenti involontari coreiformi in casi di leucoencefalite diffusa.

b) *Corea sifilitica*: manifestazioni di tipo coreico possono osservarsi raramente in corso di *lues cerebri* o di paralisi progressiva.

c) *Coreo traumatico*: molto raramente dopo un trauma cranioencefalico può svilupparsi una sintomatologia coreica.

Manifestazioni coreiche possono essere un sintomo in alcune malattie con alterazioni cerebrali diffuse come nell'ittero nucleare, nella malattia di Pelizaeus-Merzbacher, nella malattia di Schilder, in casi di leucoencefalite e nella policitemia vera.

Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico le interpretazioni non sono univoche. Alle varie ipotesi basate sui dati clinici e anatomopatologici si aggiungono ora i recenti dati neurofisiologici, quelli derivati dalle osservazioni tratte da pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia stereotassica, nonché le moderne acquisizioni biochimiche.

Sperimentalmente negli animali non si è riusciti ad ottenere manifestazioni coreiche con lesioni dei nuclei della base. Solo nelle scimmie lesioni del nucleo subtalamico producono discinesie. Questi movimenti involontari, solo grossolanamente di tipo coreico, persistono per un lungo periodo dopo l'intervento, sono di grande ampiezza e a carico dei muscoli prossimali degli arti e dei muscoli del tronco. Queste discinesie possono essere abolite da lesioni dei nuclei talamici laterali, della parte mediale del *globus pallidus*, o della zona H_2 di Forel, mentre non sono influenzate da lesioni dello striato. È stato dimostrato che gli impulsi responsabili di questi movimenti involontari vengono trasmessi dalla via corticospinale laterale, mentre non partecipano alla loro trasmissione le vie vestibolospinali, rubrospinali e quelle ponto-, medullo- e reticolospinali. Nelle scimmie anche lesioni bilaterali del *brachium coniunctivum* producono un'attività involontaria transitoria di tipo coreico. Anche questo tipo di discinesie sono abolite dalla distruzione di una congrua parte del nucleo ventrolaterale del talamo.

Nell'uomo movimenti involontari di tipo coreico possono osservarsi come complicanze di interventi di chirurgia stereotassica. In questi casi la lesione che scatena la sintomatologia coreiforme é situata nella parte anteriore o in quella ventrolaterale del talamo, nella regione subtalamica e anche nel nucleo subtalamico (Dierssen e coll.).

Peraltro i movimenti coreiformi possono essere aboliti o fortemente diminuiti da lesioni del *globus pallidus* controlaterale o del nucleo anteriore del talamo e del piede del peduncolo cerebrale o della colonna laterale del midollo spinale dello stesso lato (cfr. Martin) per cui è evidente che l'integrità di queste strutture deve essere relativamente conservata perché si possano manifestare i movimenti coreici.

I meccanismi neurofisiologici che entrano in gioco nella patogenesi delle discinesie di tipo coreico sono estremamente complessi e probabilmente determinati da uno squilibrio nel meccanismo della regolazione dei movimenti, causato dall'interruzione di quegli archi neuronali che collegano alcuni sistemi come il caudato, il *putamen*, il *globus pallidus* e il gruppo dei nuclei ventrali del talamo alle zone corticali d'origine delle vie motorie (v. anche: ATETOSI, *fisiopatologia*).

L'ipotesi patogenetica di Denny-Brown ammette che la lesione del nucleo caudato liberi una profusione di automatismi corticali, che danno origine ai movimenti coreici, sicché si deve ritenere che questa struttura eserciti un'attività soppressoria solo su un gruppo di reazioni corticali, mentre altre rimangono attive.

Peraltro si ritiene che anche la diminuzione dell'influenza inibitoria del *putamen* sul *globus pallidus* sia alla base delle discinesie coreiche. In tal caso il *globus pallidus*, liberato dai controlli inibitori, emette in modo eccessivo impulsi incontrollati che per la maggior parte giungono al talamo, nucleo ventrolaterale, e da qui alla corteccia premotoria (area 6), alterando le normali direttive motorie e producendo quindi le discinesie (Hassler e coll.). La trasmissione degli impulsi che turbano le funzioni motorie avviene attraverso il circuito pallido-talamo-corticale, per cui un'interruzione di questo circuito a livello talamico può interrompere i movimenti. Bisogna far notare però che negli animali la stimolazione o la distruzione isolata unilaterale del *globus pallidus* non produce effetti particolari (Mettler).

Considerando il metabolismo della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) si ritiene che la disinibizione del *globus pallidus* possa essere associata con una relativa ipersensibilità dell'attività di alcune vie nervose di cui la 5-HT è il mediatore neurochimico. Queste vie connettono lo striato con la *substantia nigro*, il mesencefalo con il *globus pallidus* e con lo striato e conducono altre afferenze allo striato.

I nuclei delle vie mesencefalo-pallidali sono situati nei nuclei del rafe del ponte e del tronco encefalico e mandano i loro assoni anche a strutture limbiche. Queste osservazioni hanno condotto al tentativo terapeutico nella c. di Huntington con 5-idrossitriptofano, precursore della 5-HT (Lee e coll.).

Bibliografia

Adams R. D., Sidnam R. L., *Introduction to Neuropathology*, 1968, McGraw-Hill, New York.

Ballabio C. B., *La malattia reumatica*, 1967, Minerva Medica, Torino.

Bonduelle M., *The Myoclonias*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 761.

Bouchet J. L., *Aperçu sur l'étiologie de la chorée de Sydenham*, 1961, Thesis, Nancy.

Brothers C. R. D., *J. Neurol. Sci.*, 1964, 1, 405.

Bruyn G. W., *Huntington's Chorea*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 298.

Burch P. R. J., *Huntington's Chorea: Age of Onset in Relation to Etiology and Pathogenesis*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 379.

Chapial J., Jean R. *et al.*, *Arch. Franç. Pédiat.*, 1957, 14, 910.

Colony H. S., Malamud N., *Neurology*, 1956, 6, 672.

Digitized by Google

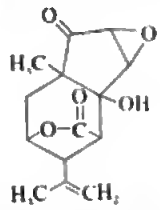
Denny-Brown D., *The Basal Ganglia and Their Relations to Disorders of Movement*, 1962, Oxford Univ. Press, New York, London.
Dierssen G., Gionio G. G., Cooper I. S., *Neurology*, 1961, **11**, 894.
Gebbink T. B., *Huntington's Chorea: Fibre Changes in the Basal Ganglia*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, North Holland, Amsterdam, p. 398.
Greenfield J. G., *Rheumatic Chorea*, in Blackwood W., McMenemey W. H. *et al.*, *Greenfield's Neuropathology*, 1963, Arnold, London, p. 117.
Guiot G., De Rome P., Arfel G., *Chirurgie stéréotaxique des syndromes extrapyramidaux*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, *Neurologie*, III, 17700 CIO, 1968, Ed. Technique, Paris.
Hallervorden J., *Chorea minor, Chorea gravidarum, Chorea senilis und andere Choreaformen*, in Lubarsch O., Henke F., Roessle R., *Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und istologie*, XIII, 1957, Springer, Berlin, p. 823.
Hansotia P., Cleeland C. S., Chun R. W. M., *Neurology*, 1968, **18**, 217.
Hassler R., *Stereotaxis Brain Surgery for Extrapyramidal Motor Disturbances*, in Schaltenbrandt G., Bailey P., *Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain*, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 472.
Haymaker W., *Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases*, 1969, Mosby, St. Louis, p. 404.
Hoefer P. F. A., Putman T. J., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1940, **44**, 517.
Hollander J. L., *Trattato di reumatologia*, I, 1965, Piccin, Padova.
Lee D. K., Markham C. H., Clark W. G., *Life Sci.*, 1968, **7**, 707.
Martin J. P., *Choreatic Syndromes*, in Vinken P. J., Bruyn G. M., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 435.
McMenemey W. H., *The Dementias and Progressive Diseases of the Basal Ganglia*, in Blackwood W. *et al.*, *Greenfield's Neuropathology*, 1963, Arnold, London, p. 520.
Meggendorfer F., *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1923, **87**, 1.
Meierhofer M., *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 1937, **97**, 13.
Nistri M., *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 1964, **67**, 264.
Shternberg E. Y., *Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov.*, 1961, **61**, 400.
Starr A., *Brain*, 1967, **90**, 545.
Stevens H., *Arch. Neurol.*, 1966, **14**, 415.
Stollermannn G. H., *J. A. M. A.*, 1961, **177**, 823.
Taranta A., Stollermann G. H., *Amer J. Med.*, 1956, **20**, 170.
Thiébaut F., *Sydenham's Chorea*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology.*, VI, 1968, North Holland, Amsterdam, p. 409.
Wilson K., *Neurology*, 1947, Arnold, London.

GIUSEPPE FRANCESCONI E ROMEO VIRGILI

CORIAMIRTINA

F. *coriomyrtine*. - I. *coriamyrtin*. - T. *Coriamyrtin*. - S. *coriamyrtina*.

La coriamirtina è un glicoside amaro contenuto nei frutti e nelle foglie di *Coriario myrtifolia* L., dove si trova in piccole proporzioni: 0,06-0,09 g in 1 kg della pianta fresca. Si presenta sotto forma di prismi incolori, inodori; p. f.: + 220 °C; solubili in acqua, alcol ed etere. Formula: $C_{15}H_{18}O_5$; p. m.: 278.



La c. possiede proprietà farmacologiche analoghe a quelle della picrotossina. Ha un'azione stimolante sul S.N.C., che dà un eccitamento dei centri respiratorio e vasomotorio e rapidamente trapassa in un quadro convulsivo. La c. è più attiva della picrotossina, ha un'azione più rapida ed un effetto maggiore a livello bulbare e mesencefalico. La sua azione stimolante i centri bulbari non trova impiego in terapia data la notevole tossicità della sostanza.

Bibliografia
Blekwenn W. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1940, **69**, 81.
Okuda T., Yoshida T., *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4191.
Swanson E. E., Chen K. K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1936, **37**, 410.

RENZO BENIGNI E VINCENZO FLORIO

CORI, MALATTIA DI. v. GLICOGENOSI.

CORINANTINA

F. *corynouthine*. - I. *corynonthine*. - T. *Corynanthin*. - S. *corynantina*.

La corinantina ($C_{21}H_{24}N_2O_3$; p. m.: 354,42) è un alcaloide (v. ALCALOIDI) isomero della yohimbina: la si ritrova nella corteccia di *Pseudocinchona africana*, albero della Costa d'Avorio, come pure, ma in piccole quantità, nella corteccia di *Corynanthe yohimbe*, rubiacea cinconoidea dell'Africa occidentale.

La c. è una base che cristallizza anidra dall'alcol assoluto, mentre dall'alcol e dall'etere acquosi cristallizza ritenendo 2 molecole di acqua di cristallizzazione, che viene persa riscaldando a + 100 °C o nel vuoto fosforico. Fonde a + 241, + 242 °C. È insolubile in acqua e negli alcali, è solubile nell'alcol, specie a caldo, nell'etere etilico, nel cloroformio e nell'etere acetico. I suoi sali son ben cristallizzati, specialmente il *cloridrato di c.* Per saponificazione, mediante potassa in ambiente alcolico, essa si trasforma in ac. corinantico con perdita di alcol metilico. La c. presenta le stesse reazioni colorate della yohimbina (disciolta in ac. solforico concentrato sviluppa una colorazione violetta-blu per aggiunta di tracce di cromato acido di K, o di clorato di K; in presenza di cloralio, in mezzo solforico, dà una colorazione blu; con cloruro ferrico, in soluzione alcolica, dà una colorazione gialla, etc).

La c. esplica, sull'uomo e sugli animali, azioni molto simili a quelle della yohimbina (v.). Essa ha infatti, come l'ergotossina e l'ergotamina (v. SEGALE CORNUTA), un'azione simpaticolitica, che si esplica soprattutto a carico dei recettori α-adrenergici; possiede, inoltre, una modica *azione anestetica locale*; provoca intensa vasodilatazione dei vasi penieni e degli organi genitali; inverte le azioni dell'adrenalina sulla pressione arteriosa e sul respiro (per cui si hanno ipotensione o polipnea da somministrazione di adrenalina), etc. La c. provoca una modesta ipertensione arteriosa e, a piccole dosi, stimola la respirazione, mentre a dosi più elevate la deprime.

L'*azione afrodisiaca* della c., conseguente alla vasodilatazione degli organi genitali, non è periferica, ma si determina per un aumento dell'eccitabilità riflessa del midollo sacrale, ove risiede il centro coordinatore dell'erezione.

Sembra che la c. possieda pure una modica *azione antipiretica*. Comparativamente alla yohimbina, la c. possiede *in vitro* un'attività α-adrenolitica 2 volte più intensa, mentre *in vivo* è meno attiva e sensibilmente meno tossica. Di contro, l'azione anestetica locale della c. risulta essere ca. 8 volte più debole di quella della yohimbina.

La *corinantelna* e la *riconfillina* sono due metossicorinantine dalla medesima formula bruta ($C_{22}H_{26}N_2O_4$); però la prima ha un netto potere α-adrenolitico, mentre la seconda ne è sprovvista.

Bibliografia
Bovet D., Bovet-Nitti F., *Médicaments du système nerveux végétotif*, 1948, Karger, Basel, p. 317.
Lebeau P., Courtois G., *Traité de pharmacie chimique*, II, 1938, Masson, Paris, p. 1689.

LEONARDO DONATELLI E EMILIO MARMO

Digitized by Google

CORIOMENINGITE LINFOCITARIA

F. *choriomèningite lymphocytoire.* - I. *lymphocytic choriomeningitis.* - T. *Choriomeningitis lymphocytario.* - S. *coriomeningitis linfocitorio.*

La coriomeningite linfocitaria è una malattia ad etiologia virale, che può colpire l'uomo causando una sindrome meningea per lo più benigna, ma è essenzialmente un'infezione degli animali, specialmente del topo. Il virus venne isolato originariamente nel 1934 dalla scimmia, ma dopo di allora fu riscontrato nei roditori, in particolare nel topo e contemporaneamente anche nel liquor cerebrospinale di individui affetti da meningite asettica.

Il virus della c. l. è un RNA-virus ed è sensibile all'azione dell'etere. In base a determinazioni ottenute mediante la filtrazione e la centrifugazione, la particella appariva compresa fra i 40 e i 60 mμ. L'osservazione al microscopio elettronico ha rilevato invece che il virus della c. l. è notevolmente pleomorfo, così che accanto a particelle della grandezza di 50 mμ ve ne sono altre che arrivano ad un diametro di 200 mμ; mentre le prime hanno una forma rotondeggiante, quelle più grandi presentano un aspetto simile ad una coppa molto svasata. La particella è costituita da una membrana ben definita, con propaggini della superficie esterna molto ravvicinate: all'interno della membrana si notano alcuni granuli opachi agli elettroni, in numero variabile e sensibili all'azione della ribonucleasi. La presenza di questi granuli (corrispondenti probabilmente al materiale genetico del virus) ha fatto includere il virus della c. l. in un nuovo gruppo di virus, per il quale è stato proposto il nome di *arenovirus* (da arena, sabbia). Il virus si moltiplica bene anche *in vitro* in diversi tipi di cellule, in alcune delle quali causa anche un evidente effetto citopatico; cresce bene pure sulla membrana corionallantoidea e nel sacco vitellino di uova embrionate. Il virus della c. l. ha destato interesse in seguito alle molte ricerche sperimentali eseguite specialmente nel topo e che nel loro insieme hanno indotto alcuni scienziati a ritenere che l'infezione congenita del topo con questo virus determini sempre nell'animale una tolleranza immunologica verso il virus stesso. Recentissimi studi hanno invece rivelato che tale tolleranza non sarebbe assoluta e che l'infezione cronica sostenuta da questo virus determina in molti ceppi di topi, inoculati alla nascita, una glomerulonefrite associata ad altre alterazioni riscontrabili in vari tessuti e dovute al depositarsi di complessi antigene-anticorpo: queste ricerche hanno aperto tutto un nuovo capitolo sulla patologia da immunocomplessi nelle malattie da virus e ne hanno prospettato una particolare patogenesi.

Non esiste una terapia specifica.

La malattia si può manifestare in individui di qualsiasi età venuti a contatto con il virus, che viene eliminato dai topi infetti o portatori: il virus giungerebbe all'uomo attraverso le vie respiratorie; da qualcuno è stata prospettata l'ipotesi che possa essere trasmesso da insetti vettori.

L'infezione nell'uomo assume nelle forme tipiche l'andamento clinico proprio della meningite asettica e si accompagna quindi ai sintomi caratteristici di questa sindrome: febbre, cefalea e vomito, con rigidità nucale più o meno accentuata e Kernig positivo. Sono rarissime le manifestazioni paralitiche. Indicativi sono i reperti nel liquido cefalorachidiano: la pressione è lievemente aumentata, il colore è chiaro od opalescente secondo il grado di pleiocitosi, che si aggira di solito fra 150 e 400 linfociti per mm^3; il contenuto di proteine è solo leggermente aumentato. Come si è detto è questo il quadro più tipico; ma l'infezione può presentarsi clinicamente come una forma similinfluenzale, come una forma influenzale cui segue la sintomatologia meningitica, come una meningoencefalite e raramente come una forma sistemica grave, ad esito mortale; spesso l'andamento clinico è del tutto inapparente.

La diagnosi di certezza della c. l., necessaria per differenziarla dalle molte infezioni capaci di determinare una sindrome identica, si basa sull'isolamento del virus dal sangue, o più facilmente dal liquor, oppure sui dati sierologici ottenuti mediante la prova di neutralizzazione o più correntemente con quella di fissazione del complemento, espletate su due campioni di siero del paziente, prelevati l'uno nella fase acuta della malattia e il secondo nel periodo di convalescenza.

Bibliografia

Oldstone M. B. A., Dixon F. J., *J. Exp. Med.*, 1969, 129, 483.
Warren J., *Lymphocytic Choriomeningitis Virus*, in Harsfall F. L., Tamm I., *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1965, Lippincott, Philadelphia.

ITALO ARCHETTI

CORION

F. *chorion.* - I. *chorion.* - T. *Chorion.* - S. *corion.*

Il corion è la membrana che, nei Sauropsidi e nei Mammiferi, si differenzia alla superficie del germe e avvolge l'embrione e gli annessi embrionali. Esso s'identifica al momento della separazione dell'amnio, con un processo di saldatura e rottura. È detto anche *membrana coriale* o *sacco coriale*. Il c. è costituito da uno strato ectodermico esterno e da uno strato mesodermico interno, precisamente dalla lamina somatica o parietale di questo. Il c. dei Sauropsidi viene ad avvolgere, al polo opposto a quello in cui si sviluppa l'embrione, l'albume, prodotto dalla secrezione delle ghiandole dell'albume delle vie genitali materne, costituendo il sacco dell'albume. In questi animali il c. è liscio ed è anche chiamato *sierosa*. Contro il c., dall'interno, si adagia l'allantoide che, estendendosi, viene a contatto con quasi tutta la sua superficie.

Nei Mammiferi lo sviluppo e la forma del c. sono assai vari, mantenendo esso la forma della blastocisti (sferoidale, ovoidale, a barile, a tubo). In alcuni Mammiferi (Monotremi, Marsupiali e Carnivori), il c. si identifica col processo della formazione dell'amnio per pieghe, ma in altri è indipendente da questo, poichè l'amnio ha altra origine (v. AMNIO). Nei Roditori, a seguito del processo di entipia, il c. si distrugge in grandissima parte e la blastocisti presenta l'entoderma quale strato più superficiale; resta solo quella zona che concorre alla formazione della placenta (cono trofoblastico).

Anche nei Mammiferi il c. è formato da uno strato più esterno ectodermico e da uno più interno mesodermico; lo strato ectodermico, derivato dal *trofoblasto*, può essere liscio, come nei Monotremi e nei Marsupiali, o presentare delle villosità nel cui interno può penetrare mesoderma e, con questo, vasi sanguigni. La disposizione e la forma dei villi coriali è molto varia: sono piccole pieghe nel maiale, laminette nei Carnivori e nei Roditori, villi digitiformi o lamellari nei Ruminanti, villi arborescenti e diramanti nei Primati e nell'uomo. La distribuzione di questi villi è pure assai varia e questo contribuisce ai diversi aspetti macroscopici della placenta (v.). Possono essere diffusi su tutta la superficie del c. oppure a ciuffi plurimi (Ruminanti) o disposti in una fascia anulare (Carnivori) oppure limitati a una zona discoidale (uomo, Primati, Chirotteri). Generalmente, le estroflessioni si formano dapprima in modo diffuso e poi si

Digitized by Google

atrofizzano varie parti; così si parla, nel caso dell'uomo, di un c. liscio (per quella parte in cui i villi si sono atrofizzati) e di un c. frondoso.

Nei Mammiferi contro la superficie interna del c. si adagiano il sacco del tuorlo e l'allantoide. Nei Marsupiali i vasi del sacco del tuorlo penetrano nel c. e questo determina la formazione di una così detta placenta onfaloidea. Nei Mammiferi superiori, pur essendovi a volte anche una limitata vascolarizzazione onfaloidea, sono invece i vasi della allantoide che penetrano nel c. e nei suoi villi; si costituisce così la placenta allantoidea; i vasi allantoidei (una vena e due arterie) sono detti vasi ombelicali.

ALBERTO STEFANELLI

CORIONEPITELIOMA

F. *chorionépithéliome*. - I. *chorionepithelioma*. - T. *Chorionepitheliom*. - S. *corionepitelioma*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1089). - **Anatomia patologica** (col. 1090). - **Sintomatologia** (col. 1092). - **Valutazioni ormonali** (col. 1092). - **Diagnosi** (col. 1094). - **Profilassi** (col. 1097). - **Terapia** (col. 1097).

Definizione e generalità

La prima segnalazione che riguarda il corionepitelioma è venuta nel 1889 da parte di Saenger, che definì questo tumore *deciduoma maligno*; nel 1895 Marchand ne stabilì l'origine dal trofoblasta.

L'alta malignità di questo tumore, per la spiccata aggressività delle cellule epiteliali trofoblastiche proliferanti, ha fatto affermare nel 1941 ad Edwing che la diagnosi di c. deve considerarsi errata quando la paziente viene a guarigione.

Per c. s'intende un tumore a spiccata malignità, costituito da cellule del mantello epiteliale del villo coriale (cito- e sinciziotrofoblasto).

Si distingue in c. di origine gravidica (gestocorionepitelioma) e c. di origine non gravidica (c. autoctono).

Il *gestocorionepitelioma* è di gran lunga più frequente: nel 50% dei casi origina da una pregressa mola vescicolare, nel 30% da un pregresso aborto, nel 20% da una gravidanza normale.

TAB. I. FREQUENZA DEL CORIONEPITELIOMA

Autore	Unica incidenza per numero dei parti o gravidanze	Nazione
Pinedo	1 su 77.592 parti	Venezuela
Parson	» » 70.000 »	U.S.A.
Alter	» » 53.000 »	» »
Wei Ping	» » 496 »	Formosa
McGregor	» » 44.000 gravidanze	Messico
Sobéron	» » 27.795 »	»
Jouraviett	» » 26.000 »	U.R.S.S.
Villavivencio	» » 24.000 »	Cile
Schumann	» » 12.847 »	U.S.A.
Engelhardt	» » 5112 »	Germania
Vergara	» » 5084 »	Colombia
Acosta-Bendk	» » 4363 »	»
Valencia	» » 2832 »	»
Duarte	» » 7068 »	Brasile
Poerr	» » 1115 »	Indonesia
Hasegawa	» » 300 »	Giappone

Per quanto riguarda l'Italia non si hanno dati precisi.

Il *c. autoctono* o *corionepiteliobblastoma* deriva da residui embrionali dell'ovaio e del testicolo. Questa distinzione, oltre che per l'aspetto istogenetico, ha importanza in quanto il decorso e la risposta terapeutica della neoplasia sono completamente diversi.

La frequenza del c. presenta notevoli differenze geografiche (tab. I) ed è nettamente in rapporto con quella della mola vescicolare (v.).

Si è attribuita un'influenza sulla frequenza della mola vescicolare, e quindi del c., allo stato di insufficienza alimentare proteica presente in alcune aree geografiche; tale veduta trova conferma nell'osservazione di un aumento dei tumori trofoblastici durante la II guerra mondiale in alcune popolazioni di zone occupate.

La partecipazione di fattori infettivi, genetici, razziali, ormonali, enzimatici, ambientali, sostenuta di volta in volta da diversi AA., resta da dimostrare.

Nel sud-est asiatico, dove i c. sono più frequenti, si ha un'alta percentuale di derivazione da gravidanza a termine.

Dal 3 al 5% delle mole vescicolari subiscono la trasformazione maligna che è più frequente nell'età avanzata. Secondo recenti segnalazioni, in Spagna il 13,3% delle mole vescicolari dà origine al c.

Anatomia patologica

L'organo prevalentemente colpito è l'utero. La localizzazione corionepiteliomatosa è costituita da uno o più nodi color vinoso, di vario volume, da quello di un cece a quello di un'arancia, indovati più o meno profondamente nel contesto del miometrio, oppure sporgenti con aspetto poliposo nella cavità uterina. Il c. può infine assumere una tendenza invasiva e raggiungere il perimetrio perforando il viscere, con conseguente emorragia endoperitoneale, o interessare le strutture parametrali (fig. 1).

Le metastasi, a varia sede, presentano caratteristiche microscopiche diverse secondo gli organi colpiti e l'estensione, tuttavia il colore permane tipico per la partecipazione costante di fenomeni emorragici e necrotici più spiccati verso il centro del nodo corionepiteliomatoso.

Le metastasi vaginali, le più frequenti, si presentano come nodi, in genere, del volume di un pisello, di colore rosso scuro.

Microscopicamente il nodulo corionepiteliomatoso appare privo di stroma e di vasi propri; l'aggressività epiteliale è rivolta verso i vasi, specialmente quelli venosi, nell'interno e attorno ai quali il tumore si sviluppa determinandone l'usura delle pareti e quindi emorragie con conseguente necrosi.

Gli elementi tumorali sono costituiti da cellule del sinciziotrofoblasta e del citotrofoblasta (cellule di Langhans), che possono essere contemporaneamente ed uniformemente rappresentate o presenti con prevalenza dell'uno o dell'altro tipo. Tali cellule sono disposte in modo irregolare e compatto, oppure in festoni a decorso irregolare (fig. 2).

La diagnosi istologica non è sempre agevole: difficoltà si incontrano per differenziare l'endometrite sinciziale o alcune gemmazioni epiteliali di mole a spiccata proliferazione, mentre talvolta l'aspetto istologico richiama quello sarcomatoso; anche la differenziazione con il carcinoma mesonefrico può essere difficile.

Le metastasi, data l'aggressività angiotropa degli elementi blastomatosi, avvengono più frequentemente per via ematica; quelle vaginali (50%) si ammette seguano la via venosa retrograda, favorite dai plessi venosi genitali e dalle modificazioni emodinamiche locali. La metastatizzazione si verifica a carico dei polmoni, del fegato, del cervello, dei reni e di altri organi.

È risaputo che il c. può manifestarsi dopo una mola vescicolare o comunque dopo una gravidanza, a distanza di poche settimane o mesi (c. precoce) o dopo un periodo alquanto lungo di 1 o più anni (c. tardivo). A spiegazione dell'insorgenza tardiva si deve ammettere che elementi epiteliali coriali, indovati nel contesto di diversi organi (utero, polmone, etc.), possano rimanere silenti ed attivarsi per particolari condizioni biologiche favorevoli.

35 - IV.

Digitized by Google

Fig. 1. C. uterino. *A sinistra*: nodulo corionepiteliomatoso a sviluppo intramurale. *Al centro*: aspetto polipoide del tessuto neoplastico a sede prevalentemente cervicale. *A destra*: c. nodulare iuxtamucoso, cisti ovariche bilaterali.

Un cenno merita il problema riguardante il c. come complicanza di una gravidanza che segue il suo normale decorso. Questa evenienza clinica può trovare spiegazione da ipotesi diverse. Ad es., solo una piccola zona, anche microscopica, della placenta può essere colpita senza interessare la parete uterina; da questo piccolo nucleo possono staccarsi emboli dando luogo a metastasi in diversa sede. Oppure, in caso di gravidanza gemellare, uno dei dipartimenti può presentare un'evoluzione normale, mentre l'altro in epoca precoce può subire una trasformazione corionepiteliomatosa metastatizzante; vi può essere una regressione di un nodo blastomatoso a sede placentare, con persistenza ed evoluzione degli elementi metastatici; può essere che il nodo placentare, se di modeste dimensioni, sfugga all'osservazione. Oppure, residui corionici, normali o non, appartenenti a gravidanze precedenti, possono rimanere silenti e attivarsi in occasione di una nuova gravidanza. Infine, elementi del *chorion laeve* a livello della decidua capsulare possono andare incontro alla proliferazione invece che a fenomeni regressivi.

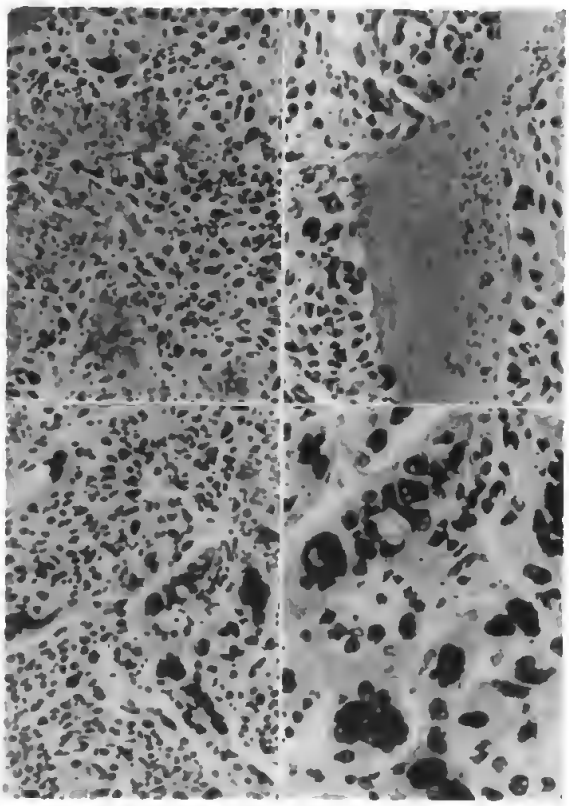


Fig. 2. C. sviluppatosi su di una mola vescicolare. Microfotografie di alcuni tipici quadri istologici: sono riconoscibili cellule di Langhans e tipici elementi sinciziali più evidenti nella microfotografia in basso a destra.

Sintomatologia

La sintomatologia non è caratteristica: frequente l'emorragia genitale, continua o subcontinua, generalmente scarsa, più raramente cospicua ed improvvisa, rara l'amenorrea. Spesso la metrorragia è alternata a xantorrea fetida; insorge presto febbre, generalmente elevata, che episodicamente può essere preceduta da brivido, denunciando l'invasione microbica delle zone in necrosi. Possono comparire anemia, proteinuria, infine cachessia. La diffusione metastatica evoca i sintomi dipendenti dalla sede e dall'estensione del processo morboso a carico dei vari organi: polmoni, fegato, cervello, rene, vescica, intestino, etc. La sintomatologia genitale può talvolta mancare o risolversi, mentre è presente o prevale quella legata all'interessamento di organi distanti.

Non poche pazienti sono state ritenute affette da tbc polmonare e per tale forma curate, mentre si è in seguito appurato trattarsi di metastasi polmonari corionepiteliomatose.

Localizzazioni epatiche, renali, cerebrali manifestantisi a distanza di diversi anni da una isterectomia per mola vescicolare hanno creato difficoltà diagnostiche.

Il corpo dell'utero può essere normale come volume e consistenza; più spesso è aumentato, a superficie variamente irregolare per la presenza di nodosità sottosierose e a consistenza diminuita. Nel 30% ca. dei casi sono palpabili le ovaie in degenerazione cistica così come avviene nelle mole vescicolari.

La presenza di metastasi vaginali può facilitare notevolmente la diagnosi per l'aspetto caratteristico dei noduli corionepiteliomatosi.

La diagnosi differenziale può essere posta con polipi placentari, fibromiomi sottomucosi, gravidanza extrauterina con emorragia endoperitoneale nei casi di perforazione uterina, o di c. a sede tubarica primitiva, tumori dell'endometrio, tumori ovarici.

L'esame istologico su frustoli asportati può chiarire la diagnosi, ma non è tuttavia raro che l'esame strumentale della cavità uterina, anche ripetuto ad intervalli di parecchi giorni, risulti negativo, essendo il nodo tumorale indovato nel contesto del miometrio senza rapporti con la cavità uterina.

L'esame citologico su materiale prelevato in vagina solo raramente può evidenziare cellule ascrivibili alla componente tumorale.

Valutazioni ormonali

È certo che le cellule trofoblastiche, normali o patologiche, sono capaci di produrre ormoni ad attività gonadotro-

Digitized by Google

pica. Nelle forme che stiamo considerando le cellule trofoblastiche conservano, oltre che le attitudini invasive, la proprietà di produrre gonadotropina corionica (H.C.G.) in quantità elevata. Si ritiene che il ritrovare nelle urine delle 24 h oltre 400.000 U.I. di H.C.G., sia indicativo per la presenza della mola vescicolare, oltre 500.000 U.I., per la presenza del c. Questi valori sono significativi notandosi da caso a caso oscillazioni anche notevoli. I casi sicuramente accertati di c. in assenza di H.C.G. nelle urine sono rarissimi.

Il dosaggio dell'H.C.G. studiato contemporaneamente con i metodi biologico ed immunologico ha consentito a Hobon e Wide (1968) di ritenere che esista una frazione di H.C.G. biologicamente inerte: il rapporto fra le due frazioni potrebbe assumere un significato prognostico in quanto la presenza di una elevata quantità della frazione biologicamente inerte evoca la possibilità di un trofoblasta anomalo.

Il diffondersi dei metodi radioimmunologici potrà essere certamente utile per chiarire alcuni punti oscuri in questo campo.

La secrezione di gonadotropina si osserva nella mola vescicolare, nei c. di origine gravidica ed in quelli autoctoni (nell'ovaio e nel testicolo di bambini e di adulti).

Il dosaggio della H.C.G. è utile non solo ai fini diagnostici ma anche per valutare l'andamento dell'effetto terapeutico o la riaccensione a distanza del processo neoplastico.

La gonadotropina prodotta dalle cellule trofoblastiche induce nell'organismo ospite modificazioni che possono essere di un certo valore diagnostico: così la presenza di queste cellule nei tumori delle ovaie e dei testicoli può determinare la comparsa di una pubertà precoce. Nel 30% dei casi di mola vescicolare o di c. si nota un aumento di volume delle ovaie che non è in rapporto con la quantità di ormone circolante.

La presenza di una elevata secrezione di H.C.G., espressione di alta attività trofoblastica, non è di per sé espressione di c. o di mola vescicolare.

L'insorgere di una gravidanza in una donna precedententemente affetta da mola vescicolare o da c. può determinare la presenza di un alto titolo di gonadotropina nella fase precoce fino a raggiungere il massimo intorno al 60° giorno per ritornare gradatamente ai tassi della gravidanza normale in fase più avanzata; tale discesa è più tardiva nelle gravidanze gemellari.

Nel 30% dei casi di forme trofoblastiche benigne o maligne si nota una modica galattorrea.

1. *Estrogeni e progesterone.* – Nelle portatrici di mola o di c. vi è un aumento di produzione di estrogeni in confronto alla non gravida ma non alla gravida normale. Nella gravidanza normale steroidi inattivi come il deidroepiandrosterone, derivati dalla surrenale materna e fetale, sono trasformati in estriolo dalla placenta.

L'iniezione di deidroepiandrosterone solfato in una paziente con mola vescicolare determina un aumento degli estrogeni escreti dimostrando la capacità del tessuto trofoblastico di convertire il precursore steroideo.

Nel c. gli estrogeni sono eliminati con tassi molto bassi.

I metaboliti denuncianti un'attività luteinica non dimostrano tassi di eliminazione urinaria di valore probativo.

2. *Ormone tireotropo* (*T.S.H.*). – In gruppi di pazienti con mola vescicolare e c. è stato messo in evidenza un aumento dell'attività tireotropa del siero, che ritorna a valori normali dopo la guarigione.

Da controlli risulterebbe che le cellule trofoblastiche elaborerebbero un prodotto T.S.H.-simile attivo, immunologicamente differente da quello ipofisario.

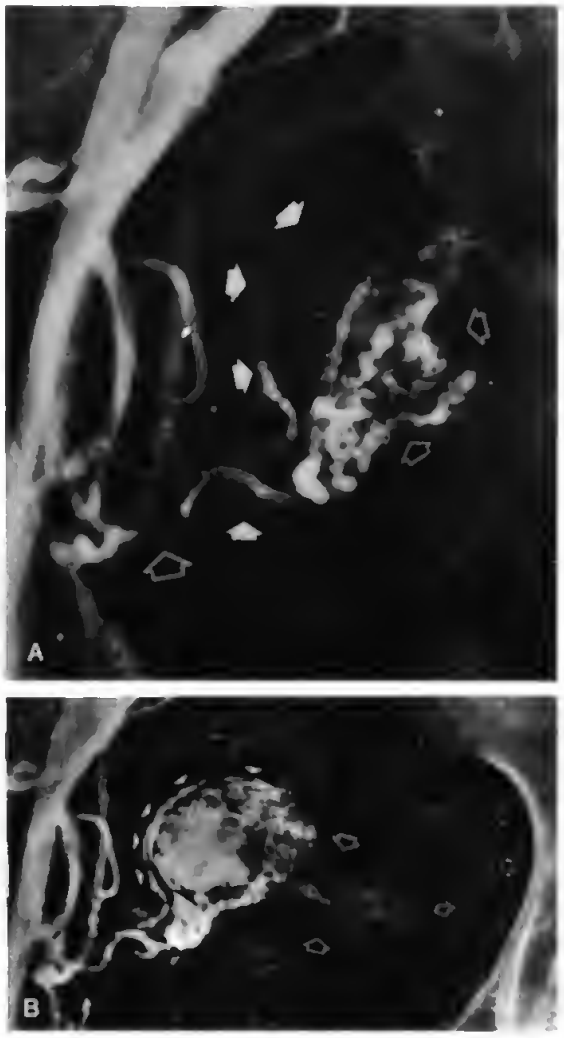


Fig. 3. C. uterino: arteriografia dell'emipelvi di destra. *A*) Prima fase: arteria uterina aumentata di volume (freccia vuota grande) con sfioccamento di convoluti vasali ectasici (frecce vuote piccole), accentuazione della trama vascolare perifocale; *B*) nucleo corionepiteliomatoso impregnato con disposizione a tenaglia dei vasi circostanti, rapida impregnazione del flusso venoso uterino di sinistra.

3. *Somatomammotropina corionica umana* (*H.C.S. o P.L.H.*). – È dosabile nella gravidanza normale a partire dalla VII settimana di amenorrea; nelle gravidanze molari è presente in quantità inferiore alla norma. La sua presenza è stata dimostrata in casi di mola o di c. Una maggiore esperienza in questo campo potrà essere utile alla valutazione diagnostica.

Diagnosi

La diagnosi di c. deve sospettarsi in presenza di menometrorragie anche lievi, di emorragie polmonari o disturbi respiratori in donne che abbiano avuto una gravidanza a termine o esitata in aborto da tempo più o meno lungo, specialmente se nell'anamnesi risulta una mola vescicolare, se l'esame radiologico del torace evidenzia eventuali metastasi o se si nota la presenza di nodi vaginali abba-

Digitized by Google

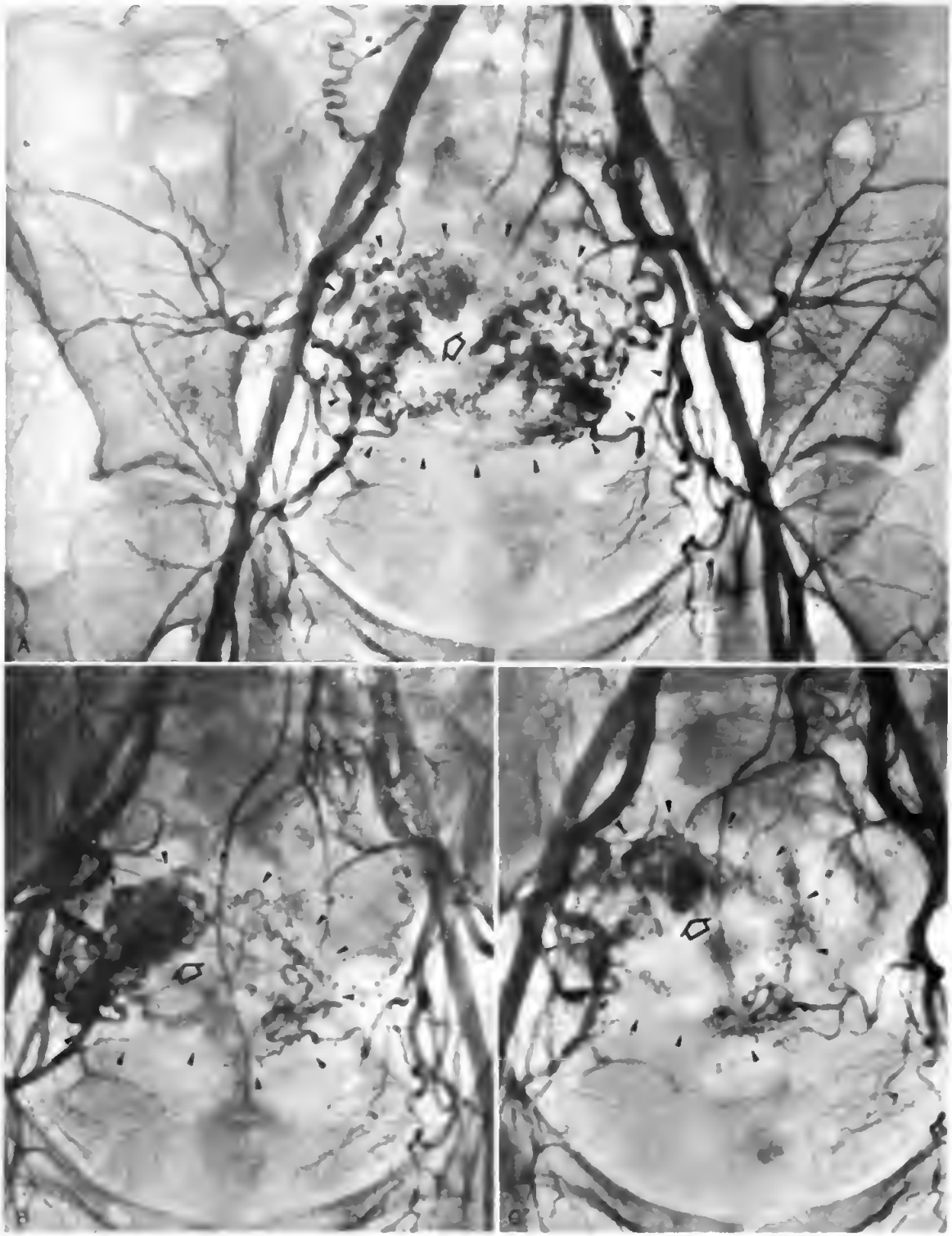


Fig. 4. Angiografia pelvica: *A*) prima della chemioterapia; *B*) dopo un primo e *C*) dopo un secondo ciclo di terapia. In *A*) aumento della vascolarizzazione uterina specie a destra per la presenza di ampie lacune vasali, in *B*) normalizzazione del quadro arteriografico a sinistra e persistenza a destra di un nucleo di irregolarità angiografiche che tende a ridursi ulteriormente in *C*).

Digitized by Google

stanza tipici. Il rilievo di tassi urinari di H.C.G., specie se tendenti ad aumentare, convalida il sospetto diagnostico.

L'esame istologico dovrebbe definire la diagnosi. A parte la già ricordata difficoltà di ottenere il tessuto interessato dal processo neoplastico con la biopsia endouterina, sono notevoli le difficoltà di diagnosi istologica, al punto che solo nel 30% dei casi sottoposti al controllo di diversi patologi è stato possibile raccogliere concordanze di giudizio diagnostico.

Il perfezionarsi di metodi d'indagine ormonale e i recenti apporti della tecnica angiografica hanno facilitato la diagnosi.

Angiografia pelvica. – Lo studio della vascolarizzazione pelvica, con la tecnica di Seldinger o con accorgimenti di arteriografia selettiva dell'arteria ipogastrica e dei suoi rami principali, consente di ottenere immagini caratteristiche per il c. i cui elementi principali sono rappresentati da un maggior calibro dei vasi uterini, dallo sfioccamento di convoluti vasali ectasici, dalla comparsa del nucleo corionepiteliomatoso fortemente radiopaco, dalla disposizione a tenaglia intorno al nodo neoplastico dei vasi circostanti, dal rapido deflusso venoso e da altri segni meno caratteristici (fig. 3).

Poiché il catetere di politetrafluoroetilene di piccolo diametro può essere lasciato in *situ* anche per diverse settimane, esso viene utilizzato per l'introduzione di farmaci e per il controllo delle modificazioni angiografiche utili nella valutazione dei risultati del programma terapeutico (fig. 4).

Profilassi

La profilassi del c. si avvale dell'adeguata cura dei casi di aborto e soprattutto della mola vescicolare.

Per quanto riguarda la mola vescicolare, sia in sede, sia spontaneamente espulsa o artificialmente svuotata, è opportuno ricordare che certi orientamenti terapeutici da alcuni ancora seguiti devono essere considerati inopportuni o dannosi: come gli interventi demolitori (da riservare a casi eccezionali complicati da emorragie profuse per perforazioni uterine o per altre cause); lo svuotamento per via vaginale e tanto più il *curettage* per via addominale isterotomica. Lo svuotamento per aspirazione si è dimostrato il meno pericoloso; così la provocazione dell'espulsione con infusione endovenosa lenta di oxitocici.

Infatti tutte queste modalità di cura con intensità diversa favoriscono la diffusione a distanza per via venosa di cellule trofoblastiche, che, d'altra parte, sono spesso già presenti in vari organi, così come si nota anche nella gravidanza normale.

Nei casi di mola vescicolare *in situ*, accertata con i vari mezzi clinici, la chemioterapia per via generale (6-mercaptopurina) o endoarteriosa (methotrexate) consente sempre di provocare l'espulsione spontanea del materiale molare morto e contemporaneamente l'estirpazione degli elementi residuali trofoblastici indovati nella compagine delle pareti uterine oltre che in altri visceri.

Il materiale espulso presenta, sia macroscopicamente che istologicamente, alterazioni che denunciano la completa inattività funzionale del mantello epiteliale.

Generalmente sono somministrati 15 mg di methotrexate per via endoarteriosa e 200 mg di 6-mercaptopurina *pro die* in cicli di 5-10 giorni regolati dalla comparsa e successiva scomparsa dei segni di tossicità.

Due cicli risultano sufficienti nella maggior parte dei casi.

Terapia

La terapia del c. ha conseguito in questi ultimi anni notevoli progressi con l'uso dei farmaci idonei. Tuttavia non mancano casi di insuccesso legati o alla diagnosi tardiva o all'instaurarsi di fenomeni di resistenza oppure ad incompletezza delle cure messe in atto.

Possiamo schematicamente distinguere gli indirizzi terapeutici in chirurgici, radianti, medici.

1. *Terapia chirurgica.* – Dà meno del 40% di risultati positivi con l'isterectomia quando il tumore è localizzato solo all'utero, che è evenienza infrequente. Non vi sono praticamente sopravvivenze in presenza di metastasi per quanto si siano segnalati casi di guarigione dopo isterectomia in presenza di metastasi polmonari. Questa evenienza è da considerarsi rarissima e discutibile; comunque non è indicativa per la scelta dell'indirizzo terapeutico.

La terapia demolitrice, isolata o associata ad altre modalità di cura, preclude la possibilità di altre gravidanze.

Alcuni AA. sono ancora orientati verso la terapia chirurgica lasciando eventualmente le ovaie nelle donne giovani, e associando talvolta la terapia radiante e la chemioterapia.

Secondo Hertz e coll., l'asportazione delle ovaie renderebbe il tumore più sensibile alla successiva chemioterapia.

2. *Radioterapia.* – Per quanto la terapia radiante dimostri un evidente effetto sulle metastasi polmonari, è da ritenere che il c. sia radiosensibile ma non radiocurabile.

L'associazione chemio-radioterapia potrebbe essere giustificata da presupposti teorici e da qualche ancor rara osservazione, ma non dispone ancora di una casistica sufficiente.

3. *Terapia medica.* – È indubbio che la chemioterapia costituisca oggi il mezzo più idoneo al trattamento del c.

I farmaci più usati sono il methotrexate (o ametopterina), la 6-mercaptopurina, l'actinomicina D, la vincaleucoblastina (o vinblastina), la procarbazina (Natulan®).

L'ametopterina, antimetabolita dell'ac. folico, interferisce nella sintesi del DNA, ed i suoi effetti tossici sono ridotti dalla somministrazione del *citrovorum factor*. È somministrata *per os* o per via parenterale nelle dosi di 10-30 mg *pro die*.

La 6-mercaptopurina, antimetabolita purinico, può considerarsi un potenziante dell'azione antifolica dell'ametopterina. Si somministra *per os* nella dose di 4 mg/kg di peso corporeo.

L'actinomicina D, antibiotico a struttura polipeptidica, ostacola la formazione dell'RNA. Si somministra a dosi di 0,5 mg al dl per 5-6 giorni secondo la tolleranza individuale.

La vincaleucoblastina, alcaloide della *Vinca rosea*, agisce sul fuso mitotico con il blocco della metafase. È somministrata alla dose settimanale di 0,15 mg/kg di peso corporeo.

La procarbazina, il cui meccanismo d'azione non è completamente noto, si somministra a dosi di 250-1000 mg *pro die* per 6 giorni.

Il trattamento polichemioterapico, associando farmaci a diverso punto di attacco, può essere utile per il potenziamento dell'effetto terapeutico: tipica l'associazione ametopterina + 6-mercaptopurina (v. sopra).

La perfusione distrettuale arteriosa con farmaci idonei dà i migliori risultati; con tale metodica infatti si raggiungono i seguenti vantaggi: 1) una più elevata concentrazione del farmaco nei distretti colpiti dalla neoplasia con conseguente, seppur artificiosa, «selettività terapeutica topografica»; 2) riduzione della tossicità generale con dosi anche superiori a quelle usate per via sistemica; 3) riduzione dell'insorgenza della chemioresistenza; 4) più rapido effetto terapeutico.

Digitized by Google

Durante la cura con ametopterina o con gli altri farmaci antiblastici in genere, per la tossicità che questi preparati presentano anche per le cellule normali, sono indispensabili controlli accurati dell'emopoiesi e delle reazioni tossiche di varia natura (mucositi, depressione immunitaria).

V. anche: ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTIFOLICI (II, 302).

Bibliografia

Bagshawe K. D., in Porter R., Wiltshaw E., *Methotrexate in the Treatment of Cancer*, 1962, Wright, Bristol, p. 34.
Bagshawe E. D., *Brit. Med. J.*, 1963, **5368**, 1303.
Bagshawe K. D., in Kellar R. J., *Modern Trends in Gynecology*, III, 1963, Butterworths, London.
Bagshawe K. D., Wilde C. E., *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 1964, **71**, 565.
Bagshawe K. D., Wilde C. E., *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 1965, **72**, 59.
Bocci A. *et al.*, *Omnia Med.*, 1965, **63**, 309; 255.
Borrel U., Fernstrom I., *Acta Radiol.*, 1961, **65**, 113.
Borrel U. *et al.*, *Acta Radiol.*, 1955, **44**, 378.
Borrel U. *et al.*, *The Diagnosis of Hydatidiform Mole, Malignant Hydatidiform Mole and Choriocarcinoma with Special Reference to the Diagnostic Value of Pelvic Arteriography*, 1966, Thomas, Springfield.
Brewer J. L. *et al.*, *Amer J. Obstet. Gynec.*, 1964, **90**, 566.
Dietrick R. B., Yune H. Y., *New Med. J.*, 1962, **5**, 71.
Dietzel H. A., Schwarz R. H., *Arch. Surg.*, 1966, **92**, 301.
Goldstein D. P., Duncan E. R., *Clin Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 313.
Gore H., Hertig A. T., *Clin. Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 269.
Hertig A. T., in Meigs E. V., Sturgis S. H., *Progress in Gynecology*, II, 1950, Grune & Stratton, New York, p. 372.
Herting A. T., Sheldon W. H., *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1947, **53**, 1.
Hertz R. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1958, **168**, 845.
Hertz R. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, **114**, 881.
Lamb E. J. *et al.*, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **90**, 317.
Lewis J. *et al.*, *Amer J. Obstet. Gynec.*, 1966, **96**, 710.
Lewis J. *et al.*, *Clin. Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 330.
Mathé G. *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1964, **33**, 193.
Mathé G. *et al.*, *Gynec. Obstet. (Paris)*, 1965, **64**, 51.
Novak E., *Patologia ginecologica ed ostetrica*, 1953, Sansoni, Firenze.
Odell W. D. *et al.*, *Clin. Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 290.
Onnis A., *Minerva Ginec.*, 1967, **16**, 208.
Onnis A., *Corso Aggiorn.* su *Problemi diagnostici e terapeutici di attualità in oncologia ginecologica*, 13-18 marzo 1967, Cedam Padova.
Onnis A. *et al.*, *Attualità Obstet. Gynec.*, 1965, **11**, 743.
Ross G. T. *et al.*, *Clin. Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 323.
Stearns H. C., *Clin. Obstet. Gynec.*, 1962, **5**, 747.
Taymor M. L., *Clin. Obstet. Gynec.*, 1967, **10**, 303.
Vecchietti G., *Atti Conferinta Notionala de Oncologie*, Bucarest, 1965, **4**, 112.
Vecchietti G., *Minerva Med.*, 1965, **56**, 1975.
Vecchietti G., *Corso Aggiorn.* su *Problemi diagnostici e terapeutici di attualità in oncologia ginecologica*, 13-18 marzo 1967, 1968, Cedam, Padova.
Vecchietti G., Onnis A., *Attualità Ostet. Ginec.*, 1963, **9**, 419.
Vecchietti G., Onnis A., *Attualità Ostet. Ginec.*, 1963, **9**, 533.
Vecchietti G., Onnis A., *Gli antimetaboliti nel trattamento delle neoplasie genitali femminili*, 1967, Cedam, Padova

GIUSEPPE VECCHIETTI

CORISTOMA

F. *choristome*. - I. *choristoma*. - T. *Choristom*. - S. *coristoma*.

Termine introdotto da Albrecht (dal gr. *chôristòs* 'separato', 'fuor del suo luogo') per designare formazioni tumorisimili costituite da tessuti normali presenti in sede anomala. Per i casi nei quali questi germi embrionali aberranti (come in realtà possono essere considerati), proliferando attivamente, assumevano i caratteri dei veri tumori, Albrecht coniò il termine coristoblastoma, a proposito del quale vale quanto detto per il termine amartoblastoma (V. AMARTOMA). Come esempio di coristoma si citava la presenza di c. surrenali normali nel rene, nei testicoli, nelle ovaie e nel fegato.

Attualmente il termine è poco usato e sta ad indicare una vera neoplasia, benigna o maligna.

Gli esempi più comuni sono i fibrolipomi della corticale del rene, da alcuni considerati amartomi; il colesteatoma (v.) vero della sostanza nervosa; i dictiomi del corpo ciliare, che sono tumori congeniti derivati dal neuroectoderma indifferenziato della primitiva vescicola ottica; alcuni tumori ipernefroidi del testicolo e dell'ovaio. Altri esempi di c. in patologia oculare sono: i dermolipomi solidi del *limbus*, i dermoidi dell'orbita, gli osteomi dell'episclera.

I c., assieme agli amartomi, sono esempi di un errore dello sviluppo embrionario; in passato rappresentarono un valido sostegno alla teoria di Cohnheim, dei « germi embrionali aberranti », sulla genesi dei tumori.

Bibliografia

Albrecht E., *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1904, **7**, 153.
Saphir O., *A Text on Systemic Pathology*, 1958, Grune & Stratton, New York.
Willis R., *The Borderland of Embryology and Pathology*, 1962, Butterworths, London.

ALDO BIGOTTI

CORIZA: V. RINITI; RAFFREDDORE.

CORNEA

F. *cornée*. - I. *cornea*. - T. *Hornhout*; *Cornea*. - S. *córnea*.

SOMMARIO

Anatomia (col. 1100). - **Fisiologia** (col. 1102). - **Patologia generale** (col. 1104). - **Semeiologia** (col. 1105). - **Malattie della cornea** (col. 1106). - **Terapia** (col. 1109).

Anatomia

La cornea è una membrana convessoconcava, trasparente, col diametro orizzontale variabile da 10 a 13,5 mm e col verticale da 9 a 13 mm ca. (Fried), ed è meno spessa al centro che alla periferia (0,50 - 1 mm ca.). È incastrata come un vetro d'orologio nella sclera, dove assume il nome di *limbus*, più evidente superiormente ed inferiormente dove le fibre sclerali si avanzano e si sovrappongono su quelle corneali, formandovi una striscia a mezzaluna semitrasparente; perciò la sua faccia esterna appare di forma ellittica, a grand'asse orizzontale, mentre quella interna appare circolare (fig. 1).

Istologicamente è costituita dalle seguenti stratificazioni: 1) uno *strato epiteliale* di 6-8 ordini cellulari, di cui 2-3 file più superficiali, appiattite, che conferiscono l'aspetto liscio e lucido e l'impermeabilità relativa della c.; 2-3 file cellulari medie, poliedriche, corrispondenti al corpo mucoso dell'epidermide; un ordine basale o germinativo di cellule cilindriche costituito da elementi che si inseriscono sulla sottostante limitante con espansione podalica, ed altri elementi più chiari e tozzi. Biomicroscopicamente appare come una linea grigia. 2) La *limitante anteriore* o *membrana di Bowman*, a funzione basale, omogenea secondo gli antichi AA., fibrillare secondo i più moderni. Biomicroscopicamente appare come una linea scura. 3) La *sostanza propria* o *parenchima corneale*, costituita da un sistema di ca. 50 lamelle fibrose parallele alla superficie corneale, i cui fasci fibrosi si intersecano tra le varie lamelle in tutti i sensi; fra le lamelle sono situati i corpuscoli o cellule fisse della c., a lunghi prolungamenti protoplasmatici, sì da costituire come un esteso sincizio, e i corpuscoli mobili o linfociti provenienti dalla rete pericheratica. Le fibre delle lamelle sono di natura collagena ed elastica. Il parenchima rappresenta il 90% dello spessore corneale. 4) La *limitante posteriore* o *membrana del Descemet* apparentemente omogenea, in realtà a struttura fibrillare, essenzialmente elastica, e che rappresenterebbe la basale dell'endotelio. La Descemet, al

Digitized by Google

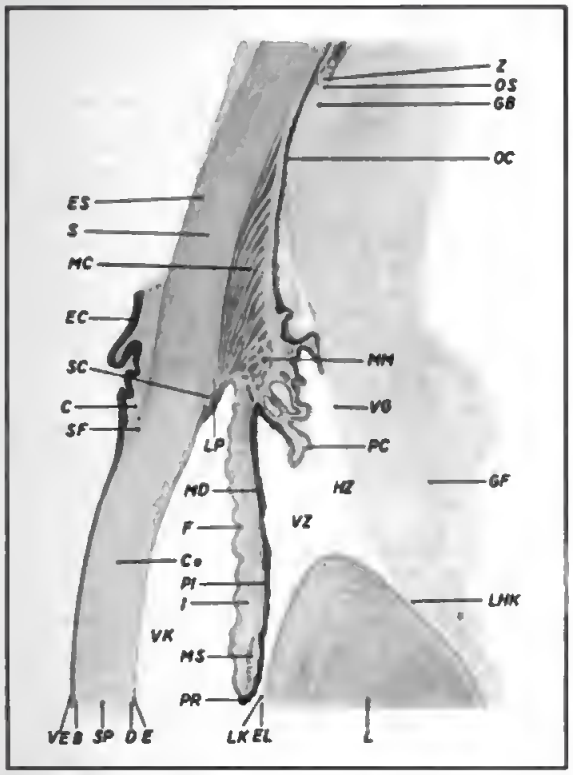


Fig. 1. Rappresentazione schematica di una sezione trasversale dell'occhio dell'uomo. B) Membrana di Bowman. C) Congiuntiva. D) Membrana di Descemet. E) Endotelio della c. EC) Epitelio stratificato della congiuntiva. ES) Tessuto episclerale. F) Pliche di contrazione sulla superficie anteriore dell'iride. GB) Base del corpo vitreo. GF) Fibre del vitreo. HZ) Fibre posteriori della *zonula*. I) Iride. Co) C. L) Nucleo del cristallino. EL) Epitelio del cristallino. LHK) Legamento capsuloialoideo. LK) Capsula del cristallino. LP) *Ligamentum pectinatum*. MC) Muscolo ciliare. MD) *Dilatator pupillae*. MM) Fibre circolari del muscolo ciliare. MS) Sfintere della pupilla. OC) *Orbiculus ciliaris*. OS) *Ora serrata*. PC) Processi ciliari. PI) *Pars iridica retinae*. PR) Limite della pupilla. S) Sclera. SC) Seno venoso della sclera (canale di Schlemm). SF) Bordo della sclera che si sovrappone alla c. SP) Sostanza propria o parenchima corneale. VE) Epitelio della c. VG) Limite anteriore del corpo vitreo. VK) Camera anteriore. VZ) Fibre anteriori della zonula ciliare. Z) Cavità cistiche della retina. (*Da Schaffer, modificata*).

limbus, prima si ispessisce, secondo Döllinger, e quindi, per buona parte degli AA., si risolve in vari fascetti di fibrille che verrebbero a rafforzare e costituire la parete posteriore ed interna del canale di Schlemm, il trabecolato sclerocorneale, l'estremità anteriore del muscolo di Müller, mentre per altri AA. la Descemet finirebbe al *limbus* corneale in modo netto, a becco di flauto. 5) Un *unica ordine* di cellule poligonali, appiattite, riunite fra loro da filamenti intercellulari, che costituirebbe l'*epitelio posteriore* o *endotelio corneale* (figg. 2, 3).

La c. non ha vasi propri, ma possiede una ricca rete di terminazioni nervose di cui una sottoepiteliale, l'altra intraepiteliale o terminale. L'*esame biomicroscopico* permette di osservare la c. nelle sue varie stratificazioni; l'epitelio e la Bowmann appaiono come due linee rispettivamente grigia e scura; la sostanza propria appare scomposta in un sistema di tratti grigi intersecantisi fra loro e limitanti tratti scuri corrispondenti rispettivamente alle lamelle ed agli interstizi interlamellari, l'endotelio appare a luce riflessa come un delicato mosaico di piccole cellule rotondeggianti o poligonali, secondo l'ingrandimento sotto cui si osserva. Ben visibili i filetti nervosi.

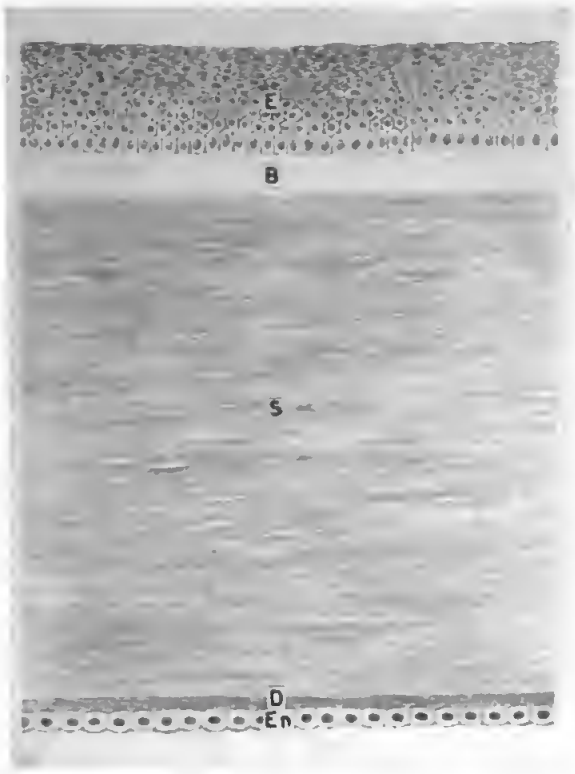


Fig. 2. Sezione trasversa della parte mediana di c. umana. E) Epitelio. B) Membrana del Bowman. S) Sostanza propria. D) Membrana di Descemet. En) Endotelio corneale. (*Da Schaffer, modificata*).

Fisiologia

La c. ha proprietà speculare, per cui riflette gli oggetti del mondo esterno (1ª immagine di Purkinje-Sanson), e, soprattutto, funzione diottrica, con un potere convergente di 41-45 diottrie; ma questo potere di convergenza non è uguale in tutti i meridiani, poiché il raggio di curvatura dei meridiani principali è, in effetti, variabile anche in condizioni fisiologiche (raggio = 7,7 mm per il verticale, 7,8 mm per l'orizzontale donde la genesi dell'astigmatismo corneale fisiologico e patologico; tuttavia Gull-

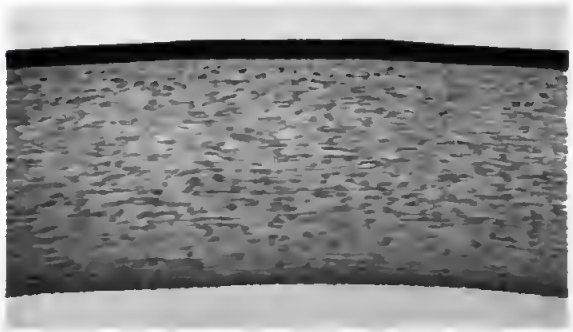


Fig. 3. C. umana. Si distinguono (dall'alto in basso) i principali costituenti della c.: l'epitelio, la sostanza propria o parenchima corneale e l'endotelio (50 ×). (*Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi*).

Digitized by Google

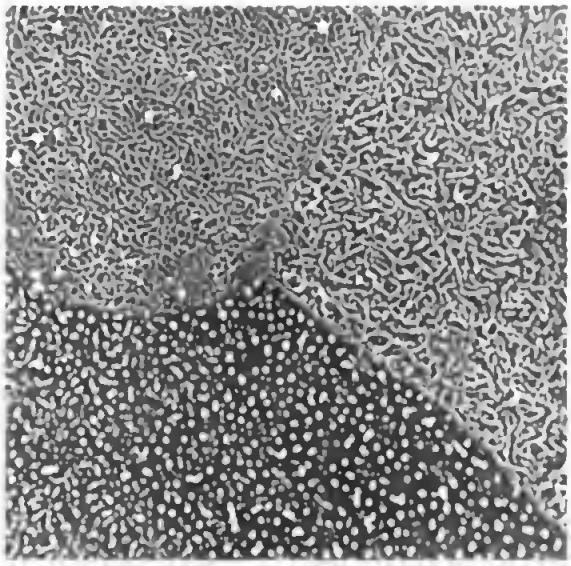


Fig. 4. C. di topo osservata al microscopio elettronico a scansione. Le cellule dell'epitelio corneale, viste in superficie, presentano contorni poliedrici e sono provviste di numerosi microvilli e micropieghe (3000 × ca.). (*Da Motta, Andrews e Porter*).

strand ha scoperto che il disco centrale della c., per un diametro di 4 mm, avrebbe curvatura perfettamente sferica. Il raggio di curvatura della superficie posteriore è di 6,5 mm).

La nutrizione della c. è statica e molto lenta. Essa si realizzerebbe ad opera del sistema ad anse pericheratiche e dell'umore acqueo, verosimilmente attraverso gli spazi interstiziali interlamellari, sulla cui esistenza non tutti i ricercatori sono d'accordo, negandoli gli uni, dimostrandoli gli altri (tubi di Bowman, canali di Recklinghausen e di Ada Stübel). Ossigeno penetrerebbe dall'esterno ed ac. carbonico si eliminerebbe dall'interno, il che starebbe a dimostrare l'esistenza di una respirazione bidirezionale, oltre il ricambio idrico, fondamentale, non solo per la nutrizione della c., ma anche per il mantenimento della sua trasparenza. Dal punto di vista *fisicochimico* possiamo ritenere la c. come una membrana colloidale pluristratificata, a permeabilità selettiva, regolata, relativamente unidirezionale ed irreciproca, che ubbidisce a tutte le leggi fisicochimiche, biologiche e vitalistiche delle membrane viventi, nel correlazionismo funzionale dei 3 foglietti anatomici che la compongono e variabili individualmente. L'epitelio e l'endotelio rappresentano le due barriere anatomiche, fisicochimiche e biologiche che proteggono la c., rispettivamente all'esterno ed all'interno, e che regolano il ricambio fisiologico. La minorazione di questi due foglietti si può dire sia quasi a fondamento patogenetico delle alterazioni corneali, in quanto essa rende possibile ogni lesione corneale di genesi batterica, tossica, chimica, da alterato ricambio.

Fig. 5. Aspetto di corpuscoli corneali nel tessuto proprio della c. Microfotografia da un preparato di c. umana, colorazione al cloruro d'oro. (*Istoteca Virno*).

Patologia generale

Qualunque variazione morbosa della c. si traduce, in primo luogo e sempre, in una alterazione della sua trasparenza, circoscritta o totale, superficiale o profonda, o l'una e l'altra insieme, dovuta a modificazioni della percentuale d'acqua contenuta nella c. oppure a edema, alla precipitazione del colloide corneale, alla presenza di elementi corpuscolati patologici, alla necrobiosi del tessuto proprio della c., etc. La trasparenza corneale, legata all'orientamento delle lamelle e alla omogeneità dell'indice di rifrazione dei suoi elementi strutturali, si altera quando la struttura corneale viene sovvertita da elementi di infiltrazione e da vasi neoformati. Se si ha distruzione del tessuto parenchimale, che nel processo riparativo viene sostituito da connettivo compatto, risulta pertanto un opacamento della c. che può essere aggravato dalla persistenza di vasi neoformati. Tale opacamento può essere superficiale e tenue, dando luogo ad una *nubecola*, alle volte riconoscibile solo alla biomicroscopia; o più profondo e spesso, di colorito biancastro, dando luogo ad un *leucoma* (fig. 7, *a sinistra*). Per quanto riguarda la *neoformazione vascolare* della c., se ne distinguono due tipi: 1) *superficiale*, in cui i vasi neoformati sono abbondanti, di colorito rosso vivo, hanno un decorso ondulato e superficiale e oltre il *limbus* si continuano con quelli congiuntivali; 2) *profonda*, nella quale i vasi neoformati si interrompono al *limbus*, in quanto procedono dal plesso profondo, sono di colorito rosso scuro, ed hanno un decorso parallelo (tipo le setole di una spazzola), seguendo l'orientamento delle lamelle corneali.

Poiché nella c. sono rappresentati diversi foglietti embriologici ed anatomici, essa costituisce una unità anatomica e funzionale complessa e *sui generis*, che reagisce patologicamente in modo variabile, e corrispondente al foglietto anatomico che è sede della lesione fondamentale, alla diversa patogenesi ed ai variabili agenti morbosi che la colpiscono. Da ciò risulta un ricco complesso di forme patologiche a carico della c. o dei suoi diversi foglietti; forme di varia natura, cioè: microbica, tossica, discrasica, traumatica, degenerativa, cicatriziale, e di vario aspetto clinico corrispondentemente alla sede, alla etiopatogenesi, alla reazione individuale.

La reazione patologica della c. ai vari agenti patogeni che possono colpirla non dipende soltanto dai poteri propri della c. considerata in sé stessa, ma è soprattutto legata alla funzione del circolo congiuntivale e ciliare,

Digitized by Google

superficiale e profondo, che ha, nelle reazioni morbose, una importanza ancora maggiore di quanto ne abbia in condizioni puramente fisiologiche.

La c. non è dotata di notevoli poteri reattivi *immunitari*; tuttavia le ricerche di Wessely dimostrerebbero che una reazione anafilattica esiste sperimentalmente ed è possibile patologicamente.

Semeiologia

Dal punto di vista anatomoclinico, conviene distinguere nella c. tre foglietti: 1) l'*epiteliale* o *anteriore*, costituito dall'epitelio e dalla membrana basale di Bowman; 2) il *parenchimale* o *medio*, costituito dalla sostanza propria; 3) il *Descemet-endotelio* o *posteriore* costituito dall'endotelio e dalla membrana basale di Descemet.

Dobbiamo osservare, nello studio morfologico e fisiologico della c., la specularità e trasparenza, la forma e curvatura, la grandezza, la sensibilità, la temperatura. In condizioni normali, la *specularità* e la *trasparenza* sono perfette e qualsiasi fenomeno patologico, di qualsivoglia natura e sede, a carico della c., determina alterazioni della sua trasparenza. La *forma* è corrispondente alla curvatura; se questa è normale, o pressoché uguale, nei vari meridiani e nello stesso meridiano si hanno forma e rifrazione normali; se queste condizioni non si verificano, si ha l'astigmatismo regolare od irregolare e la più grave espressione dell'anormale curvatura corneale quale è data dal cheratocono, oppure la sua opposta evenienza che è l'*oplanatio* corneale. La *curvatura corneale* si può, nella pratica, controllare col disco di Placido e con l'oftalmometro o con la schiascopia. La grandezza della c. in condizioni normali è corrispondente ai diametri corneali minimo e massimo normali sopra citati; diametri più piccoli si hanno nelle microcornee riscontrabili nel microftalmo, e diametri più grandi nella megalocornea che si può riscontrare nel megaloglobo o indipendentemente da questo. In condizioni normali esiste un certo relativo rapporto fra grandezza corneale e dimensioni del globo *in toto*. La *sensibilità corneale* è molto viva in ragione della ricca innervazione preterminale e terminale di cui è dotata la c.; essa è specialmente dolorosa. Tale sensibilità, che deve essere misurata col metodo di Frey, può variare in condizioni patologiche per deficit o per eccesso. La *temperatura*, che ha una importanza piuttosto teorica, è, in effetti, al di sotto di qualche grado dei 37 °C, perché la c. è sprovvista completamente di vasi sanguigni ed è normalmente scoperta ed in contatto con l'ambiente esterno. La temperatura aumenta in condizioni patologiche, specie nelle flogosi acute della c.

Dal punto di vista della localizzazione topografica, dividiamo la c. in quadranti compresi fra la perpendicolare verticale ed orizzontale (superiore ed inferiore, rispettivamente interno ed esterno), e in zone circolari concentriche rispettivamente centrale (disco-prepupillare), paracentrale, periferica, iscritte l'una nell'altra.

La c. si può osservare *grosso modo* anche a luce naturale, insufficiente, però, per l'esame dei dettagli; e perciò si ricorre sempre e sistematicamente alla luce focalizzata per mezzo di una comune lente convergente di ca. 13 diottrie, praticando l'osservazione con una lente binoculare a leggero ingrandimento come quella di Berger; per dettagli ancora più minuti e precisi, si fa ricorso alla luce intensa e perfettamente focalizzata della lampada a fessura di Gullstrand e al microscopio corneale. La forma e la curvatura corneale si possono esaminare col disco di Placido e con vari tipi di oftalmometro; la sensibilità con le setole di vari diametri e peso, secondo il metodo di Frey. Con adatti apparati fotografici si possono anche fotografare le varie alterazioni corneali (fotocheratoscopio di Amsler).

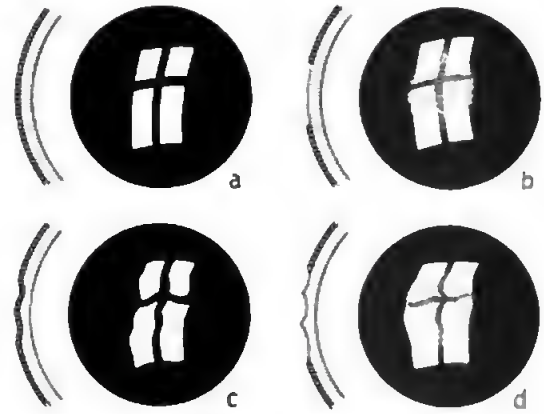


Fig. 6. Immagini riflesse della c. *a*) Epitelio normale, curvatura regolare: immagine riflessa netta, nitida, non deformata. *b*) Difetto epiteliale, curvatura regolare (ad es., *erosio corneae*): immagine riflessa non netta, offuscata, ma non deformata. *c*) Epitelio normale, curvatura irregolare (ad es., *macula corneae*): immagine riflessa netta, nitida, ma deformata. *d*) Difetto epiteliale, curvatura irregolare (ad es., *ulcus corneae*): immagine riflessa non netta e deformata. (*Da Thiel, ridisegnata*).

Malattie della cornea

1. *Alterazioni congenite.* – Le alterazioni congenite della c. si possono riassumere come segue.

a) Le anomalie dello sviluppo corneale che si esprimono nella *microcarneo* o nella *megalocornea* o nella *c. piana*.

La *microcorneo* (4-5 mm) può essere associata al microftalmo oppure no; nel primo caso si può accompagnare ad altre malformazioni del bulbo, come colobomi, e di altre parti del distretto somatico cui appartiene l'occhio, e la genesi è tossiflogistica; nel secondo caso riveste spesso carattere eredofamiliare, le restanti parti del bulbo si presentano più o meno normali, e la genesi è puramente malformativa.

La *megalocarnea* (15 mm ca.) è pertinente solo alla c., non si associa ad analogo ingrandimento del bulbo, non è progressiva, né ha alcun rapporto con la megalocornea dell'idroftalmo congenito, dove il fenomeno è secondario al glaucoma. Anch'essa sarebbe da considerare come ereditaria. La *c. piana* risulta appiattita considerevolmente e rimpicciolita nei suoi diametri.

b) Le distrofie che possono colpire la c. *in tata* o nei suoi singoli foglietti, abbastanza rare, e delle quali l'esponente più tipico è il cosiddetto *embryotaxan*, in cui si nota una opacità anulare periferica della c., di aspetto sclerotico, come se la sclera effettivamente si fosse avanzata nella compagine corneale; a questa tipica opacità congenita se ne possono aggiungere altre, o *in tato*, o localizzate ai singoli foglietti e circoscritte, che, secondo le più moderne ricerche, potrebbero essere legate ad alterazioni generali come la disostosi multipla di Hurler. Da aggiungervi gli *stafilomi iridocorneali*, le *melanosi* della c., il *coloboma*, molto rari, la *diminuzione di trasparenze* e le *fossette* dell'endotelio e della Descemet apprezzabili solo col biomicroscopio, tutti più o meno rari.

Digitized by Google

Fig. 7. *A sinistra*: leucoma corneale. *Al centro*: degenerazione a bandelletta secondaria. *A destra*: *gerontoxon* o arco senile.

2. *Disturbi della circolazione linfatica.* – Sebbene non da tutti sia concordemente ammesso un sistema spaziale linfatico corneale, è certo che la c. va soggetta a variazioni del suo contenuto acquoso e linfatico che hanno una grande importanza nel determinismo della sua trasparenza. Queste variazioni sono sempre patologiche e possono essere legate a disturbi della tensione endoculare o della permeabilità del foglietto Descemet-endotelio. L'aumento della tensione endoculare porta come conseguenza diretta una stasi linfatica o un edema corneale che si manifesta sotto forma di un intorbidamento di intensità variabile della trasparenza corneale, e che non è sempre proporzionale al grado dell'ipertensione. Così noi possiamo osservare l'edema corneale nel glaucoma irritativo acuto e cronico, primario e secondario, specie nel primo. L'aumento della tensione ostacola il circolo linfatico, già normalmente così lento e statico della c., mentre la decompressione ne favorisce la riattivazione. Uno spiccato edema corneale si può avere nelle alterazioni della permeabilità dell'endotelio, nelle quali l'acqueo può penetrare negli interstizi parenchimali. Anche la cosiddetta *cheratite bollosa*, che si manifesta sotto forma di piccole bolle epiteliali, può essere l'espressione sia di uno stato glaucomatoso, sia di un'affezione endoteliale, e analogamente l'intorbidamento mesostromale. Ma l'edema corneale si può avere anche nelle più svariate forme di cheratite superficiale e profonda, di qualsivoglia natura, come espressione del processo infiammatorio in atto a carico della c., e lo possiamo altresì riscontrare, sia pure in forma attenuata, nelle iriditi e cicliti di una certa gravità, non tanto per l'ipertensione eventuale, quanto per le alterazioni secondarie dell'endotelio corneale.

3. *Processi infiammatori* (v. CHERATITI).

4. *Processi degenerativi.* – I processi degenerativi della c. sono molteplici, di varia forma e di diversa natura; possono essere congeniti ed acquisiti, eredofamiliari o no, primari e secondari. Dei processi degenerativi congeniti si è già accennato a proposito delle alterazioni congenite della c. I processi degenerativi acquisiti ed eredofamiliari riguardano quelle distrofie o degenerazioni corneali che possono colpire con carattere dominante o recessivo tutta la c. o i suoi vari foglietti (distrofie epiteliali, stromali, endoteliali), le cui numerose forme cliniche, sotto cui sogliono presentarsi, si possono riferire, secondo Bücklers, ai tipi degenerativi fondamentali: *granuloso* o *nodulare* (Groenouw I, Fleischer II), *maculare* o *screziato* (Groenouw II, Fleischer I, Fehr), *reticolare* (Haab, Dimmer). Fra quelli acquisiti e non ereditari bisogna menzionare qualche caso di *distrofia epiteliale primaria*, molti casi di *distrofia endoteliale primaria* (Favaloro: cosiddetta distrofia epiteliale di Fuchs), l'*edema cronico* di Aubineau che si manifesta con distrofia dell'epitelio e intorbidamento dello stroma, con peggioramento visivo mattutino e miglioramento serotino ed altri del genere. Altri e diversi tipi distrofici sono il *panno degenerativo*, la *degenerazione adiposa*, la cosiddetta *sovrapposizione lamellare* che Fuchs distingue dal panno degenerativo, dalla cheratite a bandelletta (fig. 7, *al centro*), che può essere primaria e secondaria, dalla rarissima *distrofia lamellare calcarea della c.*, etc. Altro tipo distrofico sarebbe la *degenerazione* o *atrofia marginale o solco*, accompagnantesi talora con ectasia della periferia corneale.

Anche il *cheratocono* (v.) o c. conica, forse in rapporto con alterazioni generali, specie del sistema endocrino, sarebbe, in un certo senso, classificabile fra le distrofie corneali. Esso si manifesta congenitamente oppure tardivamente nel periodo della pubertà, con tendenza dell'apice corneale ad assottigliarsi e a farsi conico, con conseguente notevole grado di astigmatismo irregolare e miopia progressiva corrispondente all'allungamento dell'asse ottico, e conseguenti rotture del foglietto Descemet-endotelio, della Bowman, e riparazioni secondarie con formazioni di cicatrici. La malattia è lentamente progressiva con prognosi grave, tranne forse nelle forme fruste secondo Amsler. Ma il processo degenerativo acquisito più comune è il *gerontoxon* (fig. 7, *a destra*), che si verifica in persone anziane, sotto forma di un intorbidamento grigiastro periferico, separato da una sottile striscia di c. trasparente dal *limbus* propriamente detto, che progressivamente diventa anulare, tutto attorno alla c., senza però estendersi mai verso le parti paracentrali e centrali. Infine: la distrofia superficiale, la cheratite bollosa, la cheratite bendiforme, etc. possono manifestarsi secondariamente alle più svariate affezioni che determinano una grave minorazione anatomica e funzionale dell'occhio (glaucomi, iridocicliti, atrofie del bulbo, etc.).

Un posto a parte spetta allo *pterigio* che costituisce un'entità morbosa a sé, di natura iperplastica degenerativa, che si manifesta in genere in persone adulte, come una formazione triangolare, ad ala di insetto, carnosa, vascolarizzata, con apice grigiobiancastro, progressivo o stazionario, ai lati esterno ed interno della c., di genesi talora imprecisabile, talora costituzionale, secondaria talora a piccole ulcerazioni corneali marginali, talvolta a infiammazione cronica della congiuntiva (v. PTERIGIO).

I processi degenerativi, in genere, risultano istopatologicamente di natura ialina, grassa, calcarea, etc.

5. *Pigmentazioni.* – A parte le pigmentazioni che si possono avere per cause accidentali (argirosi medicamentose, siderosi o calcosi da corpi estranei ritenuti) è possibile riscontrare anche una melanosi ed una emocromatosi. La *melanosi* è dovuta a deposito sulla faccia posteriore della c. di pigmento uveale migrato dalla sua sede (iride, corpo ciliare), per alterazioni degenerative senili o in seguito a traumi operatori o a cause infiammatorie. È reperto molto frequente e di trascurabile importanza clinica.

Una particolare forma di melanosi circoscritta è rappresentata dai fusi di Krukenberg: accumulo a forma di

Digitized by Google

fuso verticale, a sede immediatamente sottoendoteliale, nelle zone centrali della c., rivelabili bilateralmente nelle persone anziane, per lo più miopi.

In seguito ad emorragie sottocongiuntivali paralimbari, o per emorragie intracorneali durante la fase di vascolarizzazione di una cheratite parenchimatosa, o in seguito a un ipoema persistente (in particolare se vi è ipertensione endoculare), si può avere una imbibizione massiva della c. che assume un colorito dal rosso-ruggine sino al verdastro, che scomparirà assai lentamente (talora dopo anni), dalla periferia al centro (apoplessia o emocromatosi della c.).

Per l'anello pigmentato di Kayser-Fleischer v. EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE.

6. *Tumori.* – Possono essere benigni o maligni, congeniti ed acquisiti, epiteliali o connettivali. Fra i tumori benigni congeniti menzioneremo il dermoide che si presenta come una prominenza biancastra spesso corneo-congiuntivale. Fra i tumori acquisiti benigni bisogna ricordare le cisti superficiali, medie e profonde (rare), i papillomi, i fibromi (anch'essi rari), i quali ultimi possono essere primari o da cicatrici, i fibromixomi o mixomi, tutti abbastanza rari; fra le neoplasie maligne sono da segnalare l'epitelioma e il sarcoma, quello relativamente più frequente di questo, entrambi di natura e decorso di solito altamente maligni.

Cisti si possono avere eccezionalmente dopo traumi e sviluppo aberrante di elementi dell'epitelio corneale.

7. *Traumi e ferite corneali.* – I traumatismi corneali diretti possono essere contusivi o penetranti. I primi possono determinare semplici abrasioni del foglietto superficiale, talora molto dolorose, oppure opacamenti profondi, o rotture, e più facilmente pieghe della Descemet. I secondi possono penetrare solo parzialmente nello stroma, ma quasi sempre vi penetrano a tutto spessore, determinando sequenze morbose più o meno gravi, in rapporto all'estensione della ferita, alla sua sede, alla sua setticità o meno. È ovvio che, se la ferita è asettica, le conseguenze morbose vengono limitate solo nell'ordine puramente traumatologico, mentre, se la ferita è settica, le conseguenze sono di solito ancora più gravi, non solo per la possibilità di un'infezione corneale, ma altresì per la possibilità di un'infezione endobulbare con esito suppurativo o plastico. Di modo che, mentre in generale la prognosi dei traumi corneali semplicemente contusivi è piuttosto lieta, quella dei traumi perforanti è sempre molto riservata e spesso infausta. I piccoli corpi estranei corneali hanno in genere prognosi lieta, se superficiali, mentre presentano prognosi più riservata, per quanto in generale piuttosto buona, se a sede intralamellare profonda. Un'altra categoria di traumatismi corneali è rappresentata dalle causticazioni e dalle ustioni. Le causticazioni corneali sono dovute ad agenti acidi (acidi cloridrico, solforico, nitrico) o basici (calce, soda, ammoniaca, etc.), che provocano gravi processi necrotici a carico del parenchima corneale con conseguente riparazione cicatriziale ed opacamento corneale.

Le ustioni sono invece dovute al calore ed il meccanismo di produzione può essere molto vario. Possono, come le precedenti, provocare ampie perdite di sostanza e conseguenti estese reazioni cicatriziali.

Terapia

1. *Terapia medica.* – Per la terapia medica delle affezioni flogistiche corneali rimandiamo alla voce CHERATITI; mentre la terapia delle affezioni corneali sopra descritte (alterazioni congenite, degenerative, tumorali, etc.) è prevalentemente chirurgica. Ricorderemo, tuttavia, che la terapia medica dei traumatismi corneali consiste innanzitutto nel trattamento antibatterico locale e generale, molto intenso se si tratta di ferite perforanti, per mezzo di antibiotici a largo spettro e sulfamidici. In caso di abrasioni corneali superficiali è sufficiente il trattamento antibiotico locale, associato a farmaci riepitelizzanti e a midriatici.

In presenza di causticazioni corneali la terapia di urgenza si fonda essenzialmente sulla pronta neutralizzazione dell'agente chimico in causa. Ad es. nelle causticazioni da calce bisogna effettuare un abbondante lavaggio con *citrato trisodico* o con *versenato* ed in mancanza d'altro con acqua zuccherata, per impedire la combinazione della calce con le proteine tessutali.

2. *Terapia chirurgica.* – Gli interventi chirurgici sulla c. sono molteplici e di diversa tecnica, secondo il fine che si propongono. Dai piccoli interventi per l'asportazione di corpi estranei, per il raschiamento di tessuti necrotici o degenerati, per la cauterizzazione *et similia* di ulcere corneali, per il tatuaggio di opacità corneali, e così via di seguito, si va agli interventi di sutura delle ferite perforanti, di plastica congiuntivale delle ferite corneali, per l'asportazione di pterigi e tumori, e alla *cheratoplastica* (v.) che si propone di sostituire il disco prepupillare della c., in forma circolare o quadrata, quando sia opacato, con altro corrispondente disco corneale trasparente, prelevato da altro occhio umano in buone condizioni di vitalità o, meglio, da un occhio di cadavere. La terapia del cheratocono, che negli stadi iniziali si giova dell'uso delle lenti corneali a contatto, si fonda semplicemente sulla cheratoplastica a tutto spessore.

Bibliografia

Arruga H., *Cirugia ocular*, 1946, Salvat, Barcellona.
Berens C., Zuckerman J., *Diagnostic Examination of the Eye*, 1946, Lippincott, Philadelphia, London.
Berliner M. L., *Biomicroscopy of the Eye*, I, 1949, Hoeber, New York, p. 274.
Dawson H., *The Physiology of the Eye*, 1949, Churchill, London, p. 44.
De Lieto Vollaro A., *Trattato di semeiologia fisica e diagnostica chirurgica*, XI, 1934, 2 ed., UTET, Torino.
Duke-Elder W. S., *System of Ophthalmology*, VIII part 2, 1965, Kimpton, London.
Favaloro G., *Fisio-patologia del foglietto Descemet-endotelio*, Relaz. XXXVIII Congr. Soc. Ital. Oftalmol. 1949.
Magitot A., *Physiologie oculaire clinique*, 1946, Masson, Paris, p. 149.
Scuderi G., *La permeabilità corneale*, 1950, Minerva Medica, Torino.
Wolff E., *The Anatomy of the Eye and Orbit*, 1948, 3 ed., Lewis, London.

GIUSEPPE FAVALORO

CORNEIFICAZIONE

F. *cornification.* - I. *cornification*; *keratinization.* - T. *Verhornung.* - S. *queratinización.*

È il processo per cui si forma lo strato corneo in alcuni epiteli pavimentosi composti. Naturalmente solo l'epidermide presenta una cheratinizzazione cospicua (specie nella palma della mano e nella pianta del piede), che dallo strato malpighiano procede per gradi successivi: strato granuloso con cellule cariche di cheratoialina; strato lucido con cellule cariche di cheratoeleidina e il cui nucleo è già atrofico; e, infine, strato corneo in cui le cellule hanno perduto il nucleo, sono multistratificate e imbevute di cheratina. Quando la corneificazione è abbondante, come nelle regioni suddette e in alcuni disturbi della c. (iperplasie dello strato corneo, callosità), si hanno, lungo lo spessore dello strato corneo, sepimenti ed archi di cheratoeleidina colorabile in modo differenziale rispetto alla cheratina. Per la natura chimica di questa sostanza v. PROTIDI.

Digitized by Google

Alcuni epiteli pavimentosi composti non corneificati possono subire la cheratinizzazione se sottoposti a stimoli meccanici abnormi che richiedano una maggiore resistenza. Così avviene nell'epitelio vaginale e della *portio* uterina in caso di prolasso; così in certe affezioni oculari, così nella leucoplasia (buccale, vaginale, etc.; V. CELLULARE PATOLOGIA).

Molte affezioni cutanee sono accompagnate da ipercheratinizzazione o da anomalie della cheratinizzazione (discheratosi); alcune di esse sono anzi essenzialmente disturbi della cheratinizzazione. Tra i processi ipercheratosici ricordiamo i calli, i cheratomi palmari, i corni cutanei. In queste condizioni si osservano anomalie della c. con persistenza di laghi o plaghe eleidiniche nello strato corneo (Martinotti). Squame eleidiniche anche nucleate (paraeleidosi) si trovano nelle affezioni desquamative della pelle, quali psoriasi, eczema seborroico, pitiriasi varie, tricofizie, etc.

Altre malattie in cui troviamo fatti di ipercheratosi e discheratosi sono: l'acne giovanile (follicolo del pelo); la cheratosi pilare, la porocheratosi, la psorospermosi follicolare vegetante, l'ittiosi o ipercheratosi universale congenita; il cheratoma palmare e plantare ereditario; i nevi ipercheratosici; la cheratosi senile; l'elefantiasi; l'acantosi.

Infezioni generali e intossicazioni possono dare manifestazioni cutanee ipercheratosiche (ipercheratosi blenorragiche e sifilitiche; cheratodermia arsenicale).

L'ipercheratosi è spesso indice di uno stato irritativo, ipertrofico e anche iperplastico, dell'epidermide e la vediamo appunto associarsi di frequente a stati flogistici cronici della pelle. In tali condizioni l'epidermide desquama con facilità e queste squame possono essere formate da cellule cornee nucleate (si parla allora di paracheratosi).

I peli e le unghie, anch'essi formazioni cornee, subiscono notevoli alterazioni in malattie varie in cui viene disturbato il processo di c. A parte le forme parassitarie, ricordiamo l'aplasia moniliforme dei peli e le onicosi.

I neoplasmi benigni (papillomi) e maligni (epiteliomi) derivanti dagli epiteli pavimentosi composti possono dimostrare attiva c. Negli epiteliomi spinocellulari della cute e delle mucose si ha spesso, o quasi sempre, l'evoluzione corneificante nel profondo degli zaffi epiteliomatosi, con formazione delle cosiddette *perle cornee*.

Bibliografia

Brody I., *Ultrastruct. Res.*, 1959, 2, 482.
Rhodin J. A. G., *An Atlas of Ultrastructure*, 1963, Saunders, Philadelphia.

MASSIMO ALOISI

CORNEOMA

F. *corne cutanée*. - I. *cornu cutaneum*; *cornu humanum*; *cutaneous horn*. - T. *Cornu cutaneum; Hauthorn*. - S. *cuerno cutáneo*.

Con il termine corneoma, o più comunemente corno cutaneo, si designa una lesione della pelle consistente in una escrescenza cheratinica, voluminosa, a forma di corno, dritta o incurvata, di colorito bruno-grigiastro, che può comparire sovrapposta a una lesione per lo più papillare della cute, compresa la cheratosi senile. Le dimensioni variano da pochi mm a parecchi cm di lunghezza. Il corno non si sviluppa mai su una cute normale.

In base all'aspetto si sono distinti in passato vari tipi di c.: piatto, sporgente, migrante. Successivamente si è visto che sotto questi quadri si celava una congerie di forme primitive diverse, il cui denominatore comune era l'ipercheratosi.

Istologicamente il corno mostra un notevole ispessimento dello strato corneo; non sono presenti di solito atipie o perdita di polarità delle cellule epidermiche, ma lo strato granulare è ridotto o del tutto assente. Nelle lesioni di vecchia data vi può essere una proliferazione dello strato basale, che indica la transizione verso il carcinoma epidermoide.

Ripetute irritazioni possono causare un semplice processo infiammatorio alla base del corno; la combinazione di flogosi e di induramento al disotto del corno è suggestiva invece per una trasformazione maligna.

I corni sono più comuni sulle aree esposte, particolarmente la parte superiore della faccia e le orecchie. Sono singoli, più di rado multipli, e spesso si impiantano su zone in cui è evidente una cheratosi senile o un danno da esposizione alla luce del sole. Il corno cutaneo deve essere distinto dall'ipercheratosi che si accumula su lesioni verrucose (nevi verrucosi, verruche virali, papilloma basale o cheratosi seborroica di tipo ipercheratosico), e da cisti epidermoidi che si sono rotte e fissurate in superficie. In tutte queste lesioni la cheratina è più molle e si sbriciola più facilmente. Un cheratoacantoma (v.) che persiste da lungo tempo con uno zaffo corneo aderente e sopraelevato può produrre, se pur raramente, un corno.

Dato che secondo alcuni autorevoli studiosi, tra cui il Lever, il corno cutaneo è invariabilmente una cheratosi senile di tipo ipertrofico, e che questa è una precancerosi obbligata o meglio un carcinoma epidermoide di grado I/2, il c. deve essere sempre asportato chirurgicamente piuttosto che elettrocoagulato.

V. anche: CHERATOSI SENILE.

Bibliografia

Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1961, 3 ed., Lippincott, Philadelphia.
Martinotti L., *G. Ital. Mal. Ven. Pelle*, 1921, 3, 307.
Rook A., Wilkinson D., Ebling F., *Textbook of Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford.

ALDO BIGOTTI

CORNI CUTANEI: V. CORNEOMA.

COROIDE: V. UVEA.

COROIDITI: V. UVEA.

CORONARICA INSUFFICIENZA

F. *insuffisance coronaire*. - I. *coronary insufficiency*. - T. *Koronarinsuffizienz*. - S. *insuficiencia coronario*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1112). - **Etiologia** (col. 1113): *Malattie delle arterie coronarie*. - *Cause extrocoronariche*. - **Cenni di fisiologia** (col. 1114). - **Cenni di fisiopatologia** (col. 1114): *Regolazione del flusso coronarico nell'insufficienza coronarica*. - *Principali alterazioni metaboliche miocardiche provocate dall'ischemia*. - *Effetti emodinamici dell'insufficienza coronarica*. - *Meccanismi scatenanti l'ischemia miocardica*. - **Manifestazioni cliniche** (col. 1115): *Angina pectoris*. - *Sindrome intermedia* (*insufficienza coronarica acuta*; *sindromi preinfartuali*). - *Infarto del miocardio*. - *Morte improvvisa*. - *Manifestazioni non specifiche di insufficienza coronarica*. - **Diagnosi** (col. 1117). - **Indirizzi terapeutici generali** (col. 1118).

Definizione

In senso fisiopatologico l'insufficienza coronarica si ha quando la portata coronarica non è adeguata alle richieste del cuore determinando l'ipossia o l'anossia miocardiche. L'ischemia miocardica esiste quando nel sistema cellulare

Digitized by Google

la quantità di energia disponibile, strettamente correlata all'ossigeno fornito, è inferiore a quella richiesta. L'i. c. può essere generalizzata (ad es. nelle valvulopatie aortiche) o localizzata (ad es. nelle coronaropatie); può insorgere acutamente o esistere cronicamente, può essere latente o manifestarsi clinicamente nelle numerose sindromi della cardiopatia ischemica, i cui estremi sono l'*angina pectoris* (v.) e l'infarto miocardico acuto.

Il termine i. c. è stato reso ambiguo perché è stato usato, con molte critiche, anche per indicare quadri clinici mal definibili posti tra l'*angina pectoris* e l'infarto miocardico (v.) acuto.

Etiologia

L'i. c. può essere dovuta a malattie del circolo coronarico o a cause extracoronariche.

Malattie delle arterie coronarie

1. *Alterazioni degli assi coronarici.* – Restringimenti dovuti a: aterosclerosi aortica; aortite luetica con aterosclerosi secondaria; sindrome dell'arco aortico (malattia di Takayasu); aneurisma sacculare o dissecante dell'aorta; lesioni ostiali secondarie a stenosi aortica sopravalvolare congenita.

2. *Malattie dei grossi rami epicardici.* – Aterosclerosi; embolie da: processi patologici del cuore sinistro o delle vene polmonari, endocarditi batteriche, trombi da protesi valvolari, tumori intracardiaci, calcificazioni valvolari, trombi parietali del ventricolo sinistro; aneurisma primitivo delle arterie coronarie; arteriti (lupus eritematoso sistemico, tromboangioite obliterante, arteriti necrotizzanti); lesioni traumatiche o da radiazioni; amiloidosi; sindrome di Hurler; pseudoxantoma elastico; alcuni tipi di xantomatosi; malattia calcifica della media nell'infanzia; sindrome di Marfan; fistole delle arterie coronarie: fistola arterovenosa (comunicazione con cuore destro), fistola arterosistemica (comunicazione con cuore sinistro); origine anomala delle arterie coronarie dal tronco polmonare; spasmo coronarico (?).

3. *Malattie dei vasi intramiocardici (piccoli vasi).* – Sono malattie più rare che interessano vasi con diametri da 0,1 a 1 mm; possono essere distinte in:

a) *infiammatorie*: arteriti da salmonellosi, rickettsiosi, periarterite nodosa, lupus eritematoso sistemico, febbre reumatica, artrite reumatoide;

b) *metaboliche e degenerative*: xantomatosi (tipo II e tipo IV); gotta; omocistinuria; amiloidosi; sindrome di Marfan; distrofia muscolare progressiva di Duchenne; atassia di Friederich;

c) *tromboemboliche*: embolie coronariche; porpora trombocitopenica trombotica; policitemia; anemia a cellule falciformi; trombosi da parassiti (malaria e schistosomiasi).

Cause extracoronariche

a) *Insufficienza aortica* e condizioni di bassa pressione di perfusione aortica.

b) *Ostruzione* all'efflusso ventricolare sinistro.

c) *Tireotossicosi.*

d) *Ipertensione* arteriosa polmonare.

e) *Ipertensione* arteriosa sistemica.

f) *Condizioni associate* con riduzione dell'ossigeno offerto dal sangue: anemia; ipossiemia da malattie polmonari; da *shunt* destro-sinistro intracardiaco o extracardiaco; da bassa tensione di ossigeno atmosferico; avvelenamento da ossido di carbonio; ridotta dissociazione dell'ossigeno dalla emoglobina.

Tra tutte le cause elencate la più frequente è decisamente l'*aterosclerosi coronarica*; con incidenza minore l'i. c. può essere sostenuta da vizi (specie insufficienza) della valvola aortica, embolie coronariche, ostruzioni all'efflusso ventricolare sinistro; molto rare sono infine tutte le altre cause.

Cenni di fisiologia

L'efficienza coronarica è determinata dal rapporto tra entità del flusso coronarico e quantità di energia richiesta dal muscolo cardiaco.

La *regolazione del flusso coronarico* dipende da vari fattori:

1) la pressione arteriosa aortica;

2) il tempo di diastole (determinato dalla frequenza cardiaca e dalla durata della diastole);

3) le resistenze coronariche intramiocardiche, delle arterie, delle arteriole e dei vasi collaterali. Esse sono modificate da: *a*) la regolazione neurormonale (noradrenalina, adrenalina, acetilcolina); *b*) il pH e P_{CO_2} del sangue; *c*) farmaci vasodilatatori; *d*) l'autoregolazione delle arteriole coronariche. Quest'ultima è determinata dall'equilibrio miocardico tra offerta e domanda di ossigeno e si realizza attraverso la liberazione di sostanze vasoattive (adenosina, bradikinina, ac. lattico, « simpatina »). Questo meccanismo di regolazione delle arteriole è il più importante perché permette la stretta correlazione tra la portata coronarica e le richieste del metabolismo cardiaco strettamente aerobio: l'ipossia provoca una pronta vasodilatazione coronarica.

Le *richieste di energia del miocardio* durante il normale metabolismo aerobio sono valutabili attraverso il *consumo di ossigeno* (MVO_2). I fattori che determinano il MVO_2 e le richieste di generazione di composti ad alta energia sono:

a) le richieste tessutali basali (compresi i fenomeni riparativi tessutali);

b) l'attività elettrica e l'accoppiamento eccitazione-contrazione (trasporti attivi transmembrana di Na^+, K^+, Ca^{2+});

c) il lavoro cardiaco esterno (gittata sistolica × pressione arteriosa media × frequenza cardiaca);

d) lo stato contrattile (velocità di accorciamento delle fibre);

e) il lavoro cardiaco interno dell'elemento contrattile (sviluppo di tensione per superare le componenti elastiche del sistema), regolato secondo la legge di Laplace:

$$\text{tensione} = \frac{\text{pressione intraventricolare} \times \text{raggio intraventricolare}}{2 \times \text{spessore della parete ventricolare}}$$

f) la frequenza cardiaca ed il tempo di espulsione ventricolare (determinanti la frazione di tempo in cui si esercita la sollecitazione sistolica della parete ventricolare).

Caratteristiche particolari del circolo coronarico sono:

a) il flusso in una parte del sistema avviene soltanto in una fase del ciclo cardiaco;

b) l'estrazione di ossigeno è alta, ca. il 70%, anche a riposo;

c) il flusso coronarico è squisitamente sensibile alle variazioni delle necessità energetiche ossidative e quindi in particolare alle modificazioni di attività meccanica del cuore (v. anche: CIRCOLATORIO APPARATO).

Cenni di fisiopatologia

Regolazione del flusso coronarico nell'insufficienza coronarica

L'interferenza dei processi patologici con i normali meccanismi di controllo rende molto spesso il flusso coronarico esclusivamente dipendente dal gradiente di pressione esistente lungo i vasi.

In caso di stenosi di un grosso ramo coronarico un importante meccanismo di compenso del circolo locale è lo sviluppo di vasi collaterali. Questi possono essere sia preesistenti, e non funzionanti, sia neoformati; il meccanismo regolatore dello sviluppo di rami collaterali sembra essere stimolato dalla contemporanea presenza di un ostacolo al flusso e di un aumento delle richieste di ossigeno (come avviene, ad es., nell'esercizio fisico). Naturalmente l'entità e la velocità di sviluppo di questo processo neoformativo condizionano le possibilità di protezione dall'ischemia del miocardio; protezione questa che comunque nella patologia umana sembra essere solo parziale.

Digitized by Google

Principali alterazioni metaboliche miocardiche provocate dall'ischemia

Possono essere così schematizzate: anossia cellulare; blocca parziale a totale della fosforilazione ossidativa; ridotta metabolismo degli acidi grassi e dell'ac. piruvico; incremento della glicolisi anaerobia; aumentata concentrazione dell'ac. lattico; abbassamento del pH endocellulare con conseguente ridotta utilizzazione energetica; diminuita produzione dell'energia necessaria per le proprietà elettriche e contrattili e per i processi di sintesi proteica delle cellule.

Se non si ripristina un circolo adeguato possono sopravvenire modificazioni strutturali, irreversibili: il blocco delle sintesi di proteine e dei sistemi enzimatici fondamentali, la comparsa di attivatori delle catepsine e proteinasi e, infine, la rottura della membrana dei lisosomi, che consente la fuoriuscita di idrolasi acide, concorrono tutti insieme nel provocare i fenomeni di necrosi ed autolisi cellulare.

Effetti emodinamici dell'insufficienza coronarica

Le alterazioni della funzione meccanica possono essere generalizzate e localizzate.

Le zone ischemiche si contraggono meno efficacemente e/o in maniera non coordinata con altri territori muscolari realizzando quattro possibili quadri di *asinergia locale*: *a*) *asineresi* o *ipocinesia* (inadeguato o ridotto movimento della zona); *b*) *discinesia* (espansione paradossa della parete); c) *acinesia* (perdita totale di movimento della zona miocardica); *d*) *asincronia* (alterata sequenza temporale della contrazione).

Le modificazioni funzionali generalizzate, associate o meno alle suddette alterazioni localizzate, si manifestano attraverso una minore capacità della funzione di pompa del cuore, ossia attraverso la riduzione della forza e della velocità di contrazione, della pressione sistolica ventricolare, della velocità di eiezione, della gittata sistolica e della frazione di eiezione ventricolare, della velocità di rilasciamento diastolico, ed ancora attraverso l'aumento del volume diastolico e della pressione telediastolica ventricolare.

La disfunzione o la rottura dei muscoli papillari provocate da ischemia o infarto del miocardio possono determinare insufficienza, temporanea o permanente, della valvola mitralica. Questa può essere anche sostenuta da una estrema dilatazione ventricolare che, stirando le corde tendinee, impedisce «l'ancoraggio» dei lembi valvolari durante la sistole.

Meccanismi scatenanti l'ischemia miocardica

L'estrema variabilità delle manifestazioni dell'i. c. è strettamente correlata ai diversi possibili meccanismi patogenetici finali che, di volta in volta, possono realizzare la condizione di ischemia miocardica. Questi meccanismi sono piuttosto lineari in alcune occasioni: aumento dell'attività cardiaca collegato allo sforzo o arresto del circolo causato dalla trombosi coronarica; in altre occasioni invece l'origine dello squilibrio tra MVO_2 ed ossigeno disponibile è più complessa: cause diverse di aumento del MVO_2, presumibili spasmi coronarici; formazione anche transitoria di aggregati piastrinici nel lume dei vasi; alterazioni della dissociazione dell'ossiemoglobina.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dipendono dal tipo, dalla gravità, dall'estensione e dalla durata delle cause ed ancora dalle modalità di insorgenza dell'i. c.

L'i. c. può essere clinicamente silente anche per anni; attualmente si ritiene che i sintomi ed i segni siano dovuti ad alterazioni anatomiche e/o funzionali piuttosto avanzate. Quando ormai è manifestata, l'i. c. ha la tendenza ad evolvere ma la progressione può essere episodica con stati stazionari protratti per lunghi periodi di tempo.

L'ampio spettro delle forme cliniche può essere diviso, per convenzione, in cinque gruppi principali: 1) *angina pectoris*; 2) sindrome intermedia (o i. c. acuta); 3) infarto del miocardio; 4) morte improvvisa; 5) forme di cardiopatia non specifiche di i. c.: *a*) forme con sintomi e segni di scompenso cardiaco; *b*) forme con disturbi della formazione e della conduzione dello stimolo elettrico; *c*) forme asintomatiche con segni fisici e strumentali di alterata funzione cardiaca.

È da sottolineare il fatto che queste sindromi sono in pratica diverse facce di una stessa realtà: la *necrosi miocardica*; molto spesso infatti anche nei pazienti con *angina pectoris* esistono aree limitate di danno miocardico permanente malgrado gli scarsi od assenti segni elettrocardiografici. I diversi quadri clinici possono quindi risultare da processi necrotici e fibrotici del miocardio, differenti per sede, dimensione e diffusione, ed ancora possono rappresentare episodi diversi di i. c. nella storia naturale dei singoli malati.

Angina pectoris

Nell'ambito dell'*angina pectoris* si distinguono diverse forme in rapporto alle modalità di insorgenza ed alle caratteristiche del dolore:

a) *angina pectoris da sforzo*, da emozione, postprandiale;

b) *angina pectoris a riposo* o da decubito;

c) *angina pectoris di Wenckebach* o *second wind*: il paziente rallentando ma non arrestando un'attività intrapresa, e causa di dolore, può proseguirla fino alla fine senza fastidi;

d) *angina pectoris atipica*: il dolore è atipico per sede ed irradiazione e può essere sostituito, come equivalente, dalla dispnea;

e) *angina pectoris di Prinzmetal*: è una forma che non è in rapporto allo sforzo, in cui il dolore è di durata e di intensità maggiore ed è in genere coincidente con uno slivellamento positivo del tratto ST; può avere un decorso ciclico e spesso si accompagna ad aritmie; sarebbe correlata ad uno spasmo coronarico;

f) *angina pectoris progressiva*, in crescendo, ingravescente, instabile: caratterizzata da aumento di frequenza e gravità degli attacchi che possono insorgere più facilmente (in rapporto agli abituali fattori scatenanti il dolore), od anche a riposo, con o senza sensibilità ai nitriti.

V. anche: ANGINA PECTORIS.

Sindrome intermedia (insufficienza coronarica acuta; sindromi preinfartuali)

Si intende un grado piuttosto avanzato di i. c. per cui il circolo coronarico non può soddisfare neanche le minori richieste energetiche del miocardio ma non provoca ancora l'insorgenza di necrosi massiva.

La sindrome è di gravità intermedia tra l'*angina pectoris* e l'infarto miocardico, con attacchi dolorosi più frequenti o prolungati di quelli dell'*angina pectoris* che insorgono per attività modeste o anche a riposo, con quadri elettrocardiografici di ischemia e danno senza segni di necrosi.

Di questa sindrome fanno parte: l'*angina pectoris* iniziale; l'*angina pectoris* progressiva, quella da decubito, quella di Prinzmetal, quella instabile, lo stato anginoso.

Il maggiore interesse di questa forma scaturisce dai suoi stretti rapporti con l'infarto miocardico acuto che può precedere anche di molti giorni. Allo scopo di sottolineare questa importante correlazione attualmente viene spesso usato il sinonimo di *sindrome preinfartuale* o

Digitized by Google

inforto incombente per indicare le suddette forme di *angina pectoris*.

Infarto del miocardio

L'argomento è svolto sotto l'esponente INFARTO MIOCARDICO, cui si rimanda.

Morte improvvisa

Per morte improvvisa si intende una morte *naturale* che avviene *rapidamente*, istantaneamente o entro 1 h dall'inizio dei sintomi, in un paziente che può, o non, avere una malattia nota ma in cui il momento ed il tipo della morte sono *inaspettati*.

Si è calcolato che ca. l'80-90% delle morti improvvise siano dovute a malattie cardiovascolari e praticamente in gran parte a i. c.

In uno studio sulle morti improvvise avvenute in malati coronaropatici si è dimostrato che il 41% dei casi aveva avuto la morte improvvisa come prima manifestazione di i. c.

Manifestazioni non specifiche di insufficienza coronarica

a) Forme con sintomi e segni di scompenso cardiaco (v. CUORE).

b) Forme con disturbi della formazione e conduzione dello stimolo elettrico (v. ARITMIE).

c) Forme asintomatiche con segni fisici e strumentali di alterata funzione cardiaca.

I segni minori di insufficiente funzione meccanica del miocardio sono: galoppo atriale ed ampie onde A nell'apicocardiogramma (che riflettono la diminuita distensibilità ventricolare); anomale pulsazioni sistoliche precordiali dovute a zone di asinergia; galoppo protodiastolico che è correlato con bassa portata, con asinergia ventricolare ed in genere con un grado avanzato di i. c.

La presenza di soffio da insufficienza mitralica implica un danno significativo dei muscoli papillari o della parete ventricolare circostante. Attualmente la determinazione poligrafica dei tempi sistolici del ventricolo sinistro si è dimostrata tecnica sensibile, seppure non specifica, che può riflettere la diminuita contrattilità (allungamento della preiezione) e la ridotta gittata sistolica (accorciamento del tempo di espulsione) dovute all'i. c.

Le alterazioni elettriche della cardiopatia ischemica possono essere assenti o viceversa essere riscontrabili anche in mancanza di manifestazioni cliniche. Esse schematicamente sono:

1) disturbi della formazione e della conduzione dello stimolo elettrico;

2) segni elettrocardiografici di *ischemia* («ischemia subendocardica»: onde T alte, appuntite, simmetriche e positive nelle derivazioni precordiali; «ischemia sottoepicardica»: onde T negative, appuntite, simmetriche nelle derivazioni precordiali);

3) segni elettrocardiografici di danno («danno sottoendocardico»: slivellamento negativo del punto J e dell'intero tratto ST, con concavità in alto, nelle derivazioni precordiali; «danno sottoepicardico»: slivellamento positivo del punto J e del tratto ST, con convessità in alto, nelle derivazioni precordiali);

4) segni elettrocardiografici di *necrosi*, comparsa di onde Q patologiche nelle derivazioni standard e precordiali.

Diagnosi

Nella gran maggioranza dei casi la diagnosi di i. c. è formulata clinicamente attraverso il riscontro di una delle sindromi descritte.

Nei casi dubbi o allorquando vi sia necessità di una diagnosi più approfondita, specialmente per i suoi riflessi terapeutici, possono essere utilizzate metodiche strumentali più o meno complesse.

Da molti anni sono state ampiamente usate, sebbene con giudizi contrastanti, le cosiddette prove da sforzo (v. ANGINA PECTORIS). Queste si basano sul presupposto che l'aumentata richiesta di lavoro cardiaco evidenzi l'i. c. clinicamente (dolore) o elettrocardiograficamente (alterazione del tratto ST e dell'onda T). Studi in cui sono state fatte correlazioni tra le lesioni coronariche dimostrate angiocardiograficamente ed i risultati dei diversi tipi di prove da sforzo hanno dimostrato che questi test possono avere una modesta sensibilità o specificità: esistono coronaropatici in cui le prove non evidenziano modificazioni significative dell'ECG; esistono invece pazienti con alterazioni dell'ECG dopo sforzo in cui l'arteriografia coronarica non dimostra lesioni vascolari.

Metodiche più recenti applicate nel corso di studi emodinamici possono determinare l'insorgenza di *angina pectoris* provocando tachicardia ed aumento del consumo di ossigeno sia con sostanze adrenergiche sia con stimolazioni atriali elettriche ad alta frequenza.

Queste tecniche permettono inoltre, non solo di evidenziare le modificazioni, indotte dall'ischemia, dei parametri emodinamici, ma anche di valutare le alterazioni metaboliche cardiache: aumento dell'estrazione di ossigeno e di produzione di ac. lattico; si possono infatti ottenere dal seno coronarico campioni di sangue su cui dosare la saturazione di ossigeno e la concentrazione di lattato o di altre sostanze. L'angiografia coronarica si è dimostrata tecnica di estrema utilità clinica non solo per la diagnosi ma anche per l'eventuale prescrizione di interventi di rivascolarizzazione miocardica. Le indicazioni all'esame angiografico sono in genere: angina intrattabile; insufficienza cardiaca inesplicabile; sospetto aneurisma ventricolare. Indicazioni di seconda scelta sono: sindrome preinfartuale; shock cardiogeno; alterazioni elettrocardiografiche inspiegabili; vizi aortici.

I numerosi metodi con cui si è cercato di misurare il flusso coronarico nell'uomo sono basati sull'uso di gas diffusibili, di sostanze radioattive, della termodiluizione e degli ultrasuoni. L'esatta determinazione del flusso è ostacolata dalle difficoltà inerenti alle tecniche e dalla perfusione coronarica non omogenea determinata dalle coronaropatie.

Per identificare l'etiologia dell'i. c. devono essere utilizzati i sussidi diagnostici delle diverse malattie cardiache.

Indirizzi terapeutici generali

La terapia dell'i. c. deve essere rivolta a correggere lo squilibrio tra richiesta e offerta di ossigeno al cuore. Questo scopo può essere ottenuto con mezzi terapeutici che: *a*) cerchino di aumentare il flusso coronarico (cosiddetti farmaci coronarodilatatori; tecniche di rivascolarizzazione diretta del miocardio come ad es. gli innesti coronarici a ponte); *b*) cerchino di ridurre il consumo di ossigeno del miocardio (riposo fisico e psichico); bloccanti dei recettori β-adrenergici, amiodarone, nitriti e nitrati.

Nei limiti del possibile il trattamento terapeutico deve essere anche etiologico o sintomatico in rapporto alle diverse cause o forme cliniche. L'identificazione dei pazienti con sindrome preinfartuale, e quindi ad alto rischio di morte, può consentire di mettere in atto una efficace terapia, non solo preventiva ma anche precoce, della primissima fase, preospedaliera, dell'infarto miocardico acuto: protezione del miocardio dall'ischemia; prevenzione della formazione o estensione della trombosi

Digitized by Google

coronarica; protezione dalle morti improvvise aritmiche (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA) mediante farmaci antiaritmici, correzione chirurgica delle stenosi coronariche.

Bibliografia

Bing R. S., Hellbergk K., *Circulation*, 1972, 46, 1146.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Gorlin R., Cohn P. F., *Circulation*, 1972, 46, 1065.
Hurts J. W., Logue R. B., *The Heart, Arteries and Veins*, 1970, McGraw-Hill, New York.
Masini V., *Terapia preospedaliera dell'infarto miocardiaco acuto*, in *Atti XXXIII Congr. Soc. Ital. Cardiol.*, 1, 1972, ed. SIC, Roma, p. 21.
Oliver M. F., *Circulation*, 1972, 45, 491.
Redwood D. R., Epstein S. E., *Circulation*, 1972, 46, 1115.
Schaper W., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1972, 15, 183.
Vlodaver Z., Neufeld H. N., Edwards J. E., *Circulation*, 1972, 46, 1048.

FILIPPO MILAZZOTTO

CORONARODILATATORI FARMACI

F. *dilatateurs coronariens*. - I. *coronary vessels dilators*. - T. *koronärerweiternde Mittel*. - S. *vasodilatodores coronarias*.

Definizione e considerazioni generali

Per farmaci *coronarodilatatori* (c.) dovrebbero intendersi, come dice il termine, i farmaci dotati di specifica azione rilasciante sulla muscolatura liscia delle arterie coronarie. Una definizione, più generica, ma più attinente allo stato delle conoscenze attuali, potrebbe essere quella di *farmaci antianginosi*. La proprietà caratteristica di questi composti è, infatti, quella di agire nelle sindromi anginose, sopprimendo e prevenendo la sintomatologia dolorosa; poiché, d'altra parte, si ammette che tale sindrome sia dovuta ad uno stato d'ipossia di un'area miocardica, conseguente a spasmo di un ramo delle arterie coronarie, sembra anche logico ammettere che un farmaco capace di sopprimere il dolore anginoso, pur senza esser dotato di proprietà analgesiche generali, agisca in quanto capace di sopprimere lo spasmo dell'arteria.

In realtà, il termine c. nasce più da tali considerazioni cliniche e da risultati terapeutici, che da documentate e specifiche proprietà farmacologiche. Infatti, i principali farmaci inclusi in questa categoria non dilatano soltanto i vasi coronarici, ma provocano altresì rilasciamento di tutta la muscolatura liscia: di quella delle altre arteriole, dei dotti biliari, del tratto gastro-intestinale, dell'albero bronchiale, degli ureteri. In generale, la muscolatura liscia delle arteriole risulta più sensibile all'azione di tali farmaci rispetto alla muscolatura degli altri organi, ma non esistono elementi sufficienti per poter affermare che, in condizioni normali, le arteriole del sistema coronarico siano più suscettibili all'azione dilatatrice di quelle del restante sistema circolatorio.

I molti dati sperimentali raccolti a suffragio della specifica azione coronarodilatatrice dei farmaci in questione non sembra possano essere considerati conclusivi: essi, infatti, o sono stati ottenuti in condizioni sperimentali tali che una loro estensione all'intero organismo può essere fatta solo con riserva (frammenti di coronarie, circolo coronarico nel cuore isolato, preparazioni cuore-polmoni), oppure documentano un effetto di dosi dei singoli farmaci che generalmente influiscono in misura sensibile anche sulla circolazione generale. Nei pazienti con sindrome anginosa l'effetto farmacologico sulle coronarie si rende invece evidente senza ipotensione generale, forse perché in questi soggetti lo speciale stato di spasmo delle coronarie induce un'anormale suscettibilità all'azione dei farmaci.

D'altra parte non si deve dimenticare che l'effetto coronarodilatatore può portare ad un miglioramento del flusso miocardico soltanto nei casi in cui l'ischemia miocardica è dovuta ad uno spasmo coronarico di natura funzionale. Sfortunatamente nella maggior parte dei casi di *angina pectoris* la riduzione del lume vasale è dovuta ad alterazioni strutturali, generalmente rappresentate da placche ateromatose. In questi casi la terapia antianginosa deve orientarsi verso un secondo obiettivo, più realistico, che é quello di ridurre il lavoro cardiaco (o, a parità di lavoro, il consumo di ossigeno) entro limiti adeguati al ridotto flusso coronarico. Come si vedrà più avanti, oggi si pensa che i più attivi farmaci antianginosi agiscano prevalentemente con questo secondo meccanismo.

Nella valutazione e nella scelta dei c. assai importante è la rapidità dell'azione; in generale, un c. ad azione rapida agisce per breve tempo e uno ad azione lenta ha effetto prolungato. I farmaci del primo tipo trovano precisa indicazione come curativi dell'attacco anginoso, i secondi come preventivi di eventuali recidive. L'impiego di questi ultimi per lunghi periodi di tempo è complicato dal fatto che le dosi necessarie per provocare un'efficace azione coronarodilatatrice inducono spesso una persistente ipotensione.

Si aggiunga infine che i *nitriti* (v.) e i *nitrati*, che sono i più usati tra i c., perdono più o meno rapidamente di efficacia per l'insorgenza di fenomeni di tolleranza; questi fenomeni generalmente scompaiono sospendendo per qualche tempo la terapia.

I vari tipi di farmaci coronarodilatatori

1. *Nitriti e nitrati organici*. – Sono i più attivi ed i più impiegati tra i c. Le differenze tra i diversi membri del gruppo sono prevalentemente di ordine quantitativo: uguali per tutti risultano infatti gli effetti farmacodinamici e il meccanismo d'azione. Vengono abitualmente classificati in 2 gruppi, a seconda della rapidità d'azione: *a) ad azione intensa e fugace* (nitroglicerina, nitrito di amile, nitrito di ottile, nitrito di sodio); *b) ad azione meno intensa ma più duratura* (tetranitrato di pentaeritritolo, esanitrato di mannitolo [esanitromannite], trinitrato di trietanolamina [trolnitrato], dinitrato di isosorbidio). V. ERITRITOLO; NITRITI.

Il principale effetto farmacodinamico dei farmaci di questo gruppo è il rilassamento della muscolatura liscia, per azione diretta sulle fibrocellule muscolari. Essi quindi causano dilatazione della maggior parte dei vasi arteriosi e quindi diminuzione delle resistenze periferiche e aumento del flusso sanguigno. Ne consegue un abbassamento della pressione sanguigna media e diastolica, anche a causa della concomitante dilatazione venosa. L'entità della risposta ipotensiva dipende in gran parte dalla dose, ma anche dalla posizione del paziente; la caduta pressoria risulta infatti maggiore quando il paziente è immobile e in posizione eretta.

Sia negli animali da laboratorio che nei soggetti umani normali, i nitriti e i nitrati riducono il lavoro cardiaco ed aumentano il flusso coronarico; tuttavia, negli anginosi, il più importante di questi due effetti sembra essere il primo.

La tollerabilità di questi farmaci è generalmente buona. I principali effetti collaterali sono rappresentati da cefalea frontale, ipertermia (a causa della vasodilatazione generale), ipotensione ortostatica e metemoglobinemia (quando i livelli ematici siano troppo elevati). La conversione dell'emoglobina in metemoglobina è dovuta all'effetto ossidante dei nitriti; ma anche i nitrati organici, benché in grado minore, possono causare lo stesso effetto dato che nell'intestino vengono in parte ridotti a nitriti.

Digitized by Google

I farmaci di questo gruppo più comunemente impiegati sono i seguenti:

a) *Trinitrina* (*sin.*: *nitroglicerina*). – È il farmaco più spesso impiegato nella terapia degli episodi acuti di *angina pectaris* (v.). Viene somministrato in forma di compresse sublinguali o ad azione protratta, oppure per via endovenosa. La dose abituale è di 0,5-1 mg. Dosi di 0,015-0,030 mg possono essere prese a scopo profilattico alcuni minuti prima di un lavoro faticoso o di qualsiasi altra attività che possa provocare l'insorgenza di un attacco. L'azione si manifesta di solito entro 2-5 min e si protrae per ca. 30 min. Il farmaco è completamente metabolizzato nell'organismo.

b) *Nitrito di amile*. – Liquido volatile fornito in fragili fiale di vetro contenenti 0,2 ml, che vengono rotte al momento dell'uso. Il vapore, inalato profondamente, causa sollievo entro 5-30 sec, ma l'effetto è assai breve (5-10 min). Gli inconvenienti maggiori sono l'odore molto intenso e sgradevole e la spiccata tendenza a produrre cefalea.

c) *Nitrito di sodio*. – Somministrato in compresse o capsule alla dose di 60 mg; talvolta impiegato anche per via endovenosa per ottenere una rapida remissione del dolore anginoso. Essendo il più tossico dei farmaci di questo gruppo oggi è scarsamente impiegato.

d) *Tetranitrata di pentaeritritala* (*N.R.*: *Peritrate*; *Perangil*) *e esanitrata di mannitola* (*sin.*: *esanitromannite*). – Sono i più noti rappresentanti del gruppo di nitrati organici ad azione lenta e duratura. Essi sono quindi impiegati nella terapia preventiva dell'*angina pectaris* alle dosi, rispettivamente, di 10 e 30 mg, 3-4 volte al giorno, per via orale. Per prolungarne ulteriormente l'azione vengono spesso somministrati in forma di compresse rivestite con particolari materiali che ne ritardano la disgregazione nel tubo digerente. Sembra che vengano completamente metabolizzati nell'organismo. Il *trinitrata di trietanalamina difasfata* (compresse da 2-4 mg, 4 volte al giorno) e il *dinitrata di isasorbidia* (compresse da 10 mg, 4 volte al giorno) hanno proprietà e impieghi analoghi a quelli degli altri nitrati organici ad azione ritardata.

2. *Papaverina e farmaci derivati* (*etaverina, dimossilina, etc.*). – Tutte le indagini sperimentali concordano nel concludere che la papaverina (v.) è uno dei più potenti c.; tuttavia l'impiego in terapia umana non ha dato risultati corrispondenti alle aspettative che potevano derivare da queste osservazioni. Nè miglior prova hanno dato alcuni derivati, apparsi ancor più attivi nelle indagini di laboratorio. Vengono generalmente indicati come vasodilatatori generali per la prevenzione di crisi vasospastiche e, in particolare, di attacchi anginosi. Dosi: *papaverina, per as* 0,1-0,2 g, 3-5 volte al giorno o per via intramuscolare 0,1 g; questa stessa dose può essere somministrata in casi di emergenza per via endovenosa, praticando l'iniezione molto lentamente; Eupaverina® *per as* 0,2-0,3 g in compresse, 3-4 volte al giorno; *dimossilina* (N.R.: Livera; Paveril; Paverone), *per os* 0,2 g in compresse, 3-4 volte al giorno.

3. *Xantine*. – I tre principali farmaci di questo gruppo (v. XANTINA E DERIVATI): *caffeina* (v.), *teobromina* (v.), *teafillina* (v.) e, particolarmente, alcuni sali idrosolubili di quest'ultima (*aminofillina, difillina*, etc.), vengono da tempo impiegati nella profilassi di attacchi anginosi, benché manchino prove certe di una loro diretta azione coronarodilatatrice *in vivo*; sicuramente documentate sono invece l'azione vasodilatatrice generale e la stimolazione miocardica; quest'ultimo effetto è però indesiderabile, particolarmente nelle crisi di angina.

4. *Nuovi antianginosi di sintesi*. - In questi ultimi anni sono stati introdotti in terapia alcuni farmaci che sperimentalmente si erano dimostrati in possesso di azione coronarodilatatrice. Sono tutti composti di sinlesi per i quali il giudizio sulla reale efficacia terapeutica nell'*angina pectaris* non può essere ancora considerato definitivo, anche se i medici li giudicano in genere favorevolmente. I farmaci di questo gruppo più largamente impiegati sono i seguenti:

a) *Dipiridamolo* (*N.R.*: *Persantin*; *Coraxin*; *Stenocardil*; *Viscor*). – È la 2,6-bis (dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido-(5,4-*d*)pirimidina. È dotato di specifica azione dilatatrice sui vasi coronarici e soltanto a forti dosi abbassa la pressione sistemica. La dose abituale è di 25-50 mg, 3-4 volte al giorno per via orale.

b) *Prenilamina* (*N.R.*: *Segontin*). – È la N-[3'fenilpropil-(2')]-1,1-difenilpropil-3-amina. Aumenta notevolmente il flusso coronarico in svariate condizioni sperimentali; l'efficacia terapeutica nell'*angina pectoris* è tuttavia ancora discussa. Tra gli effetti collaterali: blocco adrenergico, blocco gangliare, azione sedativa e anestetica locale. La dose è di 15 mg, 3-4 volte al giorno.

5. *Altri farmaci*. – Molti altri farmaci sono stati proposti come coadiuvanti nella terapia delle affezioni coronariche, soprattutto come profilattici di attacchi anginosi; ma la loro efficacia è assai discussa e più spesso negata. Risultati promettenti sono stati ottenuti in questi ultimi tempi con gli *adrenalitici β-bloccanti*, i quali agiscono soprattutto riducendo il lavoro cardiaco; pertanto essi sono controindicati quando lo stato anginoso si accompagni ad insufficienza ventricolare sinistra. Secondo alcuni AA. essi sarebbero dotati di un interessante sinergismo positivo con i nitrati organici. Praticamente abbandonati, perché giudicati privi di comprovata e specifica attività terapeutica, sono oggi la *kellina* (v. VISMAGINA) e un suo derivato di sintesi, il *flavon-7-ossiacetata di etile*. Tra i numerosi altri farmaci sperimentati come coadiuvanti nella profilassi o nelle terapie dell'*angina pectaris*, si possono ricordare: *alcol etilico, Vit. E, androgeni ed estrogeni, oc. nicotinica, eparina ed eparinoidi, adenosina, estratti d'organo* (*miocardia e altri*), *agenti chelanti* (v. CHELANTI SOSTANZE), *inibitori delle monoaminossidasi* (v. MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE) e *farmaci ipocalesteralemici* (v. IPOCOLESTEROLEMICI FARMACI).

Bibliografia

Di Palma J. R., *Trattato di farmacologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
Goodman L., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, McMillan, New York.
Meneghetti E., *Farmacologia*, 1958, Cedam, Padova, p. 859.
Modell W., *Drugs of Choice 1970/71*, 1970, Mosby, St. Louis, p. 370.

TITO BERTI

CORONAROGRAFIA: v. ARTERIOGRAFIA, *arteriografia caronaria* (II, 877).

CORONAVIRUS

È questo un gruppo di virus di recente costituzione che comprende agenti patogeni (isolati dall'uomo, dal topo, dagli uccelli) i quali hanno in comune l'aspetto morfologico. I coronavirus presentano una notevole somiglianza con i mixovirus, in quanto posseggono una membrana facilmente deformabile (donde il pleomorfismo delle particelle) e una serie di proiezioni esterne, disposte regolarmente sulla superficie della particella: mentre però queste proiezioni nei mixovirus sono numerose e relativamente sottili, nei c. sono più rare, meno ben definite, tozze, con l'estremità libera più larga, a volte apparen-

Digitized by Google

temente staccate dalla particella stessa e disposte in maniera che le rende simili nel loro complesso alla «corona» che sta attorno al sole (donde il nome di questi virus).

I c. hanno dimensioni comprese fra 80 e 160 mμ; sono sensibili all'azione dei solventi dei lipidi (etere, cloroformio); contengono RNA e terminano il loro sviluppo intracellulare per un processo di gemmazione nelle vescicole citoplasmatiche.

Il primo di questi virus patogeno per l'uomo venne isolato nel 1965 da materiale proveniente da un caso di raffreddore, verificatosi in uno scolaro. Era stato tentato l'isolamento su diversi tipi di cellule coltivate *in vitro* e nelle uova embrionate di pollo senza alcun successo: l'inoculazione del liquido di lavaggio nasale su epitelio nasale o tracheale di embrione umano in colture di organo diede invece risultato positivo, nel senso che con il liquido sopranatante delle successive colture, introdotto nelle narici di volontari, si riuscì a produrre tipiche forme di raffreddore. Nuovi ceppi di virus dello stesso tipo sono stati poi isolati, specialmente mediante la tecnica delle colture di organo, da pazienti affetti da forme respiratorie. Gli isolamenti sono sempre avvenuti da casi verificatisi durante il periodo invernale e già si conoscono episodi epidemici di raffreddore dovuti a c.: da questi dati e da quelli ricavati dagli studi sulla diffusione di tali virus nella popolazione si desume che i c. sono probabilmente molto frequenti e rappresentano gli agenti etiologici di una buona parte dei casi di raffreddore e di altre forme benigne delle vie respiratorie superiori.

Bibliografia

Bradburne A. F., Tyrrell D. A., *Progr. Med. Virol.*, 1971, 13, 373.

ITALO ARCHETTI

CORPI CAVERNOSI: v. PENE.

CORPI GENICOLATI: v. TRONCO ENCEFALICO.

CORPO ADIPOSO RETROSTERNALE: v. TIMO.

CORPO CALLOSO: v. CERVELLO (III, 1656).

CORPO CILIARE: v. UVEA.

CORPO LUTEO: v. OVAIO.

CORPOREO SCHEMA

F. *schéma corporel*; *image du moi*; *image corporelle*. - I. *body image*. - T. *Körperschema*. - S. *imagen corporal*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1123). - **Disturbi somatoagnosici conseguenti a lesione dell'emisfero destro** (col. 1124). - **Difettoso orientamento sul corpo conseguente a lesioni dell'emisfero sinistro** (col. 1125). - **Disturbi dello schema corporeo da lesione extracerebrale**: **l'arto fantasma** (col. 1127).

Definizioni e generalità

Il concetto di schema corporeo venne proposto per la prima volta da Head e Holmes (1911) per spiegare come un soggetto riesca a giudicare ad occhi chiusi la direzione dei movimenti passivi impressi ai suoi segmenti corporei: questa valutazione richiede infatti che il paziente possa in ogni momento confrontare le afferenze cenestesiche provenienti dal segmento in movimento con il modello, o schema, della posizione che esso occupava precedentemente. Il termine schema posturale (o corporeo) viene preferito a quello di immagine posturale, per sottolineare che si tratta di un meccanismo fisiologico, attivo ad un livello incosciente, e non di qualcosa che sia rievocabile coscientemente.

Da questa primitiva formulazione, intesa a spiegare fenomeni elementari, venne sviluppandosi il concetto di s. c., cioè di un modello del nostro corpo depositato in qualche regione del cervello (per consenso dei più identificata con il lobo parietale) e la cui alterazione provoca una serie di disturbi assai complessi, che hanno in comune un'alterata conoscenza o consapevolezza del proprio corpo. Questo s. c. si verrebbe formando nei primi anni di vita sulla base delle afferenze ottiche, cenestesiche, tattili, etc. relative al nostro soma e si strutturerebbe come un dispositivo anatomofunzionale con cui mettere in relazione tutte le informazioni aventi per oggetto il corpo. Il concetto di s. c. è rimasto sempre piuttosto vago e impreciso e quanti lo hanno analizzato criticamente (Conrad, 1933; Pirisi, 1949; Poeck, 1965, De Renzi, 1971) lo hanno trovato insoddisfacente. Più che di queste discussioni teoriche noi ci interesseremo però qui dei fenomeni clinici che ai disordini dello s. c. sono stati ricondotti: alcuni di essi sono conseguenti a lesioni cerebrali, altri a mutilazioni somatiche extracerebrali; fra i primi vi è una notevole differenza a seconda che conseguano a lesioni dell'emisfero destro o dell'emisfero sinistro.

Disturbi somatoagnosici conseguenti a lesione dell'emisfero destro

Un sintomo presente con una certa frequenza in pazienti con gravi lesioni dell'emisfero destro, specie quelle ad insorgenza improvvisa, come gli *ictus* vascolari, è la mancata consapevolezza dell'esistenza della metà sinistra del proprio soma e del deficit funzionale che lo ha colpito. Si tratta di malati con grave emiplegia e, quasi sempre, grave emianestesia, i quali si comportano come se l'emisoma sinistro non esistesse: invitati a mostrare il braccio o la gamba sinistri, essi presentano quelli destri e se si fa loro notare l'errore commesso non si correggono né rivolgono la propria attenzione a sinistra; pizzicati energicamente sulla metà sinistra, fanno smorfie di dolore, agitando gli arti di destra, ma non tentano di rimuovere la sorgente del dolore.

Il termine *emisomatoagnosia* designa appunto questa mancata integrazione nell'ambito dell'esperienza cosciente di una metà del proprio corpo; si noti che il malato non dice di avere solo mezzo corpo, ma si comporta come se così fosse. Il disturbo può avere diversi gradi d'intensità: dalla incapacità totale a rivolgere la propria attenzione all'emisoma colpito, ad una tendenza ad ignorarlo, che può essere temporaneamente vinta dalle sollecitazioni dell'esaminatore, a semplici fenomeni di aspontaneità motoria, descritti in pazienti, per lo più parietali, con gravi deficit sensitivi e di esplorazione dello spazio sinistro e con modesta paresi, i quali non utilizzano spontaneamente l'arto di sinistra, benché possano muoverlo su ordine specifico (Lhermitte e Cambier, 1960). Recentemente Castaigne e coll. (1970) hanno riportato 3 casi di aspontaneità motoria, senza deficit rilevanti né della motilità, né della sensibilità, né dell'esplorazione spaziale. Singolare il fatto che in due di essi la lesione fosse localizzata a sinistra e la sintomatologia riguardasse quindi gli arti di destra.

Un secondo ordine di fenomeni osservabili nei pazienti con lesione destra riguarda il giudizio che essi danno del

Digitized by Google

deficit o, più in generale, delle condizioni funzionali degli arti emiplegici: anche qui si va per gradi e si passa dalla *anosodiaforia* (il malato non si cura dell'emiplegia, benché ammetta di averla se viene esplicitamente interrogato in proposito) alla *anosognosia* (il malato nega di essere emiplegico e afferma, ad es., di essere perfettamente in grado di camminare, o di abbigliarsi), al *delirio somatognosico* (il malato elabora fantasie assurde sui propri arti plegici, che a volte giunge a personificare come entità animate a lui estranee: «l'arto non è mio, mi è stato attaccato da qualcuno, è quello di un'infermiera, è un essere cattivo che si è introdotto nel letto, è il mio bambino», etc.). Queste grossolane distorsioni della realtà sono probabilmente dovute all'interreazione di due fattori: uno di natura fondamentale neurologica, consistente nel senso di estraneità percettivo-affettiva con cui è vissuto l'arto paretico; l'altro di natura psicologica, rappresentato dal rifiuto ad accettare la menomazione corporea da cui il malato è rimasto subitaneamente affetto.

Alcuni AA. (Weinstein e Kahn, 1955) hanno valorizzato esageratamente questo momento psicologico e hanno cercato di ridurre l'anosognosia e il delirio somatognosico a semplice espressione di un meccanismo di difesa e di rifiuto della malattia. Questa interpretazione appare semplicistica, perché non tiene conto degli aspetti neurologici, che, benché di difficile interpretazione, pure costituiscono elementi di primaria importanza per inquadrare il problema. Ci riferiamo alla prevalenza netta di questo tipo di sintomi nelle lesioni dell'emisfero destro e al loro frequentissimo, anche se non costante, accompagnarsi a gravi deficit della sensibilità. Per di più è stato osservato da Nathanson e coll. (1952) che i malati anosognosici non assumono un'attidudine di negazione nel confronto di altre malattie da cui siano successivamente colpiti, come ci si dovrebbe aspettare se ci trovassimo di fronte ad un processo aspecifico di rifiuto di ogni menomazione.

L'interpretazione di questi fenomeni resta, in conclusione, abbastanza oscura. Forse essi possono, sino a un certo livello, essere ricondotti all'intervento di quel meccanismo di dislocazione dell'attenzione verso la metà dello spazio omolaterale alla lesione, che si riscontra nei cerebrolesi destri anche a carico di comportamenti interessanti lo spazio extracorporeo (v. AGNOSIA, *agnosia spaziale*). L'ammalato ignora e, si può dire, fugge tutti gli stimoli portati nella metà sinistra dello spazio, tanto corporeo che extracorporeo; ignora, cioè, la metà paralizzata, così come ignora le informazioni visive o uditive originatesi nella realtà esterna. Questa condizione di eminattenzione è la premessa per lo svilupparsi dei meccanismi di negazione e di distorsione della realtà menomata del proprio corpo e in questo processo delirante concorrono probabilmente sia reazioni affettive di fronte alla catastrofe somatica improvvisamente insorta, sia la flessione generale dei poteri critici prodotta dal grave danno cerebrale.

Le lesioni che danno luogo alla sintomatologia emisomatoagnosica sono localizzate nella grande maggioranza dei casi nella regione parietale posteriore dell'emisfero minore, ma non mancano casi (almeno 9, secondo la revisione fatta da Carreras e coll., 1968) in cui è stata riscontrata la distruzione del talamo.

Difettoso orientamento sul corpo conseguente a lesioni dell'emisfero sinistro

I disturbi dello s. c. conseguenti ad una lesione dell'emisfero sinistro hanno tutt'altro carattere rispetto a quelli sin qui descritti: essi infatti consistono essenzialmente in una difficoltà ad orientarsi sul corpo in generale (autotopoagnosia), o su di una parte di esso, le dita delle mani (agnosia digitale).

L'*autotopoagnosia*, descritta originariamente da Pick (1905) in malati con demenza senile, è stata successivamente segnalata abbastanza di rado e per lo più in malati affetti da lesione parietale sinistra. Il nome non è molto felice, perché sembra indicare che il disorientamento avviene solo sul proprio corpo, mentre questi pazienti compiono errori anche su quello dell'esaminatore o su di un disegno schematico del corpo umano. Il problema semeiotico che si pone è di stabilire in quali condizioni emerga questo disorientamento. Anzitutto va precisato che esso non appare nelle normali attività pratiche (ad es., quando il paziente deve mettersi gli occhiali), ma solo quando è espressamente indagato dall'esaminatore con compiti artificiali. In secondo luogo, l'esame degli ultimi tre casi descritti in epoca recente (De Renzi e Faglioni, 1963; De Renzi e Scotti, 1970; Poncet e coll. 1971) ha mostrato che le difficoltà del paziente erano limitate all'incapacità di indicare, su comando verbale, ove fossero situate determinate parti del corpo umano, mentre nessuna difficoltà emergeva nel nominare le stesse parti allorché venivano indicate dall'esaminatore. Poichè fu possibile escludere che gli errori fossero attribuibili ad afasia, ad aprassia, o a disorientamento visuospaziale, essi sembrarono testimoniare un deficit specifico ad orientarsi sul corpo umano. Senonché un'indagine più completa delle prestazioni di questi malati rivelò che essi incontravano lo stesso tipo di difficoltà (errori di indicazione con preservata capacità di denominazione) anche allorché dovevano cercare le parti di altri oggetti complessi, ad es. di una bicicletta o di un'automobile.

L'allargamento dell'indagine a oggetti diversi dal corpo umano non era stata compiuta nei casi descritti precedentemente; è perciò legittimo sospettare che anche in essi l'asserita specificità del disordine fosse la conseguenza di un pregiudizio dell'esaminatore. Se le cose stanno in questi termini, l'autotopoagnosia rappresenta l'aspetto più evidente di un disturbo di portata generale, quale *l'incapacità di analizzare un tutto nelle sue parti*, ed essa non può perciò essere addotta a prova dell'esistenza di disordini specifici dello s. c. Va segnalato il fatto che entrambi i pazienti sopra descritti avevano una neoplasia parietale sinistra.

L'*agnosia digitale*, o l'incapacità di riconoscere le dita, è stata considerata da Gerstmann (1942) come il frammento più facilmente evidenziabile dell'autotopoagnosia e quindi ricondotta anch'essa ad un disturbo dello s. c.; in epoca successiva Strauss e Werner parlarono addirittura di alterazioni dello *schema digitale*.

Gli errori nel riconoscimento delle dita riguardano in genere entrambe le mani e interessano sia le dita del paziente, sia quelle dell'esaminatore, sia quelle di un disegno schematico della mano. Ma che cosa significa in concreto mancato riconoscimento delle dita? Le modalità d'esame possono essere molteplici e non sono indifferenti per la determinazione del disturbo. Si può, infatti, chiedere al paziente di: *a*) denominare le dita; *b*) indicarle su comando verbale; *c*) indicare sullo schema di una mano quale dito del paziente è stato toccato, fuori dal controllo visivo; *d*) indicare sulla propria mano il dito che l'esaminatore ha toccato sulla sua; e le prove possono essere ulteriormente raffinate e complicate (Benton, 1966). È però evidente che una buona parte di esse implica l'impiego di simboli verbali, il che solleva il problema di accertare sino a che punto gli errori eventualmente commessi dal paziente non siano semplicemente di afasia (che anch'essa, si ricordi, insorge per lesioni dell'emisfero

Digitized by Google

sinistro). Si aggiunga che l'acquisizione dei simboli verbali corrispondenti alle varie dita è un processo di apprendimento culturale, che può essere lacunoso in soggetti normali di modesta istruzione e non permette perciò di stabilire un'equazione immediata fra errori e patologia.

Alcuni AA. hanno pensato di superare queste difficoltà, elaborando prove le quali prescindessero dai nomi delle dita, ma implicassero la capacità di differenziare le dita una dall'altra. Vale la pena di ricordare alcuni dei test ingegnosi elaborati da Kinsbourne e Warrington (1962): 1) si toccano simultaneamente due dita della mano del paziente, che ha gli occhi chiusi; questi deve dire il numero delle dita interposte fra quelle toccate; 2) si toccano simultaneamente due punti ora di uno stesso dito, ora di due dita diverse e il paziente, sempre ad occhi chiusi, deve dire se sono state toccate due dita o una sola; 3) il bordo laterale delle dita è toccato ora da una bustina di fiammiferi infilata fra due dita contigue, ora da due bustine che toccano un solo lato di due dita separate; il paziente, che ha gli occhi chiusi, deve precisare se è stato toccato da una sola bustina o da due. Kinsbourne e Warrington trovarono che pazienti i quali avevano agnosia digitale (nel senso di sbagliare nell'uso dei simboli verbali delle dita) fallivano sistematicamente anche ai test sopra descritti. Questi malati sarebbero perciò incapaci, come aveva già suggerito Stengel (1944), di valutare l'ordine seriale in cui le dita sono situate e persino di differenziare le une dalle altre, come se fossero fuse in un blocco inarticolato.

Queste conclusioni sono state criticate da Poeck (1969), il quale ha riscontrato che in una serie di pazienti cerebrolesi i punteggi ottenuti ai test digitali verbali non correlavano con quelli dei test di Kinsbourne e Warrington, sicché si dovrebbe concludere che i due ordini di prove non misurano lo stesso deficit e resta aperto il problema di sapere a quale di esse affidarsi per porre diagnosi di agnosia digitale. Poeck ha inoltre confermato l'osservazione fatta in precedenza da Benton (1962), secondo la quale i pazienti con gravi deficit ai test convenzionali di agnosia digitale o sono afasici o sono gravi deteriorati mentali. Va infine segnalato che recentemente Gainotti e coll. (1972), impiegando test non verbali, hanno riscontrato una prestazione difettosa nel riconoscimento delle dita con una frequenza non significativamente diversa tra cerebrolesi destri e sinistri.

L'autonomia di questo sintomo resta perciò ancora da provare ed esso può solo molto a fatica essere addotto come prova dell'esistenza dello s. c. Si consideri inoltre il fatto che il paziente autotopoagnosico descritto da De Renzi e Scotti (1970) non era agnosico digitale, sicché risulta smentita, almeno in questo caso, l'ipotesi che le dita rappresentino la parte del corpo umano su cui è più facile evidenziare l'autotopoagnosia.

Disturbi dello schema corporeo da lesione extracerebrale: l'arto fantasma

Il fenomeno dell'arto fantasma è noto da lungo tempo ai chirurghi (la prima descrizione sarebbe dovuta ad Ambroise Parè) come una conseguenza «normale» dell'amputazione di un arto: esso consiste nell'impressione vivissima vissuta dal soggetto amputato di avere ancora l'arto mancante, di sentirne muovere o atteggiarsi in ben definite posizioni i vari segmenti, di accusare prurito o dolore lungo le sue parti, di avvertire, insomma, una presenza così immediata dell'arto da essere indotto a guardarlo o, ad es., a cercarlo con la mano sana. Può capitare ad alcuni pazienti, momentaneamente immemori di non avere più l'arto inferiore, di alzarsi dal letto e cercare di mantenere la stazione eretta, appoggiandosi sul moncone, e quindi di cadere; altri riferiscono di aver in più di un'occasione tentato di allungare la mano dell'arto amputato per afferrare un oggetto. Nei giorni immediatamente conseguenti all'operazione, pressochè la totalità degli amputati (il 98% secondo Kolb, 1959) ammette di percepire l'arto fantasma, a patto che l'esaminatore abbia cura di rassicurare il malato che questa sensazione è del tutto normale e non è indice di pazzia, come egli a volte può temere. Col passare del tempo il fenomeno si fa più raro e indistinto e infine tende, nella maggioranza dei casi, a scomparire secondo una modalità abbastanza costante: la regressione interessa prima le parti prossimali (spalla, coscia) e poi quelle distali dell'arto, il quale sembra perciò «rientrare» nel moncone, che viene avvertito terminare con la mano, o con il piede.

I fantasmi non sono limitati agli arti, ma possono verificarsi, sia pure con minore frequenza, anche per l'amputazione di altre parti del corpo, specie quelle che hanno una certa prominenza e individualità: il naso, la lingua, il seno, il pene, etc. Così pure essi possono comparire dopo la semplice perdita funzionale e non anatomica di un arto: soggetti con paraplegia da lesione midollare (Weinstein, 1962), o con paralisi completa del plesso brachiale (Scotti, 1969), avvertono le loro gambe o braccia in posizioni diverse da quelle in cui sono in realtà.

Sull'arto fantasma sono state avanzate diverse interpretazioni.

1. *Teoria psicodinamica.* – Interpreta l'esperienza del fantasma come un processo psichico di negazione della perdita di una parte preziosa del corpo, evento cui il soggetto reagirebbe nel suo inconscio «allucinando» il fantasma. È difficilmente sostenibile, dato che l'arto fantasma compare in pressoché tutti gli amputati con caratteristiche abbastanza stereotipe. Si tenga altresì presente che il fantasma del pene o quello del seno sono più rari e meno vivi di quello, ad es., dell'alluce, il che non si concilia con il valore emotivo che queste parti hanno per l'individuo (Weinstein, 1962).

2. *Teoria periferica.* – Essa suppone che dall'estremità del moncone partano stimoli provocati dalla cicatrice, dal neuroma di amputazione, da proliferazione delle terminazioni nervose, etc., i quali giunti in corteccia vengono interpretati come provenienti dall'arto originario. Tuttavia i ripetuti tentativi compiuti da chirurghi per variare la situazione anatomo-funzionale del moncone (re-interventi, sbrigliamento della cicatrice, anestesia) sono riusciti infruttuosi.

3. *Teoria centrale.* – Considera che il fenomeno del fantasma sia dovuto all'esistenza di una immagine del corpo solidamente organizzata nella corteccia parietale, la quale mantiene la sua capacità di plasmare l'esperienza, anche in assenza di stimoli periferici, attraverso meccanismi diretti o indiretti di proiezione. Questa teoria può citare a suo favore i seguenti fatti: *a*) la più bassa soglia sensitiva del moncone rispetto a parti omologhe dell'arto sano, specie nei soggetti in cui la mano o il piede rientrano nel moncone (Haber, 1955): è come se il centro proiettasse alla periferia la soglia sensitiva delle parti mancanti; b) la più lunga persistenza del fantasma delle parti del corpo che hanno maggior rappresentazione corticale (ad es. la mano) rispetto a quelle che hanno una rappresentazione più ristretta; *c*) in un paziente amputato con fantasma dell'arto inferiore sinistro la stimolazione dell'area parietale destra, in cui è rappresentata la gamba, diede luogo ad una sensazione simile al fantasma e la successiva escissione della stessa regione provocò la definitiva scomparsa dell'esperienza fantasma (Hécaen e coll., 1956).

Digitized by Google

Anche nel caso di lesioni spontanee (ad es. di natura vascolare) dell'emisfero controlaterale all'arto fantasma è stata segnalata una scomparsa del fantasma, di durata, però, transitoria (Weinstein e coll., 1969).

L'ipotesi che l'esperienza del fantasma implichi un'immagine del corpo, costruitasi sulla base delle afferenze somatiche, è però messa in discussione dalla scoperta, fatta in epoca recente da Weinstein (1964) e da Poeck (1964), che i fantasmi degli arti possono comparire anche in bambini amputati nei primi anni di vita e persino nei bambini focomelici, cioè in soggetti che mai hanno ricevuto sensazioni dalle parti mancanti. La presenza del fantasma nei focomelici sembra dimostrare che la formazione dell'immagine del corpo è un processo molto complesso, nel quale il momento intellettuale non ha meno importanza di quello sensitivo e che può difficilmente essere ridotto allo strutturarsi di una sorta di *homunculus* nelle regioni parietali posteriori.

In *conclusione*, la patologia del cosiddetto s. c. dimostra l'importanza e la pregnanza dell'immagine che il soggetto si forma del proprio corpo e presenta aspetti semeiotici di grande interesse; essa non giustifica, però, l'assunto che lo s. c. costituisca un definitivo dispositivo anatomofunzionale avente una sua autonoma localizzazione (De Renzi, 1971). Tanto meno, infine, è legittimo riferirsi ad alterazioni specifiche dello s. c. nel caso di sintomi psichiatrici aventi per oggetto il corpo, come è stato ripetutamente fatto per i deliri ipocondriaci, per l'illusione del sosia, per l'anoressia nervosa, etc. Ciò che è perturbato in questo caso è il modo in cui il proprio corpo è vissuto e le implicazioni che questi sentimenti hanno per i progetti esistenziali del malato: un tipo di realtà psicologica, cioè, che appartiene agli strati più profondi della personalità e mal sopporta ogni tentativo di esplicazione neurologica.

Bibliografia

Benton A. L., in *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*, 1962, Johns Hopkins Press, Baltimore.
Benton A. L., *Problemi di neuropsicologia*, 1966, Ed. Universitaria, Firenze.
Carreras M., De Risio C., Visintini F., in *Problemi di neurologia e psichiatria*, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
Castaigne P., Laplane D., Degos J. D., *Rev. Neurol.*, 1970, 122, 233.
Conrad K., *Z. Neurol.*, 1933, 47, 346.
De Renzi E., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1971, 33, 1.
De Renzi E., Faglioni P., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1963, 24, 289.
De Renzi E., Scotti G., *Arch. Neurol.*, 1970, 23, 221.
Gainotti G., Cianchetti C., Tiacci C., *Cortex*, 1972, 8, 364.
Gerstmann J., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1942, 48, 890.
Haber W. B., *J. Psychol.*, 1955, 40, 115.
Head H., Holmes G., *Brain*, 1911, 34, 102.
Hécaen H., Penfield W. *et al.*, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1956, 75, 400.
Kinsbourne M., Warrington E K., *Brain*, 1962, 85, 47.
Kolb L. C., in *American Handbook of Psychiatry*, 1959, Basic Books, New York.
Lhermitte F., Cambier J., *Congrès de psychiatrie et neurologie de langue française*, 1960, Masson, Paris.
Nathanson M., Bergman P. S., Gordon G. G., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1952, 68, 380.
Pick A., *Psychol. Forsch.*, 1922, 1, 303.
Pirisi B., *Arch Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1949, 10, 89.
Poeck K., *Aktuel. Fragen Psychiat. Neural.*, 1965, 2, 144.
Poeck K., *Cortex*, 1965, 1, 269.
Poeck K., Orgass B., *Neurology*, 1969, 19, 801.
Poncet M. *et al.*, *Encéphale*, 1971, 2, 1.
Scotti G., *Sist. Nerv.*, 1969, 21, 221.
Stengel E., *J. Ment. Sci.*, 1944, 90, 753.
Veller R. J., Shapiro G., Sersen E A., *Cortex*, 1969, 5, 91.
Weinstein A. E., Kahn L. R., *Denial of Illness*, 1955, Thomas, Spingfield.
Weinstein S., in *Proc. XI Annual Clinical Spinal Cord Injury Conf.*, 1962, publ. Veterans Administration.
Weinstein S., Sersen E. A., *Neurology*, 1961, 11, 905.

ENNIO DE RENZI

CORPO STRIATO: v. CERVELLO (III, 1661); EXTRAPIRAMIDALE SISTEMA.

CORPO VITREO

P. *corps vitré*. - I. *vitreous (body)*. - T. *Glaskörper*. - S. *cuerpo vitreo*.

Anatomia

Il corpo vitreo è una massa trasparente di consistenza semifluida, che occupa la cavità posteriore del globo e precisamente lo spazio compreso tra la superficie posteriore del cristallino e la retina.

In base ai risultati dei comuni esami istologici si è descritto il c. v. come costituito da una fine impalcatura fibrillare (fibrille del vitreo) e da un liquido analogo all'umor acqueo (umor vitreo). Le fibrille non appaiono in genere come entità morfologiche ben distinte quali le troviamo, per es., nel tessuto connettivo; inoltre nel c. v. sono descritte cellule provenienti, verosimilmente, dal sangue (cellule ialoidee).

La massa del c. v. è attraversata da un canale (canale ialoideo di Cloquet) che va dalla papilla al polo posteriore del cristallino; in questo canale, durante la vita fetale, decorre l'arteria ialoidea. La maggior parte degli istologi ammette inoltre che il c. v. sia circondato da una sottile membrana anista, la cosiddetta membrana ialoidea.

Biomicroscopia

All'esame biomicroscopico l'impalcatura del c. v. appare come una struttura grossolanamente fibrillare, con fibrille che hanno l'apparenza di lamine o trabecole o nastri con striature trasversali od oblique (v. BIOMICROSCOPIA OCULARE).

Secondo Cattaneo, queste immagini biomicroscopiche del c. v. dipenderebbero essenzialmente dalle diverse riflessioni della luce nell'interno dell'occhio. Già Baurmann ricorrendo all'esame con l'ultramicroscopio secondo Zisgmondy, ha rilevato nel c. v. un intreccio di fili sottili incrociantisi in diversi sensi: essi avrebbero grandezza ultramicroscopica solo nella lunghezza. Secondo Baurmann, le strutture fibrillari descritte all'esame istologico devono essere considerate come artefatti di fissazione, « prodotto della precipitazione di una sostanza gelatinosa e variante secondo i rapporti quantitativi tra le sostanze colloidali e le sostanze precipitanti ». L'aspetto fibrillare che si osserva all'esame biomicroscopico con la lampada a fessura sarebbe dovuto alla marezzatura, conseguente alla sovrapposizione di più strutture fibrillari.

Il c. v. deve essere considerato non come un'entità morfologica costituita da un tessuto con una propria e determinata struttura, ma come una sostanza colloidale e come tale sottoposto alle leggi della fisicochimica. Secondo Baurmann il c. v. deve essere considerato come un idrogel, cioè come un sistema difasico, in cui la fase liquida è legata per attrazione molecolare.

Secondo Redslob, anche la struttura ultramicroscopica a fili rappresenterebbe l'aspetto di una trama modificata per un fenomeno di coagulazione.

Dalle osservazioni biomicroscopiche sul c. v. isolato, e da quelle ultramicroscopiche col condensatore fatte da Cattaneo, risulterebbe che il c. v. normale ha una struttura omogenea.

Secondo Bruni il c. v. è una massa di colloide amorfo, dal punto di vista microscopico; tale massa, però, non è perfettamente omogenea, ma consta di lamelle di densità diversa alternata.

Da quanto si è detto, risulta che, alla teoria la quale considera il c. v. costituito da un complesso di fibre,

Digitized by Google

si tende a sostituire quella che considera il c. v. come una massa anista colloidale. Tuttavia bisogna precisare che il vitreo ha una struttura più complessa di un semplice gel, in quanto le ricerche di microscopia elettronica hanno dimostrato in esso la presenza di delicate fibre collagene caratterizzate da una periodicità di 120-300 Å e da una larghezza variabile tra 60 e 125 Å. Inoltre le variazioni di volume del vitreo in funzione del pH si discostano dalla curva dei gel idrofili.

Proprietà fisiche e composizione chimica

Il volume del c. v. nell'uomo è di 4 cm^3 e corrisponde a ca. 6/10 del volume dell'intero bulbo oculare. Secondo Goldmann il vitreo, pur possedendo le caratteristiche di un gel, è un vero tessuto costituito essenzialmente da acqua (99%) e solo in piccola parte da solidi (1%).

Nel c. v. di bue il sodio è contenuto nella percentuale di 0,304 g %, il potassio 0,0164%, il calcio 0,0073%, il cloruro di sodio 0,7472%. La quantità di albumina è stata calcolata in una media dello 0,041%, mentre l'urea ha un tasso eguale a quello del sangue: 0,055%; i grassi sono contenuti con una percentuale dello 0,007; infine lo zucchero si trova in quantità variabili nelle diverse parti del c. v.

Le principali macromolecole del vitreo sono costituite da collagene, proteine solubili ed ac. ialuronico.

Fisiologia

Il c. v. ha un'importante funzione come mezzo di rifrazione e la sua massa notevole mantiene l'equilibrio della tensione oculare.

Patologia

L'esame clinico del c. v. può essere fatto con la lampada a fessura, con la quale si possono ispezionare gli strati anteriori, mediante il normale dispositivo d'illuminazione, mentre per osservare quelli posteriori è necessario inserire particolari lenti piano-concave (vetro di Hruby, di Goldmann, etc.). Per esaminare il vitreo si può utilizzare inoltre l'oftalmoscopia diretta e quella indiretta che permettono di rilevare gli intorbidamenti od opacità del c. v., manifestantisi come punti, come fiocchi, come fili, o come sottili membrane.

Conseguenza di queste *opacità* sono le cosiddette mosche volanti, o miodesopsie: contrariamente a quanto avviene per le opacità che risiedono nel cristallino, le quali si spostano solo con movimenti del bulbo, le opacità che hanno sede nel c. v. si muovono anche quando l'occhio sta fermo. Le miodesopsie talvolta sono il sintomo di alterazioni delle membrane profonde, retina e coroide, spesso accompagnano le miopie di grado elevato, talvolta sono in rapporto con disturbi gastroenterici. Esse sono generalmente dovute a piccoli accumuli di cellule leucocitarie ed ematiche sospese nel c. v. e provenienti per lo più dai vasi coroidei.

La *sinchisi scintillante* è un'affezione caratterizzata dalla presenza di particelle lucenti e mobili, costituite generalmente da cristalli di colesterina e dovute a lesioni vascolari o a gravi emorragie intraoculari.

La *fluidificazione* del c. v., riscontrabile nelle miopie elevate, è dovuta a gravi alterazioni della membrana ialoidea ed è stata messa in rapporto, da alcuni AA., con lesioni dell'epitelio del corpo ciliare.

Così pure il *raggrinzimento* e il *distacco* del c. v. si possono riscontrare nella miopia elevata e possono essere seguiti da distacco di retina.

La persistenza dell'arteria ialoidea (che normalmente si oblitera al 7°-8° mese della vita intrauterina e scompare prima della nascita) è un reperto non infrequente. Può persistere solo la porzione posteriore che dal disco ottico si estende per una distanza variabile nell'interno del c. v., oppure solo la porzione anteriore, connessa al cristallino; inoltre può persistere l'arteria *in toto*, in associazione ad una maggiore o minor quantità di tessuto fibroso o gliale.

Dopo operazioni di cataratta (v.), il c. v. può passare nella camera anteriore e, per ferite ed anche per interventi operatori, si può avere fuoruscita del c. v.

In conseguenza di *lesioni traumatiche* si possono determinare emorragie nel c. v. che possono, altre volte, essere dovute ad alterazioni della retina o della coroide.

Infine nel c. v. possono penetrare corpi estranei di natura diversa, alcuni abbastanza tollerati, come il vetro, i metalli nobili, l'alluminio; altri, invece, come il ferro, l'acciaio, il rame, non tollerati, così da provocare la perdita dell'occhio (v. CALCOSI). Specialmente in questi ultimi casi, è indicata l'estrazione.

Il pus nel c. v. è reperto pressochè esclusivo della panoftalmite.

Anche il cisticerco è affezione rara, che raggiunge il c. v. per via sanguigna, manifestandosi in primo tempo come una vescicola bianco-bluastra che va soggetta a movimenti spontanei; indi subisce un intorbidamento e, se il cisticerco non viene rimosso, si ha perdita dell'occhio per iridociclite.

Bibliografia

Baurmann M., *Graefe Arch.*, 1923, **111**, 352.
Bietti A., *Trattato di oftalmologia*, 1927, Ist. Ed. Scient., Milano.
Brini A., Bronner A. *et al.*, *Biologie et chirurgie du corps vitré*, 1968, Masson, Paris.
Bruni A. C., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1943, **49**, 229.
Busacca A., Goldmann H., Schiff-Wertheimer S., *Biomicroscopie du corps vitré et du fond d'oeil*, 1957, Masson, Paris.
Cattaneo D., *Mem. R. Acad. Naz. Lincei*, 1931, **328**.
Cibis P. A., *Vitreoretinal Pathology and Surgery in Retinal Detachment*, 1965, Mosby, St. Louis.
Goldmann H., *Ophthalmologica*, 1954, **127**, 334.
Jaffe N. S., *The Vitreous in Clinical Ophthalmology*, 1969, Mosby, St. Louis.

DONATO CATTANEO E GIOVANNI TOTA

CORPUSCOLI TATTILI: v. RECETTORI; TATTILE SENSIBILITÀ.

CORRENTI ELETTRICHE

F. *courants électriques*. - I. *electric currents*. - T. *elektrische Strömen*. - S. *corrientes eléctricos*.

SOMMARIO

Definizioni generali. Corrente continua (col. 1132). - **Correnti variabili. Correnti alternate** (col. 1135). - **Principali tipi di correnti elettriche impiegate in medicina** (col. 1139). - **Lesioni da elettricità** (col. 1140): *Condizioni generali che determinano le lesioni da elettricità*. - *Effetti generali delle correnti elettriche* - *Effetti particolari a carico del sistema nervoso nei soggetti folgorati*. - *Trattamento dello shock da folgorazione*. - *Protezione contro gli accidenti da elettricità*.

Definizioni generali. Corrente continua

Ogni movimento di cariche elettriche costituisce una *corrente elettrica*. Qualunque sia il mezzo in cui passa la c. e., si definisce come *intensità* della c. e. il rapporto:

$$I = \frac{\Delta Q}{\Delta t}$$

tra la carica ΔQ che nel tempo Δt attraversa il mezzo considerato e il tempo Δt stesso. Se ΔQ è costante nel

Digitized by Google

tempo (caso della corrente continua in regime stazionario) si può dire che l'intensità della corrente è misurata dalla carica che attraversa il mezzo considerato in 1 sec. Misurando le cariche in *coulomb* (C; v. ELETTRICITÀ) l'intensità della c. e. viene espressa in C/sec o *ampère* (A). Molto spesso si usano dei sottomultipli, ad es.: il mA = 10^{-3} A, il μA = 10^{-6} A, e, talvolta, l'unità elettrostatica assoluta di corrente: $= \frac{1}{3} \cdot 10^{-9}$ A.

Gli strumenti che servono alla misura della c. e., che vanno inseriti nel circuito in cui la corrente passa, si chiamano *amperometri* (rispettivamente: milliamperometri, microamperometri, e in generale, per le più deboli correnti: galvanometri).

Si definisce inoltre come *densità* della c. e. il rapporto:

$$\sigma = \frac{I}{S}$$

tra l'intensità della corrente I e la sezione trasversale S del mezzo in cui la corrente passa: la densità si misura in A/cm².

Le cariche che danno luogo ad una c. e. possono avere diversa origine e natura, a seconda del mezzo in cui si considera il passaggio della corrente: così, ad es., nei metalli e nel vuoto assoluto i portatori della c. e. sono gli elettroni negativi (v. MATERIA) mentre negli elettroliti (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI), nei gas (v. GASSOSO STATO) e in certi solidi (v. SOLIDO STATO) sono gli *ioni*, cioè cariche che, a differenza degli elettroni liberi, possono avere segno positivo o negativo, e sono sempre legate ad un supporto materiale di massa comparabile a quella degli atomi e delle molecole.

Inoltre, mentre gli elettroni nei metalli esistono già liberi, sempre pronti al trasporto della corrente, nel vuoto bisogna crearli, ad es., con l'*effetto termoionico* o con l'*effetto fotoelettrico*. Lo stesso dicasi degli ioni gassosi, che richiedono per la loro formazione un agente ionizzante (ad es., radiazioni röntgen o similari, oppure elevate differenze di potenziale elettrico capaci di creare una ionizzazione per urto), e di quelli elettrolitici, che si liberano a seguito della dissociazione delle molecole operata dal solvente in cui sono sciolte.

L'attitudine di un dato mezzo a condurre la c. e. è legata all'esistenza di questi portatori: si capisce quindi come i metalli, in cui gli elettroni esistono già liberi, siano tra i migliori conduttori. Il vuoto, invece, si considera normalmente un perfetto isolante, e così anche i gas, quando siano ben secchi e non ionizzati.

Un movimento coordinato di cariche, quale è quello che costituisce la c. e., non avviene, tuttavia, neppure nei mezzi in cui si trovino già i portatori della corrente, se non si mantiene un conveniente *campo elettrico*: per questo occorre applicare una differenza di potenziale (d.d.p.) V (v. ELETTRICITÀ), la quale nei mezzi normali (non dotati di sopraconducibilità) appare la causa della c. e.: ad essa è legata anche l'intensità di questa, dato che sussiste la relazione (*legge di Ohm*):

$$I = \frac{V}{R}$$

dove I risulta in ampère se R è espresso in ohm e V in volt.

Al coefficiente di proporzionalità R, caratteristico del mezzo che si considera, e delle dimensioni geometriche di questo, si dà il nome di *resistenza elettrica*: l'inverso di R, $1/R$, si chiama *conduttanza*. La resistenza si misura in *ohm* (Ω), unità che corrisponde alla resistenza di quel conduttore che sotto la differenza di potenziale di 1 V si lascia attraversare dalla corrente di 1 A. L'unità di conduttanza è il *mho*.

La resistenza elettrica di un dato mezzo (solido o liquido) appare tanto maggiore quanto maggiore è la lunghezza l del cammino che deve percorrere in esso la corrente, e tanto minore quanto più grande è la sezione S attraverso la quale una data corrente può passare. Si ha infatti:

$$R = \rho \frac{l}{S}$$

dove ρ costituisce la cosiddetta *resistenza specifica*, o *resistività*, che è la resistenza offerta da un cubo del materiale considerato, avente lo spigolo di 1 cm: ρ si misura in Ω × cm. L'inverso della resistività $\frac{1}{\rho}$ si chiama *conducibilità* o *conduttività* (γ). I materiali più coibenti (isolanti) della elettricità presentano valori di ρ dell'ordine di 10^{16} Ω × cm (ad es., l'ambra) e i più conduttori (argento) dell'ordine di 10^{-6} Ω × cm (v. anche CONDUCIBILITÀ ELETTRICA).

La resistenza elettrica dipende dalla temperatura secondo la relazione:

$$R_t = R_o (1 + \alpha t)$$

Il coefficiente α è positivo per quasi tutti i metalli, negativo per gli elettroliti, il carbone ed altri materiali. Ciò corrisponde al fatto che, per i metalli, la resistenza cresce con la temperatura, mentre decresce per gli altri corpi. Su tale proprietà è fondato un metodo di termometria elettrica (v. TERMOMETRIA).

Stante la validità della legge di Ohm, l'intensità di una c. e. può essere variata, o variando la d.d.p., o variando la resistenza del circuito. Sempre in base alla legge di Ohm si può dire, inoltre, che, se attraverso un conduttore di resistenza R, passa la corrente I, tra le sue estremità deve sussistere la d.d.p.

$$V = RI$$

Se R non è infinita, V si annulla con I in tutti i casi in cui il tratto di conduttore considerato non contiene un generatore di elettricità; solo in tal caso infatti la d.d.p. si può osservare anche a circuito aperto ($R = \infty$), ma si suol distinguerla dalla d.d.p. chiamandola forza elettromotrice (f. e. m.): la si indica con E.

Lo spostamento delle cariche dai punti a potenziale più alto a quelli a potenziale più basso, effettuato vincendo la resistenza del conduttore, implica un lavoro che è compiuto dal generatore che mantiene la d.d.p. agli estremi della R: tale lavoro si ritrova sotto forma di calore sviluppato nel circuito stesso.

Secondo la *legge di Joule* se un circuito di resistenza R (*ohm*) è percorso dalla corrente I (*ampère*) per un tempo t (*secondi*), si ha un lavoro:

$$W = VIt = RI^2 t \qquad \text{(in } joule\text{)}$$

e la quantità di calore equivalente è:

$$Q = 0{,}24\, VIt = 0{,}24\, RI^2 t \qquad \text{(in } calorie\text{)}$$

Oltre all'effetto termico la c. e. produce effetti chimici quando attraversa soluzioni di elettroliti (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI), ed effetti magnetici (v. MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO), in seguito ai quali, ad es., un magnete posto in vicinanza ad un circuito percorso da c. e. risente di una forza come se si trovasse in un campo magnetico. Legate all'effetto magnetico della corrente

Digitized by Google

sono pure le azioni elettrodinamiche tra circuiti percorsi da corrente e le azioni elettromagnetiche che si possono avere nello spazio circostante.

Correnti variabili. Correnti alternate

Quando l'intensità non è costante nel tempo si hanno le correnti variabili. Come risulta dalla legge di Ohm, correnti variabili si possono ottenere sia facendo variare la resistenza del circuito in cui passano, sia facendo variare le d.d.p. che sono responsabili delle correnti stesse. A questo ultimo metodo si ricorre di preferenza quando si debbano ottenere variazioni con leggi ben determinate, in particolare molto rapide nel tempo.

Nel caso in cui la corrente è prodotta da un generatore a potenziale V non costante, è ovvio che la corrente da questo generata in un circuito di resistenza R costante varierà nel tempo con la medesima legge con cui varia V.

Così un condensatore di capacità C (*farad*), caricato inizialmente al potenziale V_o (*volt*), quando viene chiuso su un circuito di resistenza R (*ohm*) dà luogo ad una corrente variabile nel tempo secondo la legge

$$I = I_o \cdot e^{-\frac{t}{R \cdot C}}$$

in quanto il potenziale ai poli del condensatore, in seguito alla scarica, varia con la legge

$$V = V_o \cdot e^{-\frac{t}{R \cdot C}}$$

L'andamento di I e V in funzione del tempo è rappresentato dalle curve di fig. 1, *A*. Trattasi di grandezze che decrescono esponenzialmente, con una rapidità più o meno grande, determinata dal prodotto $R \cdot C$, che perciò viene chiamato «costante di tempo». Siccome la base e dell'esponenziale è costante (= 2, 7183), $R \cdot C$, quantità

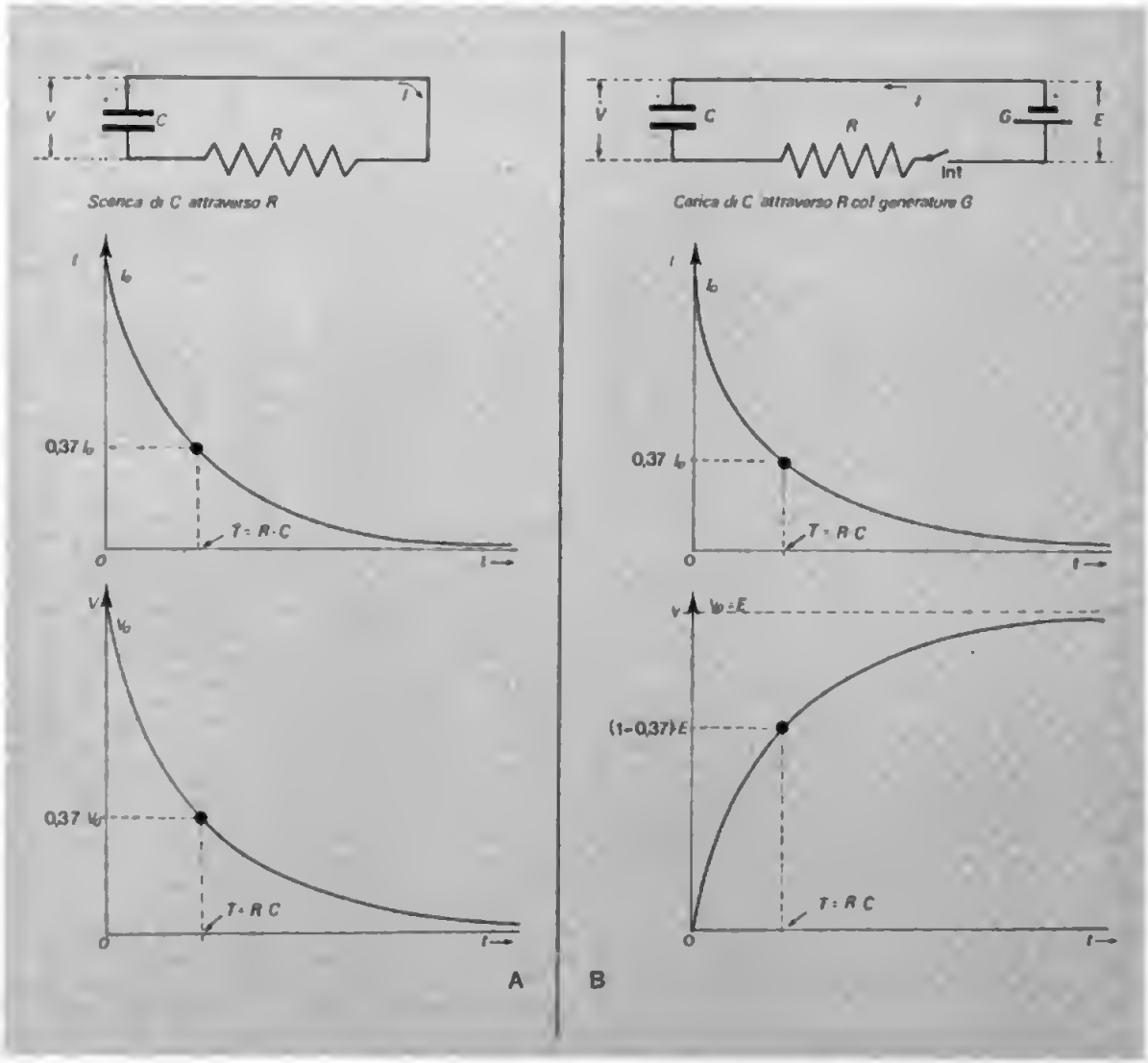


Fig. 1. C. c. variabili unidirezionali. Andamento di I e V nella scarica (*A*) di una capacità attraverso una resistenza e nella scarica (*B*) di una capacità attraverso una resistenza per mezzo di un generatore.

omogenea ad un tempo, fornisce un criterio di valutazione della rapidità della scarica: $R \cdot C$ misura infatti il tempo (T, in sec) necessario perchè V_o e I_o si riducano a V_o/e e a I_o/e, rispettivamente, giungano cioè a valori pari a ca. il 37% dei valori iniziali (v. fig. 1, *A*).

Meno ovvio è il regime variabile che si può realizzare con un generatore di corrente a potenziale fisso, di valore E, con il quale si carica un condensatore di capacità C (*farad*) attraverso una resistenza R (*ohm*). In questo caso la d.d.p. V, di segno contrario ad E, che compare ai poli del condensatore man mano che questo si carica, variabile perciò da $V = 0$ per $t = 0$ a $|V| = |E|$ quando la carica è ultimata, rende attiva, nel determinare la corrente di carica, la d.d.p. $(E - V)$, variabile da E a 0 in un tempo teoricamente infinito, in pratica più o meno lungo in relazione al valore della costante di tempo $R \cdot C$.

Si ha allora in questo caso per la corrente, posto $I_o = \frac{E}{R}$, un andamento rappresentato dalla

$$I = I_o \cdot e^{-\frac{t}{R \cdot C}}$$

mentre il potenziale che compare ai poli del condensatore è calcolabile con la

$$V = E \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{R \cdot C}}\right)$$

L'andamento di I e V in funzione del tempo è rappresentato dalle curve di fig. 1, *B*.

I circuiti di figg. 1, *A* e 1, *B* costituiscono uno dei tanti dispositivi per ottenere correnti variabili unidirezionali, ma si possono avere anche correnti che, oltre a variare d'intensità, cambiano anche il loro senso di circolazione. Se questa inversione è periodica, si hanno le correnti alternate.

Di particolare importanza è la *corrente alternata sinusoidale*, che è una corrente variabile nel tempo t (fig. 2, I) con legge del tipo della

$$I = I_o \operatorname{sen} \omega t$$

dove con ω si indica la quantità $2 \pi \nu = \frac{2\pi}{T}$ comunemente chiamata *pulsazione*.

In circuiti di sola resistenza questa corrente è prodotta da una f. e. m., pure sinusoidale, il cui valore è:

$$E = E_o \operatorname{sen} \omega t = R I_o \operatorname{sen} \omega t$$

I_o ed E_o costituiscono i cosiddetti *valori massimi* della corrente e della f. e. m. alternata, I ed E i corrispondenti *valori istantanei*. T è il *periodo* e $\nu = 1/T$ la *frequenza* della corrente e della f. e. m. alternata. Per la corrente alternata industriale ν varia da 42 a 60 epsec.

Nella resistenza R la corrente alternata di valore massimo I_o produce nel tempo t una quantità di calore che si calcola con la:

$$Q = 0{,}24\, R \frac{I_o^2}{2} t = 0{,}24\, E_{eff}\, I_{eff}\, t$$

Alla quantità $I_{eff} = \frac{I_o}{\sqrt{2}} = 0{,}707\, I_o$ si dà il nome di *valore efficace* della corrente alternata, e rappresenta il valore dell'intensità che dovrebbe avere una corrente continua per produrre lo stesso effetto energetico (in particolare, termico) della corrente alternata di valore massimo I_o. In modo analogo si definisce la f. e. m. efficace:

$$E_{eff} = 0{,}707\, E_o$$

Se la f. e. m. sinusoidale $E = E_o \operatorname{sen} \omega t$ è applicata ad un circuito che non presenti soltanto resistenza (ohmica) R, ma anche *autoinduzione* L o *capacità* C (v. ELETTRICITÀ), la corrente alternata che lo può attraversare è data rispettivamente dalla:

$$I_o = \frac{E_o}{Z} = \frac{E_o}{\sqrt{R^2 + L^2 \omega^2}}$$

e dalla

$$I_o = \frac{E_o}{Z} = \frac{E_o}{\sqrt{R^2 + \frac{1}{\omega^2 C^2}}}$$

valide non solo per i valori massimi di I ed E, ma anche per quelli efficaci.

La quantità Z che compare in queste relazioni, analoghe alla legge di Ohm, tiene le veci della resistenza R. Z si chiama *impedenza* o anche *resistenza apparente* in quanto L e C concorrono effettivamente a modificare la vera resistenza R, quando sono attraversate dalla corrente alternata, ma la dissipazione di energia che è caratteristica della resistenza si ha soltanto in proporzione della sola resistenza ohmica. Lo scostamento di Z da R è dovuto al fatto che la presenza di L e C introduce fra f. e. m. alternata e corrente corrispondente una differenza di fase φ per cui l'espressione della corrente diviene:

$$I = I_o \operatorname{sen} (\omega t \pm \varphi)$$

La corrente ritarda di un angolo φ nel caso di circuito con autoindizione L e anticipa invece, rispetto alla f. e. m., nel caso del circuito con capacità C.

A causa di questo sfasamento non tutto il lavoro richiesto al generatore della f. e. m. E_{eff}, per far passare la corrente I_{eff} nel circuito di impedenza Z, è utilizzato nel circuito, ma solo la quantità:

$$Q = E_{eff}\, I_{eff}\, t \cos \varphi = R I^2_{eff}\, t$$

Il *cos* φ si chiama *fattore di potenza* ed è dato dalla relazione:

$$\cos \varphi = \frac{R}{Z}$$

Qualcosa di analogo succede anche nel caso in cui autoinduzione e capacità sono contemporaneamente presenti, ma il fatto che gli sfasamenti operati da L e da C sono di segno contrario rende possibile una compensazione degli effetti che si avrebbero separatamente.

Si ha infatti in tal caso:

$$I_o = \frac{E_o}{\sqrt{R^2 + (\omega L - \frac{1}{\omega C})^2}}$$

e Z può risultare anche eguale ad R se

$$L \frac{2\pi}{T} = \frac{1}{C \frac{2\pi}{T}} \qquad (1)$$

Su questo principio si effettua la correzione del fattore di potenza, ad es. riducendo lo sfasamento operato dai circuiti con autoinduzione, mediante l'inserzione, in parallelo, di opportuni condensatori.

Digitized by Google

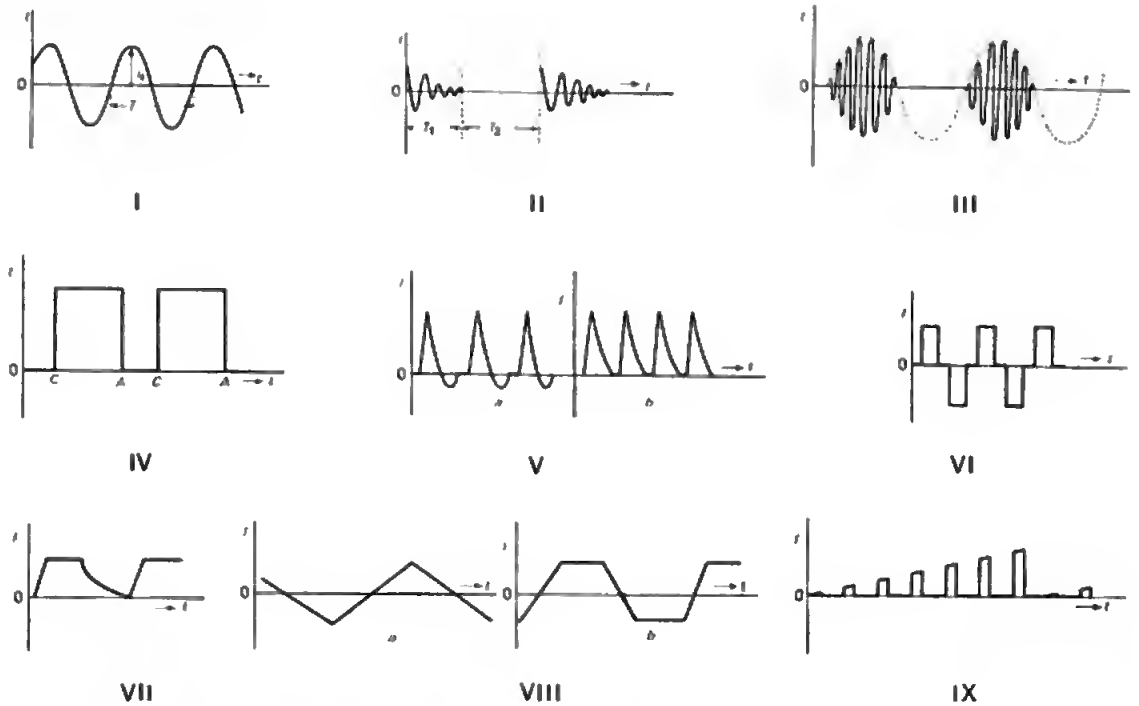


Fig. 2. C. e. variabili con forme di vari tipi (per spiegazione v. testo).

Si noti che se è verificata la (1), una iniziale perturbazione del regime elettrico del circuito può dare luogo alla produzione in esso, per effetto combinato di L e C, di una corrente alternata di periodo

$$T = 2\pi\sqrt{LC}$$

la quale risulta tanto meno smorzata quanto più piccola è la resistenza R del circuito. Per questo un circuito con autoinduzione e capacità costituisce un *circuito oscillante*, e quando è verificata la (1) e $Z = R$ si parla di *risonanza* tra il circuito e la frequenza della corrente alternata che soddisfa alla (1).

Principali tipi di correnti elettriche impiegate in medicina

C. e. con forme di vario tipo sono impiegate, a scopo medico, in elettrodiagnostica (v.), elettroterapia (v.) elettrochirurgia (v.), nonché in elettrofisiologia (v.).

Così, accanto alla *corrente continua* (galvanica) e alla *corrente alternata sinusoidale a bassa frequenza* (fig. 2, I), non smorzata, si usano *correnti sinusoidali ad alta e altissima frequenza*, non sempre di ampiezza costante, ma spesso, invece, costituenti treni di onde smorzate, come, ad es., le *correnti di D'Arsonval* (fig. 2, II), o modulate su una frequenza più bassa (fig. 2, III).

Si usano però anche i cosiddetti *cambiamenti rapidi unidirezionali*, corrispondenti ad una corrente galvanica periodicamente interrotta (fig. 2, IV), e la *corrente indotta* o *faradica*, che ha l'andamento rappresentato nella fig. 2, V.

Tra i cambiamenti rapidi con inversione della corrente ad ogni eccitazione, oltre alle correnti sinusoidali, vanno considerate anche le cosiddette *onde quadrate*, del tipo della fig. 2, VI. Si usano infine, talvolta, cambiamenti di corrente lenti, prodotti con velocità di variazione costante o no, che possono essere unidirezionali (fig. 2, VII) o ondulanti (fig. 2, VIII), e le *correnti combinate*, ottenute sovrapponendo variazioni rapide e variazioni lente (fig. 2, IX).

Lesioni da elettricità

Condizioni generali che determinano le lesioni da elettricità

Chiunque abbia avuto occasione di provare, accidentalmente, gli effetti di una scossa elettrica presa, ad es., toccando i conduttori della rete di distribuzione, sa che la sensazione *sui generis* che si prova in queste condizioni può diventare ancor più intensa se le superfici a contatto sono umide ed estese, e se la corrente passa da un arto all'altro. Se poi si considerano gli effetti di tensioni sempre più elevate, ad es., di alcune migliaia di volt, con le quali le correnti diventano molto più intense, l'effetto diventa talmente violento da provocare un grave shock, spesso seguito dalla morte. È il fenomeno della *elettrocuzione*, cui si dà anche il nome di folgorazione, specie quando venga provocato dall'elettricità atmosferica.

Accanto a questi *effetti generali* si possono osservare *fatti locali* in prossimità dei punti di contatto degli elettrodi con la superficie del corpo; si producono quivi, a seconda dell'intensità di corrente, ustioni più o meno gravi, analoghe in corrispondenza dei due poli se la corrente è alternata, e diverse invece, per alcuni fenomeni chimici accessori, se la corrente è continua.

Un altro fatto degno di nota consiste nella mancanza di uno stretto legame tra *intensità della corrente* e gravità degli effetti di questa. Spesso hanno avuto effetto mortale 60 mA, ed altre volte non si sono avuti danni sensibili con scariche di alcuni ampère.

Ma a questo riguardo va osservato che non sempre vien

Digitized by Google

tenuto presente il completo andamento della corrente, a partire dal momento della sua applicazione. L'intensità di questa può infatti abbassarsi, dopo l'inizio della scarica, sia a causa di una diminuzione della d.d.p., sia in seguito ad un aumento della resistenza dei tessuti attraversati.

Riferendoci alla corrente I che passa sotto una d.d.p. V, indicata con R la resistenza offerta dal corpo umano interposto tra i due elettrodi, è, come è noto:

$$I = \frac{V}{R}$$

La resistenza R è, quasi esclusivamente, costituita dalla resistenza degli strati cutanei, essendo trascurabile, di fronte a questa, quella dei tessuti interni. Ecco, secondo Vigouroux, alcuni valori della resistenza complessiva, riferita a elettrodi di 10 cm² di superficie:

dal dorso alla superficie toracica anteriore	4000 Ω
dal dorso della mano all'addome	35.000 »
dal palmo della mano al piede	da 16.000 a 80.000 » (a seconda dei soggetti)

Per contro, non attraversando gli strati cornei della cute, si trovano resistenze inferiori a 1000 Ω.

La *resistenza* complessiva varia assai da soggetto a soggetto, a seconda dello stato di imbibizione dei tessuti superficiali, cioè a seconda che la pelle sia più o meno secca. Gli stati patologici, d'altra parte, modificando il grado di umidità della pelle, influiscono notevolmente nel determinare la gravità dell'accidente elettrico.

Altro fattore non trascurabile è la *forma della c. e.*, cioè il modo in cui la sua intensità varia nel tempo. Così la *corrente continua* può essere pericolosa, soprattutto, per le sue azioni elettrolitiche che, in vicinanza agli elettrodi, sono complicate dalle reazioni chimiche secondarie operate dai prodotti della elettrolisi. Ma la *corrente alternata* a bassa frequenza lo è, invece, per la tetanizzazione violenta che produce. D'altro lato, sono più labili all'effetto delle scosse elettriche i soggetti affetti da malattie cardiache o respiratorie, e coloro che siano sopraffaticati, o, comunque, in condizioni non normali.

Secondo ricerche di Prevost e Batelli sull'influenza della frequenza sul danno fisiologico della c. e., la corrente alternata a frequenza industriale (50 ÷ 60 Hz) possiede la massima pericolosità: 25-30 V sarebbero sufficienti a creare lesioni mortali, mentre a frequenze più basse o più elevate ciò può avvenire solo con tensioni e correnti più alte.

Anche la durata del passaggio della corrente influisce sul danno fisiologico prodotto dalla c. e.: fra l'intensità, I, di una corrente continua e la durata, t, del suo passaggio, sufficienti a provocare il 50% di mortalità, sussiste la relazione: $I \cdot \sqrt{t}$ = costante. La relazione è valida finchè i tempi sono dell'ordine di qualche secondo. Ciò corrisponde al fatto che con i tempi più lunghi diviene sempre più probabile la fibrillazione ventricolare, mentre con quelli molto brevi si possono avere effetti cardiaci diversi, a seconda della fase del ciclo cardiaco in cui avviene il passaggio della corrente, ma mai altrettanto gravi.

Da segnalare, infine, un fatto curioso, che sembrerebbe attestare l'importanza che su taluni danni prodotti dalla c. e. può avere l'*attenzione*. Si è riscontrato, anche con esperienze sistematiche, che una scossa che potrebbe riuscire grave se inferta al soggetto a sua isaputa, è invece sopportabile se prevista dal soggetto, o da lui stesso coscientemente provocata.

Effetti generali delle correnti elettriche

Per quanto riguarda gli effetti che si manifestano come conseguenza della scarica elettrica, nei casi non mortali, sono di comune osservazione disturbi della meccanica respiratoria caratterizzati da oppressione e dispnea intensa, e da un senso di forte costrizione toracica. La tetanizzazione dei muscoli toracici è responsabile di questi ultimi fatti, ed anche della morte, se insieme si sia prodotta una tetanizzazione generale.

A carico del cuore si notano forti alterazioni del ritmo. Infine, si osservano sensazioni dolorose diffuse, e un senso di profonda astenia generale. Nei casi meno gravi tutti questi sintomi si dileguano ben presto: non così dicasi degli eventuali sintomi locali, come le scottature (che possono raggiungere tutti i gradi fino alla carbonizzazione di interi arti), le escare, etc.

Da ricordare, infine, i postumi degli accidenti elettrici, come forme di paralisi, o di atrofia muscolare lenta e progressiva, e turbe molteplici del sistema nervoso.

Per quanto riguarda il *trattamento degli accidenti locali*, ci si atterrà ai criteri validi per le scottature; ma, tenuto conto della maggiore gravità che queste possono avere nel caso dell'insulto elettrico, della profondità delle escare, etc., occorre avere i più attenti riguardi.

Quanto s'è detto può, d'altronde, considerarsi valido anche per gli accidenti provocati da una errata applicazione di quelle correnti che servono per la *elettrodiagnostica* (v.) e l'*elettroterapia* (v.). In questi trattamenti sono piuttosto frequenti le scottature più o meno gravi, dovute a troppa densità di corrente in corrispondenza di alcuni punti degli elettrodi.

Per quanto riguarda le lesioni più gravi, quelle che

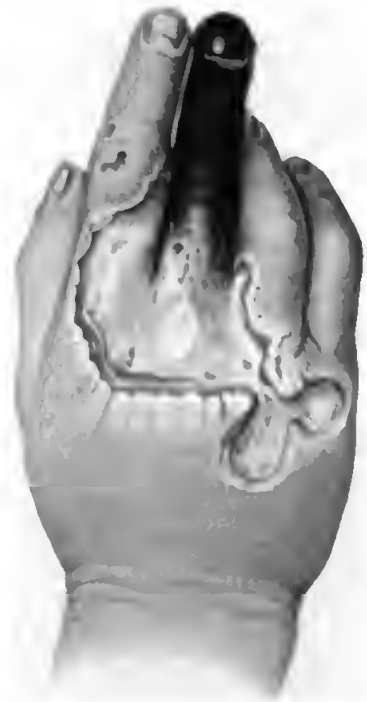


Fig. 3. Lesioni da scarica elettrica: gangrena del dito medio, necrosi asettica del dorso della mano (9 giorni dopo l'infortunio). (*Da Jellinck, ridisegnata*).

Digitized by Google

portano alla morte sono quasi sempre legate all'intenso eccitamento neuromuscolare che consegue alla scarica elettrica, che costituisce la cosiddetta *azione di shock* (Duhem). L'eccitamento non si limita, in tal caso, ai soli nervi somatici, ma anche a quelli del sistema vegetativo. Questa eccitazione è tanto più accentuata se la corrente è alternata. Quindi, oltre agli effetti diretti del passaggio della corrente attraverso un tessuto, è da tener presente la commozione generale che consegue alla propagazione lungo tutto il sistema nervoso di questo eccitamento elettrico.

Ammesso che la gravità delle azioni, che hanno per effetto l'elettrocuzione, dipenda solo dalla intensità della corrente, si osserva, nondimeno, che per piccole intensità si ha solo arresto del cuore, e per intensità maggiori si ha anche inibizione dei centri nervosi e arresto della respirazione.

La *corrente alternata* appare 3 o 4 volte più pericolosa della continua, ma non bisogna dimenticare le peculiari lesioni che possono conseguire all'intensa azione elettrolitica che questa ultima può invece produrre. Frequenti sono, inoltre, con questa corrente, fenomeni di paralisi più o meno diffusa.

Secondo Jellinek lo stato di un individuo folgorato va ritenuto inizialmente simile a quello di una *morte apparente*, distinguendo quattro modalità diverse per il decesso vero e proprio, e cioè:

1) la morte immediata; 2) la morte ritardata di pochi minuti; 3) la morte ritardata con intervallo lucido; 4) la morte a più lunga scadenza.

Ma gli ultimi due casi sono rarissimi, e forse anche discutibili.

Effetti particolari a carico del sistema nervoso nei soggetti folgorati

Uno dei sintomi più frequenti negli individui folgorati è uno stato di incoscienza (*coma elettrico*) che, producendosi anche quando la corrente non attraversa direttamente il cervello, si suol considerare come secondario all'arresto della circolazione e della respirazione.

Tale stato è accompagnato, d'altra parte, da altri sintomi nervosi, quali opistotono, convulsioni, mioclonie, perdita del riflesso pupillare, etc., che sono caratteristici anche di altri tipi di coma.

Arresto della circolazione si ha, in particolare, se la corrente passa con sufficiente intensità attraverso il cuore, provocandone la *fibrillazione ventricolare*. Ma l'arresto del cuore si ha anche per stimolazione del vago, e dei suoi centri nel midollo allungato. Quanto all'arresto della respirazione, si è visto sopra come esso possa avvenire.

Se, poi, la corrente attraversa il cervello con sufficiente intensità e durata, si ha una vasocostrizione locale seguita da vasoparalisi che porta alla formazione di trombi e alla necrosi della parete vasale e dello stesso tessuto cerebrale, il che è più che sufficiente a spiegare lo stato di incoscienza che consegue allo shock elettrico. A questi fatti si aggiunga, infine, che spesso si osserva un aumento della pressione endocranica, con nausea, vomito, etc.

Altre lesioni nervose conseguenti alla scarica elettrica si riscontrano spesso a carico del midollo spinale: ciò avviene in particolare (Alexander) quando la corrente, passando da un braccio all'altro, attraversa la regione cervicale del midollo, nel qual caso può prodursi un'atrofia muscolare in determinati distretti corporei. Anche in tal caso si ritiene trattarsi di lesioni prodotte dalla corrente nei vasi del midollo. Secondo Panse l'atrofia muscolare, di solito unilaterale, dovuta a lesioni del midollo, è la lesione più frequente nello shock elettrico.

A parte queste grosse lesioni interessanti il sistema nervoso, che accompagnano il passaggio di intense correnti attraverso il cervello o il midollo spinale, si trovano piccole lesioni di questi organi anche quando la morte è dovuta essenzialmente ad arresto circolatorio o respiratorio. Ma si tratta di alterazioni non specifiche (di solito edemi e piccole emorragie) che possono considerarsi come secondarie all'anossia e alla soffocazione.

Le lesioni nervose, in tali casi, si sogliono, pertanto, considerare (Hassin) piuttosto di origine meccanica, secondaria al passaggio della corrente, specialmente ove si tratti di corrente continua, che arreca maggiori distruzioni ai tessuti.

Lo studio delle lesioni cerebrali dovute alla c. e. ha destato, in questi ultimi tempi, nuovo interesse con la diffusione della elettroshockterapia (v. SHOCKTERAPIA). Recenti lavori dimostrano, però, che quando il passaggio della corrente è limitato al solo cervello, e dura frazioni di secondo, non si hanno, in generale, grosse lesioni del sistema nervoso, nonostante la comparsa di violente convulsioni accompagnate da grave congestione dei vasi cerebrali. Lesioni irreversibili sembra si producano, in tal caso, solo con correnti di densità e durata così alte, quali di solito non si impiegano in terapia.

Trattamento dello shock da folgorazione

Il fatto che la morte per elettrocuzione possa essere, dapprima, solo apparente, e la constatazione che uno dei sintomi più frequenti è l'arresto della respirazione, inducono a praticare agli individui folgorati la *respirazione artificiale*, che va prolungata anche per molte ore di seguito.

L'attenzione deve essere rivolta anche al sistema circolatorio e cardiaco, potendosi osservare assenza di polso, midriasi, etc.: può giovare un massaggio cardiaco dall'esterno, effettuato contemporaneamente o alternato alla respirazione artificiale. Se si dispone di mezzi adeguati, previo accertamento elettrocardiografico, può riuscire utile anche il trattamento d'urto contro la fibrillazione, applicando ad es. alla regione toracica, dall'esterno, una corrente alternata di qualche ampère, con durata non superiore a 0,1-0,2 sec.

Quanto al coma elettrico, esso si combatte abbassando la pressione endocranica, sia con iniezioni endovenose di soluzioni saline ipertoniche, sia con applicazioni rettali di solfato di magnesio, sia, infine, con la puntura lombare, cui si attribuisce anche l'effetto di rimuovere il liquido cerebro-spinale che, a seguito dell'elettrolisi, può contenere prodotti tossici.

Protezione contro gli accidenti da elettricità

Poiché la gravità dell'accidente elettrico dipende, come si è visto, dal valore della corrente che attraversa il soggetto, si può facilmente argomentare quale può essere il più adatto dispositivo di protezione contro gli effetti della scarica elettrica, nell'ipotesi che, nonostante tutte le precauzioni e gli isolamenti, la scarica possa egualmente prodursi attraverso una persona.

Infatti potrà essere, in ogni caso, ridotta la gravità delle lesioni, anche operate da corrente ad alta tensione, se nel circuito dal quale si desidera proteggersi sono permanentemente inseriti dei dispositivi atti a limitare a valori assai bassi l'intensità della corrente. A tale scopo possono servire, anzitutto, forti resistenze e, secondariamente, interruttori automatici specialmente studiati per togliere immediatamente la tensione in caso di contatti accidentali con messa a terra della rete.

Devesi ricordare a tale proposito che la scarica elettrica,

Digitized by Google

non solo può avvenire per contatto simultaneo dei due poli della rete di alimentazione cui sono collegati i generatori elettrici, ma anche per contatto tra uno dei poli e il suolo, dato che molto spesso detti generatori hanno un polo a terra.

Per questo è pure buona precauzione ricorrere a pavimenti isolanti (legno, linoleum, gomma, etc.) in tutti quei locali dove una scarica elettrica accidentale può sempre prodursi.

Bibliografia

Bitter F., *Currents, Fields and Particles*, 1956, Technology Press of the MIT, Cambridge, Mass.

Bottio F., Sottani L., *La protezione contro i contatti elettrici accidentali*, 1966, Editoriale Delfino, Milano.

Delherm L., *Nouveau traité d'électro-radio-thérapie*, 1951, Masson, Paris, 131.

Halliday D., Resnick R., *Fisica*, II, 1970, 2 ed., CEA, Milano.

Pernicca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1960, 7 ed., UTET, Torino.

Perussia F., Pugno-Vanoni E., *Trattato di roentgen- e curieterapia*, 1947, Garzanti, Milano.

Prévention des inconvénientes et des risques de l'électricité statique, 1963, 3 ed., Institute National de Sicurté, Paris.

ANGELO ORIGO

CORTICOPLEURITI: v. PLEURITI.

CORTICOSTEROIDI: v. ALDOSTERONE (I, 1076); CORTISONE E CORTISONICI; SESSUALI ORMONI; SURRENALI GHIANDOLE.

CORTICOSTERONE: v. SURRENALI GHIANDOLE; STEROIDI.

CORTICOSURRENALI ORMONI: v. CORTISONE E CORTISONICI; v. anche: SURRENALI GHIANDOLE.

CORTICOTROPO ORMONE: v. ACTH (I, 384); IPOFISI.

CORTI, ORGANO DI: v. ORECCHIO; UDITO.

CORTISONE E CORTISONICI

F. *cortisone et ses dérivés*. - I. *cortisone and derivatives*. - T. *Kortisone und Kortisonderivate*. - S. *cortisona y sus derivados*.

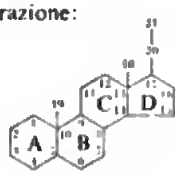
SOMMARIO

Generalità sulla struttura chimica e sulle proprietà chimiche e fisiche (col. 1145). - **Principali aspetti biochimici e fisiologici** (col. 1150). - **Proprietà farmacologiche dei cortisonici** (col. 1154). - **Applicazioni terapeutiche** (col. 1157): *Terapia sistemica*. - *Terapia locale*. - *Indicazioni terapeutiche*. - *Dosi e vie di somministrazione*. - **Criteri di scelta, tossicità e controindicazioni dei cortisonici** (col. 1165): *Criteri di scelta*. - *Effetti collaterali*. - *Controindicazioni*.

Generalità sulla struttura chimica e sulle proprietà chimiche e fisiche

La struttura chimica degli steroidi corticosurrenalici è caratterizzata da un nucleo ciclopentanoperidrofenantrenico costituito da un sistema a 4 anelli (A, B, C, D,) con 19 atomi di carbonio.

Al nucleo fondamentale si assegna per convenzione la seguente numerazione:



Altre caratteristiche proprie dei corticosteroidi biologicamente attivi sono: la presenza di un gruppo chetonico in posizione C3, di un doppio legame in posizione C3-C4, di un gruppo ossidrilico in posizione 11β e 17α e la configurazione $-CO-CH_2OH$ della catena laterale C20 e C21, posta stericamente in posizione β.

La presenza di questi gruppi nei corticosteroidi biologicamente attivi non è però una regola assoluta; infatti sono stati recentemente preparati composti che mancano di una o più di queste funzioni senza perdita dell'attività glicoattiva. Ad es., uno dei più potenti glicoattivi finora preparati (la cui potenza è stata valutata attorno a 500 volte quella del cortisolo), il 6-16 α-dimetil-4-6-pregnandiene-11β-17α-triol-20-one-fenilpirazolo, manca proprio del doppio legame C3-C4, in precedenza considerato indispensabile per l'esplicazione dell'effetto farmacologico.

Il primo corticosteroide introdotto in terapia fu il *cortisone* il cui impiego pratico fu proposto sulla base della sua partecipazione ai processi di difesa dell'organismo; l'effetto sul metabolismo glicidico fu ritenuto piuttosto un effetto collaterale indesiderabile e considerato tra gli inconvenienti.

Analoga impostazione fu data alla valutazione dell'efficacia terapeutica degli altri glicocorticoidi successivamente introdotti, si da giustificare la denominazione «cortisone e cortisonici» adottata per indicare il tema di questa trattazione.

Il primo cortisonico ad essere usato in terapia dopo il cortisone è stato il *cortisolo* o *idrocortisone*, che successivamente fu riconosciuto come il principale ormone secreto dalla corteccia surrenale. Il fatto che l'idrocortisone mostrasse un'attività glicoattiva di ca. il 25% superiore a quella del cortisone accentuò l'interesse sulla possibilità di ottenere, per mezzo di opportune modificazioni chimiche, composti più attivi degli ormoni naturali. Infatti la ricerca successiva ha prodotto tutta una serie di corticosteroidi ad alta attività, ed ha permesso di chiarire molte cose circa i rapporti intercorrenti tra struttura ed azione di questi composti.

Un primo successo si ottenne quando si vide che, introducendo un secondo doppio legame nell'anello A, precisamente tra C1-C2, i composti così ottenuti, *prednisone* e *prednisolone*, dimostravano una maggiore attività dell'idrocortisone sui processi infiammatori e sul metabolismo glicidico, ed una minore attività sulla ritenzione di sodio. Questa scoperta mise in evidenza che le due attività, la glicoattiva e la mineralattiva, non erano legate agli stessi gruppi attivi e quindi potevano essere separate.

Infatti si vide successivamente che l'attività mineralattiva veniva aumentata più che non quella glicoattiva dall'introduzione di 1 atomo di alogeno, in genere fluoro, in C9; il 9α-fluoroidrocortisolo infatti mostrava un'attività eosinopenizzante 20 volte maggiore ed un'attività sulla ritenzione di sodio ca. 50 volte superiore a quella del cortisolo.

Il fenomeno opposto avveniva con l'introduzione di un 6α-metilgruppo nella molecola: questa serie di composti, di cui il più usato in terapia è il *6α-metilprednisolone*, mostrava un aumento di ca. 3 volte del potere antinfiammatorio, associato ad una imponente diminuzione dell'attività mineralattiva.

Nel 1956 fu preparato il primo cortisonico senza attività mineralattiva, il *triamcinolone*. Questo steroide si ottiene introducendo nella molecola del 9α-fluoroprednisolone un 16α-idrossilgruppo. Se allo stesso composto si introduceva in 16α un metilgruppo, si aveva un ulteriore potenziamento dell'attività antinfiammatoria e glicoat-

Digitized by Google

tiva. Il composto così ottenuto, chiamato *desametasone*, era infatti ca. 20 volte più potente del cortisolo, senza presentare apprezzabile attività mineralattiva.

Introducendo nella molecola del 9α-fluoroprednisolone un 16-metilgruppo in β invece che in α si ottiene il *betametasone*, che presenta rispetto al triamcinolone tutti i vantaggi del desametasone, e rispetto a quest'ultimo una potenza lievemente superiore ed un costo decisamente inferiore.

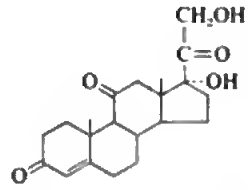
Di recente sono stati sintetizzati steroidi con una potenza antinfiammatoria che arriva fino a 500 volte quella del cortisolo. L'interesse per questi preparati è ovviamente notevole; va tuttavia rilevato che la loro eventuale introduzione in terapia ci offrirebbe solo il vantaggio di dover usare una dose minore per ottenere lo stesso effetto terapeutico; dato però che i cortisonici attualmente in uso non mostrano segni di tossicità (con la sola eccezione del triamcinolone) alle dosi terapeutiche, ma solo effetti collaterali sgraditi, che sono strettamente legati all'effetto terapeutico e che quindi sono proporzionali alla potenza del preparato, il vantaggio che si otterrebbe con l'uso di questi composti appare relativo.

Le proprietà fisiche e chimiche dei principali cortisonici attualmente usati possono così compendiarsi:

1. *Cortisone* (11-*deidro*-17-*idrossicorticosterone*; *sostanza Fa* di Reichstein; *composto E* di Kendall; *sostanza F* di Wintersteiner; Δ^4-17α, 21-*diidro-pregnene*-3,11,20-*trione*). – Allo stato puro si presenta sotto forma di polvere o di cristalli di colore biancastro.

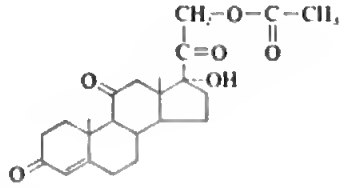
Il cortisone è scarsamente solubile in acqua, più solubile nei solventi organici.

P. m.: 360,46; formula molecolare: $C_{21}H_{28}O_5$; formula di struttura:

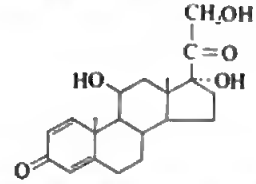


2. *Acetato di cortisone* (11-*deidro*-17-*idrossicorticosterone acetato*; Δ^4-17α,21-*diidropregnene*-3,11,20-*trione*-21-*acetato*). – È una polvere cristallina di colore variante tra bianco e biancastro.

È scarsamente solubile in acqua (2,2 mg per 100 ml a 25 °C), facilmente solubile in cloroformio (2700 mg per 100 ml); p. m.: 402,47; formula molecolare: $C_{23}H_{30}O_6$; formula di struttura:

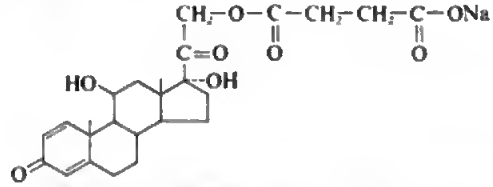


3. *Idrocortisone* (17-*idrossicorticosterone*; *sostanza M* di Reichstein; *composto F* di Kendall; Δ^4-11β, 17α, 21-*triidrossipregnene*-3,20-*dione*; *cortisol*). – È una polvere cristallina incolora di colore biancastro. P. m.: 362,45; formula molecolare: $C_{21}H_{30}O_5$. Formula di struttura:

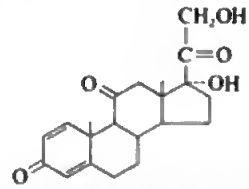


4. *Sodiosuccinato di idrocortisone* (17-*idrossicorticosterone*, 21-*sodiosuccinato*). – È una sostanza molto solubile in acqua.

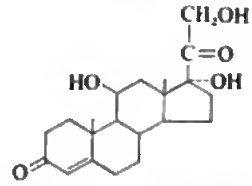
P. m.: 484,50; formula molecolare: $C_{25}H_{33}O_8Na$; formula di struttura:



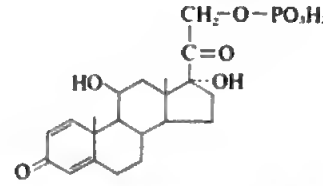
5. *Prednisone* (1:2 *deidrocortisone*; Δ^1-*deidrocortisone*; $\Delta^{1,4}$-17α,21-*diidrossipregnene*-3,11,20-*trione*). – È il risultato della deidrogenazione del cortisone nell'anello A; p. m.: 358,44; formula molecolare: $C_{21}H_{26}O_5$; formula di struttura:



6. *Prednisolone* ($\Delta^{1,4}$-*deidro-idrocortisone*; $\Delta^{1,4}$-11β-17α, 21-*triidrossipregnene*-3,20-*dione*). – Come il prednisone è un derivato del cortisone, così il prednisolone è un derivato dell'idrocortisone, con l'aggiunta cioè di un altro doppio legame nell'anello A mediante deidrogenazione. È una polvere bianca cristallina, assai poco solubile in acqua. P. m.: 360,44; formula molecolare: $C_{21}H_{28}O_5$; formula di struttura:



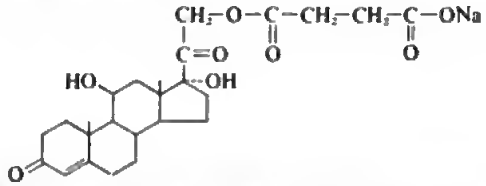
7. *Fosfato di prednisolone* ($\Delta^{1,4}$-11β, 17α, 21-*triidrossipregnene*, 3, 20-*dione*, 21-*fosfato*). – P. m.: 440,42; formula molecolare: $C_{21}H_{29}O_8P$; formula di struttura:



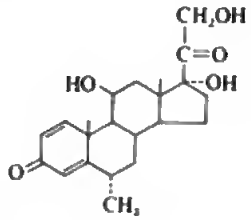
8. *Sodiosuccinato di prednisolone* ($\Delta^{1,4}$-11β, 17α, 21-*triidrossipregnene*,3,20-*dione*, 21-*sodiosuccinato*). – P. m.: 482,25;

Digitized by Google

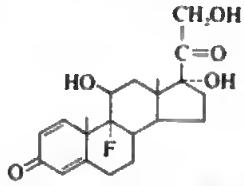
formula molecolare: $C_{23}H_{31}O_8Na$; formula di struttura:



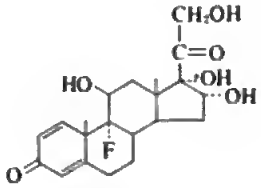
9. *6α-metilprednisolone* (*6α-metil-$\Delta^{1,4}$-11β, 17α ,21-triidrossipregnene*, 3, 20-*dione*). – P. m.: 374,46; formula molecolare: $C_{22}H_{30}O_5$; formula di struttura:



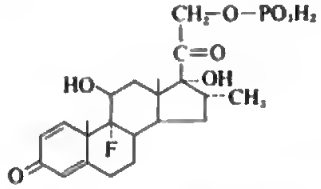
10. *9α-fluoroprednisolone* (*9α-fluoro-$\Delta^{1,4}$-11β, 17α, 21-triidrossipregnene*, 3, 20-*dione*). – P. m.: 378,43; formula molecolare: $C_{21}H_{27}O_5F$; formula di struttura:



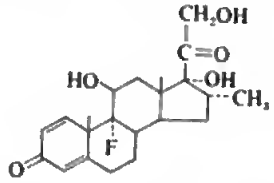
11. *Desametasone* (*9α-fluoro-16α-metilprednisolone*; *9α-fluoro-16αmetil-$\Delta^{1,4}$-11β, 17α, 21-triidrossipregnene*, 3, 20-*dione*). – P. m.: 392,45; formula molecolare: $C_{22}H_{29}O_5F$; formula di struttura:



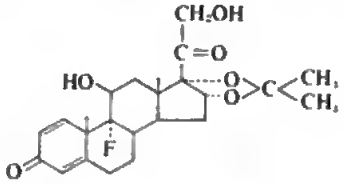
12. *Fosfato di desametasone* (*9α-fluoro-16α-metil-$\Delta^{1,4}$-11β, 17α, 21-triidrossipregnene*, 3, 20-*dione*, 21 *fosfato*). – P. m.: 488,44; formula molecolare: $C_{22}H_{30}O_8FP$; formula di struttura:



13. *Triamcinolone* (*9α-fluoro-16α-idrossiprednisolone*; *9α-fluoro-$\Delta^{1,4}$-11β, 16α, 17α 21-tetraidrossipregnene*, 3, 20-*dione*). – P. m.: 394,43; formula molecolare: $C_{21}H_{27}O_6F$; formula di struttura:



14. *Acetonide di triamcinolone* (*9α-fluoro-$\Delta^{1,4}$-11β, 16α, 17α, 21-tetraidrossipregnene*, 3, 20-*dione*, 16-17 *acetonide*). – P. m.: 434,49; formula molecolare: $C_{24}H_{31}O_6F$; formula di struttura:



Principali aspetti biochimici e fisiologici

1. *Biosintesi*. – La pietra di volta della biosintesi degli ormoni corticosurrenalici è rappresentata dal colesterolo, che può essere di origine esogena o endogena, sintetizzato a partire dall'acetato attraverso i passaggi intermedi dell'ac. mevalonico, dello squalene e del lanosterolo. Il colesterolo viene attaccato dallo «enzima degradante la catena laterale» e trasformato in 20α-idrossicolesterolo, a sua volta trasformato in Δ5-pregnenolone.

A questo punto interviene l'enzima 3β-ol-deidrogenasi, che catalizza la reazione da Δ5-pregnenolone a progesterone, precursore diretto sia della serie glicoattiva che di quella mineralattiva. Infatti, se a questo punto interviene l'enzima 21-idrossilasi, dal progesterone si ha direttamente la formazione di 11-desossicorticosterone, il capostipite della serie mineralattiva, a sua volta trasformato per mezzo della 21-idrossilasi in corticosterone, un composto a basso potere glicoattivo che dà a sua volta luogo all'aldosterone. Se invece il progesterone viene idrossilato in 17α si forma 17α-idrossiprogesterone su cui agisce la 21-idrossilasi per dare l'11-desossicortisolo; questo viene a sua volta idrossilato in 11 per mezzo della 11-idrossilasi con formazione di cortisolo. Il cortisolo viene in gran parte messo in circolo, costituendo il vero ormone corticosteroideo, e in piccola parte trasformato in cortisone.

Questo complesso di reazioni biosintetiche avviene in maniera quantitativamente diversa nelle varie zone della corteccia surrenale; infatti nella zona fascicolata e reticolare avviene soprattutto la sintesi dei glicoattivi e degli androgeni, mentre quella dei mineralattivi avviene soprattutto a livello della glomerulare (v. SURRENALI GHIANDOLE).

2. *Secrezione*. – Per quanto riguarda il controllo della sintesi e della secrezione dei corticosteroidi si rimanda a quanto già esposto per la voce ACTH (fig. 1).

Va qui ricordato soltanto che esiste un ritmo circadiano dei livelli cortisolemici, con un massimo al mattino ed un minimo alla sera (fig. 2); la caduta della cortisolemia totale che si ha alla sera tende però ad essere tamponata da un aumento della percentuale di cortisolo libero, biologicamente attivo, a scapito del cortisolo legato alle frazioni proteiche (v. sotto).

3. *Metabolismo*. – I cortisonici endogeni in circolo,

Digitized by Google

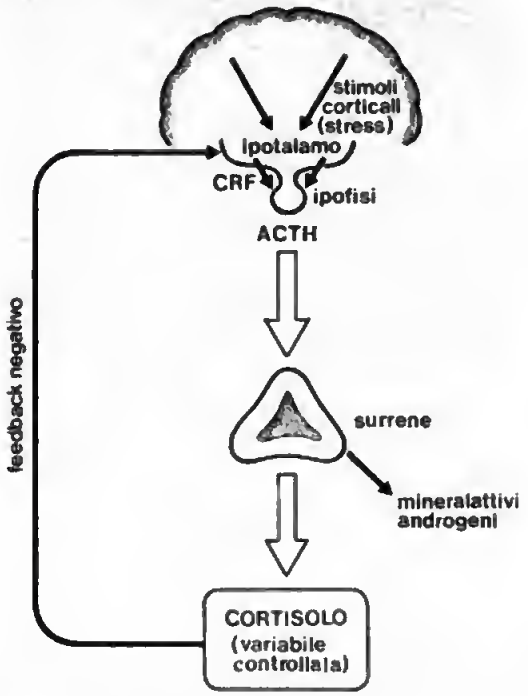


Fig. 1. Illustrazione schematica della regolazione dell'attività secretoria del surrene. Il cortisolo plasmatico costituisce la variabile controllata del sistema: una sua diminuzione viene registrata dall'ipotalamo che invia per mezzo del CRF (*Corticotrophin Releasing Factor*) all'ipofisi l'istruzione di produrre e mettere in circolo l'ACTH, che a sua volta agisce a livello surrenale stimolando l'increzione di cortisolo e, in misura molto minore, quella di androgeni e di aldosterone. Un livello superiore al normale di cortisolo plasmatico inibisce il CRF e l'increzione di ACTH. Altri stimoli provenienti dalla corteccia possono stimolare, per es. durante situazioni di stress, l'ipotalamo a produrre CRF.

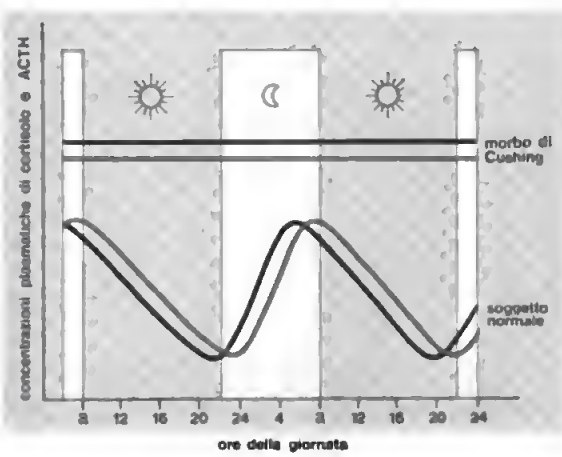


Fig. 2. I ritmi circadiani nella secrezione di ACTH da parte dell'ipofisi e di cortisolo da parte del surrene. Le linee nere rappresentano le concentrazioni plasmatiche di ACTH, quelle rosse i livelli plasmatici di cortisolo. Si noti che nell'ipercorticosurrenalismo (morbo di Cushing) tali bioritmi sono aboliti, in seguito al grave turbamento del meccanismo omeostatico.

misurati col metodo di Porter-Silber, sono rappresentati per ca. l'80% dal cortisolo. Questo circola per il 50% ca. come cortisolo attivo e per l'altra metà come tetraidroderivato inattivo.

A sua volta il cortisolo attivo non circola solo come cortisolo libero; infatti solo il 15% circola libero, mentre l'85% circola legato alle proteine. Di queste due frazioni, la prima, quella libera, rappresenta l'ormone fisiologicamente attivo, mentre la frazione legata rappresenta una forma di trasporto.

I sistemi di proteine plasmatiche che legano il cortisolo sono principalmente due: un'α-globulina (transcortina o CBG: *Corticosteroid Binding Globulin*), dal p. m. di 52.000, che lega fortemente cortisolo, cortisone e progesterone, mentre lega solo debolmente l'aldosterone. Questo legame appare specifico: infatti é indispensabile, perché il legame sia normale, l'integrità dei gruppi 20-cheto e 3-cheto, oltre al doppio legame C4-C5. Appaiono importanti anche i gruppi idrossilici 11β e 17α.

Una volta saturato il sistema transcortinico (il che avviene generalmente con livelli cortisolemici al disopra dei 30 μg per 100 ml) il cortisolo comincia a legarsi con l'albumina. A differenza del legame con la CBG, questo legame è piuttosto debole; al contrario l'aldosterone si lega all'albumina molto fortemente. La principale funzione della CBG è di rendere solubile il cortisolo, la cui solubilità nel plasma sarebbe molto ridotta; viene così ad essere notevolmente aumentata la quantità di cortisolo trasportata dal sangue. Poiché il cortisolo libero è in equilibrio con quello legato, quest'ultimo costituisce in pratica una specie di serbatoio di riserva tendente a mantenere costante il livello del cortisolo libero fisiologicamente attivo.

La concentrazione di CBG nel plasma si aggira attorno ai 30 mg/l. Questo valore aumenta nella gravidanza e durante la terapia con estrogeni; diminuisce invece nella cirrosi epatica e nella nefrosi. Sono stati descritti rari casi di assenza familiare di CGB.

Non solo i corticoidi endogeni, ma anche quelli esogeni si legano alle proteine plasmatiche; prednisolone, triamcinolone e desametasone appaiono competere con il cortisolo nel legame con la CBG; va comunque rilevato che il legame é molto più debole.

Come si vede dalla tab. 1, le relative potenze dei diversi cortisonici variano da un fattore 1 a 20; la maggiore attività dimostrata da alcuni composti sintetici è stata attribuita al fatto che questi composti venivano distrutti più lentamente dal fegato; di conseguenza la loro permanenza in circolo veniva ad essere più lunga. Una conferma di questo fatto è venuta dai valori della semivita di questi prodotti; il cortisone aveva una semivita di 30 min, il cortisolo di 90 min, il prednisone di 60 min, il prednisolone e il desametasone di 200 min. Questa maggiore resistenza alla degradazione è legata a diverse caratteristiche chimiche delle molecole dei cortisonici sintetici. Ad es., come abbiamo già visto, una delle funzioni chiave della molecola è rappresentata dal gruppo idrossilico in C11; infatti i composti che hanno un chetogruppo in questa posizione (cortisone, prednisone) debbono subire una riduzione di questo gruppo prima di divenire attivi. La metilazione in posizione C2, che si osserva in alcuni cortisonici sintetici, proteggendo il chetogruppo dalla riduzione comporta la perdita dell'attività negli steroidi che posseggono un radicale chetonico in C11, mentre accentua l'attività di quelli che nella stessa posizione presentano un gruppo ossidrilico. Ma l'aumento della semivita non basta da solo a spiegare l'aumento nell'attività di questi composti; ad es., prednisone e

Digitized by Google

prednisolone, che pure mostrano un'attività farmacologica dello stesso ordine di grandezza, mostrano invece una semivita rispettivamente di 60 e 200 min.

È stata quindi avanzata l'ipotesi che questa maggiore attività vada ricollegata anche ad una diversa e più potente azione periferica, a livello dell'organo bersaglio.

TAB. I. CORTISONICI PER USO ORALE

Cortisonici	Pot. glicoatt. (cortisolo = 1)	Potenza mineralattiva	Dose mg/*die*	Dosi equival. a 20 mg di cortisolo
Cortisone (cortisone acetato)	0,8	++	25-200	25
Cortisolo	1	++	20-200	20
Prednisone	3,5	+	5-50	5
Prednisolone	4	+	5-50	5
Metilprednisolone	5	0	4-40	4
Triamcinolone	5	0	4-40	4
Desametasone	30	0	0,5-10	0,75
Betametasone	33	0	0,6-6	0,6
Parametasone	10	0	2-20	2
Fluprednisolone	15	±	2-15	1,5
Fludrocortisone (9 a fluoroidrocortisone)	20	+++++	0,1-0,3	1

Un altro motivo va ricercato nella minore affinità di questi preparati per la CBG, che fa sì che, a parità di dose, essi vengono meno legati dalle proteine, quindi esercitano un effetto maggiore. In effetti l'introduzione di un 6α- o 9α-fluoro diminuisce spiccatamente la capacità della molecola a legarsi. Lo stesso effetto viene esercitato da un 16α-idrossilgruppo o metilgruppo.

Come accennato in precedenza, solo circa la metà di quel gruppo disomogeneo di steroidi che viene normalmente misurato come « cortisolo » circolante è rappresentata dalla molecola biologicamente attiva, mentre il resto è formato da composti coniugati inattivi che costituiscono cataboliti del cortisolo.

Il catabolismo avviene soprattutto nel fegato; la prima reazione che si osserva è la riduzione del doppio legame C4-C5, con formazione di diidrocortisolo, biologicamente inattivo. Viene quindi ridotto il 3-cheto-gruppo, e si forma un tetraidroderivato; questo viene a sua volta coniugato con ac. glicuronico o con solfato; i glicuronati e i solfati, essendo solubili, vengono quindi facilmente escreti per via renale. Una piccola percentuale del cortisolo (il 5-10%) viene ulteriormente degradata a 11-idrossi-17-chetosteroidi.

4. *Eliminazione.* – La principale via di eliminazione dei cataboliti dei corticosteroidi è quella renale; in minima parte vengono anche escreti con la bile. Per i cataboliti del cortisolo l'escrezione avviene per filtrazione glomerulare senza riassorbimento da parte dei tubuli; il cortisolo invece viene riassorbito per l'80-90% a livello dei tubuli. L'adulto normale elimina con le urine ca. 3 mg di tetraidrocortisolo, 5 mg di tetraidrocortisone e 80 μg di cortisolo.

5. *Determinazione dei corticosteroidi.*

a) *Nel plasma.* – Si usa in genere la reazione di Porter-Silber, che misura tutti gli steroidi con un gruppo 17-21-idrossil-20-cheto e quindi non solo il cortisolo, ma anche numerosi suoi metaboliti. Va tenuto presente che tutta una serie di farmaci, quali ac. ascorbico, clorpromazina, etc., possono interferire nella reazione dando risultati più alti del dovuto. Data la relativa aspecificità della reazione diventa di importanza critica la purificazione del campione prima di sottoporlo alla determinazione quantitativa; sono stati descritti diversi metodi cromatografici, di cui i migliori sembrano essere quelli di Silber e Porter e di Wu e Mason. Con questo metodo i valori plasmatici del cortisolo sono di 16 μg% ml alle ore 8 (con una variabilità da 9 a 32) e di 8 μg% ml alle ore 16 (con una variabilità da 2 a 18). La determinazione dei corticosteroidi plasmatici con questo metodo, anche se largamente sufficiente per gli scopi clinici, *non misura* la frazione fisiologicamente più importante, cioè il cortisolo libero. Per misurare questa frazione si usano metodi più complessi, la cui trattazione non rientra negli scopi di questa voce.

b) *Nelle urine.* – La determinazione dei corticosteroidi urinari ci dà indicazioni utilissime sulla funzionalità del surrene durante il periodo di raccolta, ed è quindi di larghissimo uso in clinica. La determinazione quantitativa si effettua sempre usando la reazione di Porter-Silber o, più raramente, usando metodi fluorimetrici. Ovviamente, prima di sottoporre il campione in esame alla reazione quantitativa, occorre operare la scissione dei composti di coniugazione; il metodo più largamente usato, ed il più consigliabile per precisione e semplicità, consiste nella scissione dei composti coniugati per mezzo della glicuronidasi. Successivamente si procede all'estrazione ed alla determinazione quantitativa.

Come si è già detto, il metodo di Porter-Silber misura cortisolo, cortisone, 11-desossicortisolo e tutti i loro metaboliti. Gli individui normali eliminano con le urine da 4 a 12 mg/24 h. I maschi eliminano in genere una quantità di steroidi relativamente maggiore degli individui di sesso femminile.

Moltiplicando questi valori per 3, si può avere una stima approssimata della quantità di steroidi glicoattivi secreta dalla corteccia surrenale nelle 24 h.

Proprietà farmacologiche dei cortisonici

I cortisonici esplicano una vasta gamma di effetti, interessanti gran parte del metabolismo intermedio e della omeostasi elettrolitica; di conseguenza la loro azione si riflette praticamente su tutti gli organi e le funzioni dell'organismo.

1. *Effetto sul metabolismo dei glicidi.* – Il primo effetto che si osserva dopo la somministrazione di cortisonici è un aumento della neoglicogenesi a spese soprattutto degli aminoacidi. Questo effetto è preceduto a livello epatico da un aumento nella sintesi di transaminasi e di triptofanopirrolasi, due enzimi che preparano gli aminoacidi ad essere incorporati negli idrati di carbonio. Accanto all'aumento nella neoglicogenesi si osserva un'azione periferica di antagonismo all'insulina, azione simile a quella esercitata dal somatotropo.

L'insieme di questi due effetti, di cui però il primo appare relativamente più importante, provoca quello che è stato definito l'effetto diabetogeno dei cortisonici. La particolare patogenesi del diabete steroideo spiega come questo sia accompagnato solo eccezionalmente da acidosi.

I cortisonici esercitano anche un'azione permissiva sulla glicogenolisi epatica provocata dal glucagone e dall'adrenalina.

2. *Effetto sul metabolismo dei lipidi.* – La somministrazione di un eccesso di cortisonici per un periodo sufficientemente lungo provoca iperlipemia ed ipercolesterolemia. Il punto di attacco dei cortisonici a livello del metabolismo lipidico sembra essere sulla lipogenesi a spese delle proteine, che appare aumentata sotto stimolo cortisonico. Questi ormoni influenzano anche la redistribuzione del grasso sottocutaneo in senso centripeto, dando luogo alla caratteristica obesità dell'ipercorticosurrenalismo, caratterizzata da una abbondante deposizione di grasso al tronco in contrasto con la relativa magrezza degli arti.

Digitized by Google

3. *Effetto sul metabolismo proteico.* – Si è già visto che i cortisonici aumentano la trasformazione dei protidi in lipidi e carboidrati. Questo è il motivo principale della negativizzazione del bilancio azotato che si osserva sotto trattamento con cortisonici. A questo aumentato *turnover* proteico corrisponde un aumento del contenuto totale delle proteine nel fegato, legato ad un aumento nelle velocità di ingresso degli aminoacidi nell'epatocita ed a un aumento delle sintesi proteiche epatiche.

In particolare viene aumentata la sintesi epatica di alcune proteine enzimatiche legate al metabolismo proteico, quali transaminasi e deaminasi.

Inoltre appare stimolata la trascrizione del DNA e la formazione di RNA di diversi tipi: *messaggero*, *trunsfer*, e *tempiate*.

Appare quindi molto verosimile l'ipotesi che il punto di attacco iniziale di questi ormoni sia a livello del nucleo cellulare; qui verrebbe attivata la sintesi di RNA specifico, che a sua volta interviene nella sintesi di alcune proteine enzimatiche direttamente interessate alla esplicazione dei vari effetti dei cortisonici.

Il meccanismo mediante il quale i cortisonici stimolano la trascrizione del DNA non è ancora del tutto chiarito; secondo alcuni AA. gli steroidi indebolirebbero i legami che tengono unite le due catene del DNA, rendendo così dei frammenti di DNA disponibili per la trascrizione. È stato anche ipotizzato che gli steroidi interreagiscano stericamente con un istone a livello del nucleo, esponendo così alla trascrizione alcuni frammenti di DNA.

4. *Effetto sul metabolismo dell'acqua e degli elettraliti.* – Cortisone e cortisolo provocano una ritenzione di sodio e una perdita di potassio; questo effetto si esplica tramite un aumento dell'apporto energetico alla pompa del sodio, e quindi in un aumento della efficienza di questo meccanismo. Tale azione si esplica sia a livello del tubulo contorto distale che nelle ghiandole salivari, sudoripare e nelle cellule della mucosa intestinale.

Inoltre i cortisonici aumentano il flusso plasmatico renale ed il volume del filtrato glomerulare. Questo effetto è indipendente dall'azione sul riassorbimento del sodio.

Esiste tuttora qualche punto oscuro riguardante i rapporti tra cortisonici e ADH: secondo alcuni AA. esisterebbe un antagonismo tra questi due ormoni a livello del tubulo renale; inoltre il cortisolo aumenterebbe la velocità del catabolismo dell'ADH a livello epatico. Il cortisolo endogeno è responsabile per ca. 1/3 dell'azione mineralattiva degli steroidi corticosurrenalici; desossicorticosterone e, soprattutto, aldosterone sono responsabili per gli altri 2/3.

5. *Effetti sul sangue e sul tessuto linfatico.* – Dopo somministrazione di cortisonici si osserva una diminuzione del numero di eosinofili circolanti, diminuzione che non è legata a diminuita formazione o ad aumentata distribuzione di questi elementi, ma sembra piuttosto secondaria ad un aumento della quantità di eosinofili sequestrati nella milza e nei polmoni.

Ugualmente diminuiti appaiono i linfociti, in seguito alla diminuita produzione secondaria alla lisi del tessuto linfatico.

Per quanto riguarda i neutrofili, invece, il loro numero risulta aumentato in circolo, in parte per un effetto stimolante sulla produzione midollare, ma anche per una diminuzione dei processi di diapedesi leucocitaria.

L'effetto mielostimolante è anche responsabile dell'aumento del numero dei globuli rossi e delle piastrine circolanti.

6. *Effetti sull'apparato cardiovascolare.* – I cortisonici a dosi elevate possono provocare ipertensione arteriosa, sia aumentando il volume plasmatico sia sensibilizzando le arteriole all'azione dell'adrenalina e della noradrenalina.

L'ipertensione arteriosa, assieme all'iperlipemia e all'ipercolesterolemia indotte da questi composti, è la causa principale dell'aumentata incidenza dell'aterosclerosi nei soggetti affetti da ipercorticosurrenalismo.

7. *Effetti sui tessuti connettivi.* – La somministrazione di cortisonici provoca una diminuzione nella sintesi di protocollageno da parte dei fibroblasti; queste cellule appaiono anche diminuite di numero. Contemporaneamente si osserva una inibizione della ialuronidasi. Come conseguenza si registra un ritardo di tutti i processi di difesa e di riparazione dei tessuti connettivi.

8. *Effetti sui fenomeni infiammatori e sulla produziane di anticorpi.* – I cortisonici alterano profondamente tutta la dinamica dell'infiammazione; sotto la loro influenza i capillari non si dilatano, l'essudazione è ridotta, i fenomeni di diapedesi leucocitaria e di deposizione di fibrina sono egualmente ridotti. Del pari inibiti appaiono i processi riparativi e fibrotici. Si ha una diminuzione nella sintesi e nella messa in circolo dell'istamina, mentre la caratteristica tripla risposta locale all'azione di questa sostanza non appare inibita.

Una suggestiva ipotesi che potrebbe spiegare molti di questi effetti è quella secondo cui i cortisonici agirebbero a livello subcellulare stabilizzando la membrana dei lisosomi, impedendo così a questi organelli di scaricare nel citoplasma i loro enzimi e limitando in tal modo il danno cellulare.

Di estremo interesse appare l'azione dei cortisonici, sull'anticorpopoiesi: somministrati prima dell'iniezione di antigene, appaiono inibire quasi completamente la formazione di anticorpi. Meno influenzata appare la produzione secondaria degli anticorpi, ossia la reazione anamnestica, che avviene ad un nuovo incontro con l'antigene dopo che l'immunità è già stata stabilita.

Questi effetti sono probabilmente un riflesso della diminuita sintesi proteica che si osserva nei linfociti in soggetti sotto trattamento con cortisonici. La totale soppressione della sintesi delle proteine anticorpali può essere ottenuta solo con dosi generose di cortisonici e con la contemporanea somministrazione di immunosoppressivi.

Gli steroidi non alterano la capacità degli anticorpi a legarsi con i rispettivi antigeni.

9. *Effetti sul S.N.C.* – L'effetto principale sembra essere quello di aumentare l'eccitabilità del S.N.C. indipendentemente da qualsiasi alterazione elettrolitica. Si assiste ad una vera e propria diminuzione della soglia di eccitabilità del S.N.C., che può portare fino ad alterazioni nel ritmo elettroencefalografico e ad una ripresa o ad un aumento della sintomatologia epilettica in pazienti affetti da questa malattia. Parte di tali alterazioni sembra legata a un effetto eccitatorio su alcune formazioni diencefaliche. Sono state descritte in corso di terapia steroidea turbe della psiche, che possono presentarsi sia con una prevalenza dei segni di eccitazione maniacale, sia con una tendenza alle sindromi depressive.

10. *Effetti sull'apparato gastrointestinale.* – Non tutti gli AA. sono concordi sull'azione ulcerogena dei cortisonici; si è notato che il cortisolo stimola sia la secrezione acida sia la secrezione di pepsina da parte dello stomaco; contemporaneamente si sono notate una diminuzione nella formazione di muco e una diminuzione di ac. sialico nel muco antrale. Ma non è stato finora definitivamente stabilito che questi cambiamenti costituiscono fattori causali nell'insorgenza di un'ulcera in uno stomaco pre-

Digitized by Google

cedentemente sano. Quello che comunque appare fuor di dubbio è che i cortisonici possono aggravare un'ulcera preesistente.

11. *Effetti sull'osso e sul metabolismo del calcio.* – Come abbiamo visto in precedenza, i cortisonici diminuiscono la formazione del collagene che è il costituente principale della matrice organica dell'osso. Quindi diminuisce anche la formazione e la mineralizzazione di nuovo osso, mentre i processi di riassorbimento del vecchio osso proseguono a ritmo invariato, o, secondo alcuni AA., sono addirittura aumentati. Questa alterazione dei processi omeostatici dell'osso porta quindi ad una grave osteoporosi.

Inoltre, il cortisolo antagonizza gli effetti della Vit. D sul riassorbimento intestinale del calcio, che viene pertanto ad essere diminuito. A carico del rene si ha un aumento della *clearance* del calcio, e quindi un aumento della calciuria. Da quanto esposto precedentemente appare chiaro come questi effetti siano il fattore che più frequentemente limita l'uso terapeutico dei cortisonici.

12. *Relazioni con altri ormoni.* – I cortisonici esercitano un'azione permissiva sugli effetti pressori delle amine simpaticomimetiche; questo effetto va tenuto presente nella terapia dello shock.

Per quanto riguarda i rapporti con la tiroide, è stata osservata una soppressione nella secrezione di TSH sotto terapia con cortisonici. Il miglioramento che si osserva talora nel morbo di Basedow sotto terapia cortisonica è stato messo in rapporto con una diminuzione nella sintesi del LATS (*long acting thyroid stimulator*), una proteina di origine anticorpale.

Agli effetti menzionati ai paragrafi 6, 7, 8, si attribuisce il determinismo dell'iporeattività verso malattie e traumi; sono questi gli effetti che consigliano l'uso terapeutico dei cortisonici; gli altri sono normalmente considerati *effetti collaterali negativi*. Questo termine non va però inteso in senso assoluto, in quanto talora son proprio questi effetti collaterali negativi ad essere ricercati: valga come esempio l'uso del cortisone per diminuire l'assorbimento intestinale del calcio nell'intossicazione da Vit. D.

Lo scopo principale delle ricerche condotte in questi anni è stato quello di modificare la molecola del cortisone in modo da ottenere derivati forniti di effetti antiflogistici ed antiallergici relativamente maggiori rispetto agli altri effetti sistemici (prima di tutto quello sul metabolismo idrico e salino, quindi quello protidocatabolico e diabetogeno). Si può dire oggi che la prima meta è stata raggiunta con l'introduzione in terapia degli steroidi senza attività mineralattiva. L'aspettativa è stata invece delusa per quanto riguarda i tentativi di dissociare l'effetto protidocatabolico e diabetogeno da quello antiallergico; dati gli stretti rapporti esistenti tra questi due effetti, ogni aumento dell'efficacia di uno steroide ha sempre portato ad un corrispondente aumento di questi effetti collaterali.

Sono state inoltre elaborate preparazioni specificamente destinate a relizzare effetti esclusivamente locali e ad essere quanto più possibile esenti da qualsiasi azione generale.

Applicazioni terapeutiche

Terapia sistemica

1. *Somministrazione per via orale.* – È oggi la più seguita; nella tab. I sono elencati i cortisonici di uso più comune, le relative potenze rispetto al cortisolo assunto uguale ad 1 e le relative dosi medie. Queste dosi sono solo indicative; infatti nel caso della terapia con cortisonici *la risposta clinica rappresenta il criterio di dosaggio più adeguato.*

2. *Somministrazione per via parenterale.* – La somministrazione per via endovenosa ha avuto un notevole sviluppo con l'introduzione di alcuni preparati ad alta solubilità e con notevole rapidità d'azione. Questi vengono usati soprattutto in casi richiedenti un intervento di urgenza e sono generalmente disponibili in fiale con dosaggi corrispondenti a 50 o 100 mg di cortisolo.

La somministrazione per via intramuscolare è oggi molto meno seguita che in passato, non offrendo sostanziali vantaggi rispetto alla terapia orale. Il composto più frequentemente usato per questa via è il triamcinolone acetonide.

Nella tab. II sono indicati i più comuni cortisonici per uso parenterale; le dosi indicate possono, in casi d'urgenza e specie per i preparati ad uso endovenoso, essere largamente superate.

TAB. II. CORTISONICI PER USO PARENTERALE

Cortisonici	Dosi medie mg	Via di somministrazione
Idrocortisone sodio succinato	100-200	e.v.-i.m.
Prednisolone sodio succinato	50-100	e.v.-i.m.
Prednisolone 21-fosfato	50-100	e.v.-i.m.
Metilprednisolone sodio succinato	50-120	e.v.-i.m.
Desametasone 21-fosfato	10-40	e.v.-i.m.
Cortisone acetato	25-200	solo i.m.
Triamcinolone acetonide	40-80	solo i.m.

e.v. = via endovenosa
i.m. = via intramuscolare

Terapia locale

La terapia cortisonica locale si effettua per iniezioni intrarticolari, per applicazioni cutanee, oftalmiche, otologiche, etc. I preparati usati in questo tipo di terapia sono in genere pochissimo solubili, così da non essere praticamente assorbiti e da esplicare solo effetti locali. I cortisonici più usati localmente sono elencati nella tab. III.

Indicazioni terapeutiche

Le applicazioni terapeutiche dei cortisonici rientrano in tre grandi settori.

1. *Terapia di sostituzione.* – Nei malati affetti da iposurrenalismo cronico si usa in genere somministrare da 15 a 30 mg di cortisolo in 3 dosi giornaliere, ai pasti. In genere nel 75% dei pazienti è opportuno aggiungere alla terapia anche un mineralattivo; si può usare DOCA per iniezione intramuscolare, che però deve essere praticata giornalmente. La terapia mineralattiva ideale è la somministrazione di 9α-fluoroidrocortisone, 0,1 mg

Digitized by Google

TAB. III. CORTISONICI PER USO LOCALE

Cortisonici	Potenza relativa
Cortisolo	1
Prednisolone	2
Desametasone	10-20
Betametasone	10-20
Triamcinolone acetonide	10-20
Fluandrenolone	15-20
Flucinolone acetonide	20-40

al mattino *per os*. Data la notevole potenza di questo preparato è opportuno controllare il peso ogni mattina prima della terapia.

Nei malati affetti da insufficienza surrenale acuta si ricorre alle iniezioni endovenose di succinato di idrocortisone, 100 mg in 500 ml di una soluzione glicosata o fisiologica, eventualmente ripetibili fino a un massimo di 500 mg di cortisolo al dì. Sono per ovvie ragioni sconsigliati i composti sintetici a scarsa o nulla azione mineralattiva. Si consiglia anche la somministrazione di fluoroidrocortisone *per os*. Superata la fase acuta, già dalla 2ª giornata è opportuno iniziare la terapia con cortisonici *per os*; anche in questo caso il farmaco di scelta è l'idrocortisone, nelle dosi di 10 mg × 4 per poi scendere a 10 mg × 3.

Nei casi di iposurrenalismo secondario ad ipopituitarismo, si ricorre a dosi inferiori, fino ad un massimo di 20 mg. In genere in questi casi non è necessaria la terapia con mineralattivi. Si preferisce la terapia corticosteroidea a quella corticotropinica data la maggiore maneggevolezza dei cortisonici. Va tenuto presente che la terapia volta a correggere gli eventuali altri disturbi ormonici — in particolare l'ipotiroidismo — deve essere iniziata solo qualche giorno dopo la terapia steroidea.

2. *Soppressione della funzione corticosurrenale*. – I cortisonici vengono somministrati per sopprimere la funzione corticosurrenale nei malati affetti da iperplasia congenita o acquisita della corteccia surrenale, e in alcune pazienti affette da carcinoma della mammella. Si usano inoltre per sopprimere la funzione corticosurrenale a scopo diagnostico. In questi casi vengono in genere usati i prodotti sintetici ad alta potenza (desametasone). V. ADRENOGENITALE SINDROME; IPOFISI; SURRENALI GHIANDOLE.

3. *Disturbi non dovuti ad una specifica disfunzione surrenale*. – Questo è il campo di applicazione più vasto dei cortisonici; in questi casi si trae giovamento dall'effetto che essi producono sui meccanismi di difesa dell'organismo, anche se spesso tale effetto sarà solo palliativo o sintomatico. I farmaci vengono usati soprattutto per attenuare le reazioni infiammatorie, la febbre, lo shock, l'effetto delle tossine, le conseguenze delle reazioni allergiche, per ridurre o bloccare la formazione degli anticorpi, per ridurre i processi di fibrosclerosi, etc.

Molto spesso i cortisonici vengono somministrati come cura ausiliaria in alcune malattie infettive per impedire e ridurre alcune reazioni ipererginche; in questi casi vanno sempre associati alle cure antibiotiche specifiche.

Da quanto si è detto in precedenza appare chiara la necessità di pervenire ad una diagnosi sicura prima di istituire la terapia con cortisonici; l'uso di questi preparati in situazioni non del tutto chiarite dal punto di vista diagnostico va considerato un *grave errore terapeutico*.

Nella programmazione di una terapia con cortisonici bisogna sempre tener presente che il farmaco somministrato, oltre all'effetto sull'organo bersaglio, ha anche un effetto sulla regolazione dell'asse ipofisi-surrene che può esporre il paziente a rischi gravi. Andranno perciò sempre valutate le possibilità di ridurre questo inconveniente, specie ove si prospetti una terapia molto prolungata nel tempo.

Una di queste possibilità è quella di una terapia alternata, in cui a periodi di somministrazione dei cortisonici si alternino periodi in cui l'asse ipofisi-surrene sia in grado di riprendersi dall'inibizione funzionale in cui la terapia lo ha ridotto. In effetti l'ideale sarebbe di poter istituire una terapia che per quanto è possibile segua i ritmi secretori circadiani che si osservano nel soggetto sano. A questo fine di notevole interesse pratico è stato fondamentale il rilievo che, sulla base della durata dell'attività biologica, i cortisonici potevano essere divisi in tre gruppi principali: quelli a breve durata (meno di 12 h: cortisone e cortisolo), quelli a lunga durata d'azione (oltre 36 h: parametasone, desametasone e betametasone) e quelli a durata intermedia (12-36 h: prednisone, prednisolone, metilprednisolone, triamcinolone).

Tenendo conto del ritmo nictemerale della cortisolemia (fig. 2) appare chiaro che somministrando al mattino del giorno 1 un composto a durata d'azione intermedia, i livelli terapeutici plasmatici saranno alti per tutto il giorno 1 e nelle prime ore del giorno 2; cominceranno poi a scendere nel corso del giorno 2 e raggiungeranno il livello minimo tra la sera del giorno 2 e la mattina del giorno 3. Somministrando di nuovo il farmaco nei giorni 3, 5, 7, etc. otterremo un livello plasmatico terapeutico del farmaco per la maggior parte del tempo e contemporaneamente la caduta della cortisolemia nei giorni 2, 4, 6, etc. sarà uno stimolo sufficiente per l'asse ipofisi-surrene che continuerà a svolgere una certa azione omeostatica e non sarà completamente inibito.

Ovviamente un tale programma terapeutico è valido solo come terapia di mantenimento e non come terapia d'attacco; la massima cautela andrà poi esercitata nella fase di transizione tra terapia d'attacco e terapia di mantenimento, graduando al massimo il passaggio e ricorrendo nei giorni di sospensione a farmaci antinfiammatori non steroidei.

Questo tipo di programma terapeutico minimizza l'incidenza di alcuni effetti collaterali quali la sintomatologia cushingoide, ed è particolarmente utile in pediatria, in quanto permette di minimizzare o abolire del tutto l'effetto di ritardo sull'accrescimento che si osserva nei bambini sotto terapia a lungo termine con cortisonici.

Come principali indicazioni sono considerate attualmente le seguenti.

a) *Artrite reumatoide*. – Solo in casi di particolare gravità; infatti la remissione della sintomatologia il più delle volte può essere ottenuta solo con dosi tali da causare effetti collaterali.

La somministrazione per via sistemica di cortisonici andrà quindi limitata ai pazienti non trattabili diversamente, avendo come obiettivo della terapia un miglioramento solo sintomatico. Va anche ricordato che nei pazienti con artrite reumatoide sono particolarmente frequenti e pericolosi alcuni effetti collaterali della terapia cortisonica quali la comparsa o un aggravamento dell'osteoporosi, l'ulcera peptica (specie nei pazienti che contemporaneamente prendono salicilato o butazolidinici). La sospensione dei cortisonici in questi pazienti in genere presenta problemi abbastanza difficili, ma andrà comunque periodicamente tentata.

Digitized by Google

Quando la localizzazione della malattia è limitata a poche grandi articolazioni andrà sempre valutata la possibilità della terapia intrasinoviale in sostituzione o in associazione alla terapia generale.

b) *Malattie del collagene.* – Ci si deve aspettare dalla terapia cortisonica soprattutto la soppressione delle riacutizzazioni della malattia. I cortisonici sono di relativamente poca utilità nell'alleviare le lesioni fibrotiche croniche. Particolarmente sensibili alla terapia cortisonica sembrano essere il lupus sistemico, la poliomiosite e l'arterite temporale. Nel lupus sistemico, l'istituzione di una terapia con cortisonici va attentamente valutata; i soggetti con la sola sintomatologia articolare talora rispondono ai soli salicilati e pertanto si dovrà anzitutto tentare questa terapia. Talora la dermatite o le lievi pericarditi e pleuriti possono essere controllate con cortisonici in cicli terapeutici brevi e a basse dosi. I pazienti in cui invece sono presenti complicanze quali quelle renali, l'anemia autoimmune o che presentino piastrinopenia vanno senz'altro trattati con cicli terapeutici lunghi e a dosi piene. Lo stesso valga per i pazienti con complicanze nervose. La polimiosite negli stadi iniziali sembra rispondere bene alla terapia cortisonica; non altrettanto può dirsi dei casi in cui la malattia è presente da tempo.

L'arterite temporale risponde in genere molto bene alla terapia cortisonica; l'arterite oftalmica richiede l'immediata istituzione di terapia cortisonica (si consiglia prednisone 1 mg/kg/*die*) che può salvare dalla cecità se istituita entro 24-36 h dall'inizio.

Un'altra malattia del collagene che risponde molto bene è la triade sclerodermia-artrite-miosite.

c) *Malattie allergiche.* – Asma bronchiale, malattia da siero, febbre da fieno, edema angioneurotico.

d) *Malattie cutanee o sfondo allergico e/o con imponente reazione fibroscleratica.*

e) *Malattie oculari.* – Congiuntivite, uveite, coroidite, infezioni della camera anteriore, nel complesso tutte le malattie in cui sia necessario ridurre l'estensione dei fatti cicatriziali e i fenomeni infiammatori secondari a infezioni non piogene o a fatti allergici. Esiste una precisa controindicazione al loro uso nell'*herpes simplex* corneale, potendo causare una riattivazione dell'infezione. I cortisonici non sono efficaci nelle malattie degenerative dell'occhio.

f) *Malattie del sangue a sfondo o con componente autoimmune.* – Porpora trombocitopenica; aplasia midollare; agranulocitosi; anemie emolitiche acquisite.

g) *Leucosi acute e croniche.* – Soprattutto le leucemie linfatiche possono mostrare una risposta buona ai cortisonici. La leucemia linfatica acuta risponde bene, alla terapia con soli cortisonici, con una percentuale di regressioni del 45 al 65% al primo ciclo di trattamento e del 25% ca. al secondo ciclo. Associando cortisonici e farmaci antiblastici (soprattutto vincristina, ma anche metotrexate, 6 mercaptopurina) si arriva a percentuali di remissione dell'80%. In questi casi i dosaggi di cortisonici erano di 2-4 mg di prednisone *pro* kg per giorno.

Nella leucemia mieloide acuta gli steroidi usati da soli danno remissioni in ca. il 15% dei casi; usati in associazione con antiblastici la percentuale aumenta al 30%.

Nella leucemia linfatica cronica si sfrutta l'effetto linfolitico dei cortisonici per ridurre di volume i pacchetti di linfonodi che possono dare sintomatologia ostruttiva. Si consigliano cicli brevi ad alto dosaggio seguiti dal dosaggio minimo in grado di controllare la sintomatologia. È consigliabile l'associazione coi farmaci alchilanti.

La leucemia mieloide cronica non risponde affatto ai cortisonici. Nei linfomi i cortisonici possono essere usati, sempre in associazione coi farmaci antiblastici (mostarde azotate, ciclofosfamide, vincristina, etc.) o soli quando vi sia già una grave inibizione midollare per l'uso precedente di antiblastici.

Si consigliano brevi cicli ad alte dosi.

Nel mieloma multiplo ci può essere una discreta risposta a dosi alte di cortisonici che sono anche molto utili a combattere l'eventuale ipercalcemia.

h) *Fase acuta della febbre reumatica.* – In questa malattia i cortisonici vanno usati nei casi che non rispondono ai salicilati. Questi due farmaci vanno comunque sempre somministrati in associazione.

i) *Nefrosi.* – I cortisonici sono utili specie nella sindrome nefrosica del bambino, in cui si è notato un aumento della sopravvivenza a 5 anni dal 60 al 75%. Possono essere usate diverse schedule di terapia, ma comunque conviene sempre un ciclo di attacco di ca. 1 mese (prednisone 2 mg/kg/*die*) seguito da una terapia di mantenimento a giorni alterni o intermittente (3 giorni alla settimana).

l) *Pemfigo.*

m) *Ileite segmentaria.* – In questa malattia i cortisonici possono essere usati per interventi a breve termine, in cicli iniziali di 2-3 settimane, seguiti da una terapia di mantenimento più lunga. Si nota un miglioramento delle condizioni generali e del quadro ematochimico. Va però tenuta presente la tendenza della malattia a dare fistole e perforazioni intestinali la cui sintomatologia può essere coperta dai cortisonici.

n) *Colite ulcerosa.* – In questa malattia si ottengono i migliori risultati associando ai cortisonici *per os* la somministrazione locale per rettoclisi. Anche in questa malattia si consiglia la terapia cortisonica a breve termine. Va tenuto conto che i cortisonici non prevengono le ricadute e che non si è notato alcun aumento nella sopravvivenza di questi pazienti dopo l'introduzione in terapia dei cortisonici. Le rettoclisi sono consigliabili specialmente nei pazienti in cui non sia possibile un programma terapeutico completo.

o) *Malattie del fegato e delle vie biliari.* – Esistono diverse opinioni sull'impiego dei cortisonici nell'epatite virale; è molto probabile che la terapia steroidea aumenti in maniera significativa la sopravvivenza nella cosiddetta « epatite fulminante », mentre un bilancio tra effetti positivi ed effetti collaterali negativi sconsiglia l'uso di questi farmaci nelle forme di epatite virale comune.

Nelle forme di epatite cronica evolutiva e di necrosi epatica subacuta, la terapia con cortisonici è decisamente efficace, specie se istituita nelle fasi iniziali della malattia. È consigliabile un ciclo iniziale fino a un miglioramento del quadro ematochimico, seguito dalla somministrazione prolungata della dose minima necessaria a mantenere il miglioramento.

Nelle forme di cirrosi a tipo Laënnec, non sembra esservi miglioramento del quadro ematochimico, clinico o bioptico dopo terapia cortisonica, mentre invece è stato riportato un discreto miglioramento nei pazienti con epatite alcolica acuta.

I cortisonici sono stati anche impiegati, in alcuni casi con discreti risultati, nella sarcoidosi epatica, nella cirrosi biliare, nell'ittero epatocellulare.

p) *Malattie infettive.* – Come già accennato, nelle malattie infettive l'uso dei cortisonici può essere giustificato per il loro effetto antinfiammatorio o per il loro effetto sull'apparato cardiovascolare.

Nella meningite e nella pericardite tubercolare la terapia cortisonica appare svolgere un effetto positivo sia sul corso e sulla gravità della malattia che sulla mortalità;

Digitized by Google

la diminuzione dell'edema cerebrale e dell'essudazione pericardica svolgono un ruolo fondamentale in questo benefico effetto.

Anche nella tbc miliare la somministrazione di cortisonici porta a un chiaro miglioramento clinico del paziente, anche se non è stata confermata una significativa diminuzione nel tasso di mortalità.

Nelle infezioni virali i cortisonici sembrano avere un effetto a breve termine favorevole, ma nel complesso non sembrano avere effetto sulle complicanze tardive o sulla mortalità di queste malattie. Sono stati usati con qualche successo nella parotite con complicanza orchitica, nelle nevriti erpetiche, nelle pericarditi virali.

In alcune sepsi da gramnegativi, nella patogenesi delle quali l'ipotensione e lo shock svolgono un ruolo di primo piano, la somministrazione di dosi massive di cortisolo (2000-3000 mg) sembra portare a un significativo aumento della sopravvivenza.

In definitiva si può concludere che l'uso dei cortisonici può essere giustificato in alcune malattie infettive e in pazienti gravi; in questi casi va istituito un ciclo terapeutico a dosaggi elevati ma di breve durata (al massimo una settimana) che svolge il suo effetto positivo riducendo soprattutto alcuni effetti tossici o iperergici tipici della malattia. Condizione indispensabile è ovviamente che si sia provveduto a istituire una massiva ed efficace copertura antibiotica e che il paziente sia tenuto sotto uno strettissimo controllo clinico per tutta la durata del ciclo terapeutico e nei giorni successivi.

q) *Stati terminali del carcinoma.*

r) *Altre malattie rare.* – Sprue idiopatica; iperostosi corticale infantile (Caffey); malattia da raggi; *induratio penis plastica*; la cura disintossicante dei morfinomani; l'intossicazione da Vit. D, etc.

Dosi e vie di somministrazione

1. *Trattamento sistemico.* – Se si ricerca un rapido effetto generale è consigliabile la somministrazione di 100 mg di idrocortisone per via endovenosa, disciolti in 5-10 ml di soluzione fisiologica, o per fleboclisi in 500-1000 ml di una soluzione fisiologica glicosata al 5%. Nel caso si preferisca somministrare un preparato più potente e privo dell'azione mineralattiva, le dosi vanno opportunatamente ridotte, secondo i fattori indicati nelle tabb. I e II. In casi meno acuti si preferisce la somministrazione dei cortisonici *per os*.

Le dosi seguenti sono calcolate per una terapia con cortisolo; nel caso molto probabile che si usassero preparati diversi, le dosi vanno ridotte, secondo la tab. I.

Schemi di dosaggio (in mg di cortisolo al dì, *per os*).

Forme acute di breve durata (ad es. un attacco di asma): 250-150-125-125-75-35-35 mg al dì per 1 settimana di trattamento.

Negli stati allergici acuti (ad es. malattia da siero): 150-125-75-35 mg al dì.

Nelle carditi reumatiche: 250-150-125-125-100 e quindi 50 mg al dì per alcune settimane.

Nelle malattie croniche (ad es. artriti reumatiche) si consiglia di iniziare con una dose di 75 mg e dopo qualche giorno scendere alla dose minima necessaria ad eliminare i sintomi.

Ove non sia possibile somministrare una singola dose al mattino, conviene somministrare i cortisonici ai pasti principali.

Per prevenire l'atrofia della corteccia surrenale e soprattutto la sindrome da sospensione dei cortisonici è consigliabile ridurre progressivamente le dosi di farmaco, ed eventualmente praticare l'ultimo giorno di cura una iniezione di 1 mg di ACTH sintetico *depôt*, e ripetere questa iniezione ogni 2-3 giorni per 3-4 volte.

2. *Terapia locale.*

a) *Iniezioni intrarticolari.* – Si usano in questo caso preparazioni molto poco solubili, sia per prolungare l'azione *in loco*, sia per minimizzare gli effetti sistemici. Si usano a tale scopo soprattutto: l'idrocortisone acetato in soluzione acquosa, in dosi di 25 mg per le grandi articolazioni e 10 mg per le piccole articolazioni; l'acetato butilico terziario di idrocortisone, in dosi dello stesso ordine di grandezza; l'acetato di prednisolone, in dosi pari a ca. 1/2 di quelle usate per il cortisolo; l'acetonide di triamcinolone, che è uno dei composti più potenti, si usa in dosi ca. 1/10 di quelle usate per il cortisolo; il betametasone acetato e il betametasone fosfato sodico, in dosi comparabili a quelle indicate per il composto precedente: questi due ultimi composti mostrano maggiore tendenza dei precedenti ad essere assorbiti.

In generale, data la poca solubilità di questi composti, usando dosi più elevate si ottiene un effetto più prolungato nel tempo.

b) *Applicaziani cutanee.* – Questo è forse il campo in cui si è maggiormente sviluppato l'uso dei cortisonici negli ultimi anni: sono in commercio decine di preparati, sotto forma di unguenti, pomate, lozioni, creme, *spray*. Il primo composto ad essere usato è stato l'idrocortisone, in pomate o creme all'1 o al 2,5%. Vennero quindi usati alcuni steroidi alogenati: triamcinolone, triamcinolone acetonide, flumetazone e fluandrenolone, con una potenza locale da 4 a 10 volte più forte di quella dell'idrocortisone.

Una terza generazione di steroidi per uso dermatologico comprende il fluocinolone, il 17-valerato di betametasone, il fluocortolone, il fluorometolone e il beclometasone: questi composti dimostrano un'azione locale oltre 20 volte più efficace di quella dell'idrocortisone e sono in genere disponibili in pomate o creme allo 0,01-0,05%.

In genere a questi preparati viene aggiunto un chemioterapico o un antibiotico per minimizzare la possibilità di infezioni che potrebbero essere facilitate dall'azione locale del corticosteroide; per lo più si usano neomicina, cloramfenicolo, o clortetraciclina, oppure clioquinol o esaclorofene.

La scelta del veicolo da usare è molto importante, e dipende dalla localizzazione della lesione e dalle sue caratteristiche; in genere si preferisce usare lozioni o creme sulle zone coperte di peli e sulle lesioni umide, lasciando pomate ed unguenti per le lesioni crostose. Gli *spray* non sembrano ottenere risultati migliori degli altri veicoli; anzi possono essere irritanti e sono decisamente più costosi degli altri preparati. Per quanto riguarda il dosaggio di questi preparati, esso varia ovviamente da lesione a lesione; è opportuno però consigliare sempre di usare il prodotto in piccole quantità e di fare 3 applicazioni al dì nelle fasi di acuzie, mentre una medicazione al giorno sarà sufficiente per evitare le ricadute.

c) *Uso oftalmico.* – Valgono praticamente gli stessi preparati di cui si è parlato precedentemente, somministrati per colliri o con pomate. Un effetto collaterale spiacevole molto frequente in corso di terapia locale con cortisonici è il glaucoma (v. anche sotto). Si è quindi tentato di sintetizzare dei preparati che non presentassero questo inconveniente, e si stanno introducendo in terapia alcuni preparati di estremo interesse, i più importanti dei quali sono: l'idrossimesterone (Medrysone®) e il fluorometolone.

L'idrossimesterone ha una struttura analoga a quella del progesterone, con poche varianti. Ha un ottimo potere

Digitized by Google

antinfiammatorio e quasi nessuna azione sulla pressione intraoculare. Anche il fluorometolone è un analogo del progesterone, ha una potenza antinfiammatoria pari a 50 volte l'idrocortisone e nessun effetto sulla pressione endoculare.

La terapia oftalmica può valersi dell'uso di colliri o pomate che però sono efficaci solo nelle infiammazioni del segmento anteriore e che richiedono una somministrazione molto frequente. Si possono, in questo stesso tipo di affezione, somministrare i cortisonici per iniezione sottocongiuntivale, che ha il vantaggio di assicurare livelli stabili di farmaco nel settore interessato. Nelle infiammazioni del segmento posteriore dell'occhio e nelle malattie del nervo ottico si può anche ricorrere alle iniezioni retrobulbari.

Criteri di scelta, tossicità e controindicazioni dei cortisonici

Criteri di scelta

La scelta dei preparati cortisonici va fatta secondo i seguenti criteri generali.

a) Nella terapia di sostituzione, in cui è richiesto sia l'effetto mineralattivo che quello glicoattivo, andrà usato cortisolo con o senza supplemento di un altro mineralattivo.

b) Per l'inibizione dell'attività surrenalica andrà scelto uno steroide di grande potenza glicoattiva e senza attività mineralattiva: si usa in genere il desametasone.

c) Nei disturbi non dovuti ad un specifica disfunzione corticosurrenale, in genere la scelta cadrà sugli steroidi con minori effetti collaterali; quindi sui preparati sintetici ad alta o media potenza. In questo caso si può dire che la scelta avviene non tanto sulla base della potenza del preparato quanto valutando i suoi possibili effetti collaterali.

Effetti collaterali

In caso di cura sistemica occorre tener conto dei seguenti possibili effetti collaterali.

1. *Metabolismo dei minerali e dell'acqua.* – La ritenzione di sodio e di acqua, assieme alla perdita di potassio, era piuttosto frequente quando cortisone e cortisolo erano più usati. Con l'avvento dei nuovi cortisonici sintetici l'incidenza di questo inconveniente è diventata praticamente trascurabile. Resta comunque una ottima norma quella di controllare frequentemente il peso del paziente sotto terapia cortisonica, e, specie nelle terapie molto protratte nel tempo, è anche opportuno qualche saltuario controllo degli elettroliti plasmatici.

2. *Metabolismo glicidico.* – Anche con la somministrazione di alte dosi di steroidi di solito non si osserva glicosuria negli individui normali, mentre negli individui con diabete latente o prediabete, sotto l'azione dei corticosteroidi si hanno lo scompenso dell'equilibrio glicidico e la comparsa di glicosuria, o addirittura di uno stato diabetico.

Il diabete steroideo si differenzia clinicamente dal diabete mellito in quanto è generalmente lieve, senza tendenza all'acidosi, e notevolmente stabile nel tempo. Nonostante una certa resistenza all'insulina, generalmente viene trattato facilmente con questa e con la dieta. Tale caratteristica dei cortisonici di scompensare un diabete precedentemente compensato è stata usata in alcuni test per la messa in evidenza di uno stato prediabetico.

Va qui anche ricordato che, in apparenza paradossalmente, alcuni AA. hanno usato i cortisonici in casi di diabete grave insulinoresistente, osservando una netta diminuzione del fabbisogno insulinico. Parallelamente è stata osservata una caduta del titolo degli anticorpi antinsulina. Comunque questa ipotesi di lavoro va ulteriormente provata.

3. *Disturbi gastrici ed aziane ulcerogena.* – Questa complicazione venne osservata per la prima volta durante la somministrazione di prednisolone, che secondo alcuni AA. mostrerebbe una tendenza a dare tali disturbi più frequentemente degli altri cortisonici. Comunque tutti i cortisonici possono provocare disturbi gastrici, ed è quindi necessario sempre un attento controllo dei pazienti, specie se contemporaneamente viene somministrato ac. acetilsalicilico o butazolidina.

In particolare va tenuto conto del fatto che la terapia cortisonica tende a mascherare la sintomatologia in caso di complicanze quale la perforazione, che può avvenire senza dolore, senza febbre, e con sintomi vaghi ed aspecifici.

In ogni modo non si deve ritenere che la presenza di ulcera gastrica sia una controindicazione assoluta alla terapia cortisonica; in questi casi la terapia andrà intrapresa dopo una attenta valutazione della situazione ed andrà seguita dal medico con la massima cura. Va tenuto presente che una terapia a base di anticolinergici e di antiacidi può combattere efficacemente l'effetto negativo dei cortisonici. Recentemente sono stati riportati casi di pancreatite acuta sotto terapia con cortisonici. Un'ipotesi sulla patogenesi di questa complicanza si basa sul rilievo che sotto cortisonici si ha un notevole aumento della viscosità delle secrezioni pancreatiche, il che porterebbe a un aumento del rischio di ostruzione dei dotti escretori.

4. *Osteaporosi.* – Questo è l'effetto collaterale dei eortisonici che preoccupa maggiormente; si osserva in una percentuale molto alta dei pazienti trattati con corticoidi e progredisce irrimediabilmente per tutto il periodo della terapia. A poco valgono gli steroidi anabolizzanti e le terapie «ricalcificanti». Colpisce con la massima frequenza le vertebre dorsali e lombari, e se non riconosciuta in tempo arriva a causare fratture patologiche. Molto spesso non recede alla sospensione della terapia.

5. *Infezioni.* – Poiché i cortisonici diminuiscono l'intensità delle reazioni di difesa dell'organismo, i microrganismi patogeni possono riprodursi e diffondersi molto più facilmente. Inoltre va ricordato che anche infezioni gravi possono essere pressochè asintomatiche sotto terapia cortisonica. Il paziente sotto terapia con cortisonici va quindi tenuto lontano dalle occasioni di infezione, controllato attentamente per ogni sintomo anche lieve che possa far sospettare un'infezione e, nel caso, trattato con la massima tempestività con antibiotici e/o chemioterapici. Alcuni AA. consigliano anche dosi profilattiche di antibiotici a largo spettro da somministrare in caso di epidemie o comunque in condizioni di aumentata morbilità.

6. *Effetti sui muscoli.* – La negativizzazione del bilancio azotato che si osserva sotto terapia cortisonica ha profondi effetti sulle proteine muscolari; sono stati riportati casi in cui l'interessamento muscolare arriva fino al limite della miopatia, con atrofia e vacuolizzazione delle fibre; ma è molto più frequente osservare una modica atrofia associata ad un'astenia muscolare anche intensa. Questa complicanza della terapia con corticosteroidi sembrerebbe essere più frequente in corso di terapia con triamcinolone.

7. *Effetti sul sistema nervoso centrale.* – Possono essere di gravità variabile, da una semplice insonnia a una vera

Digitized by Google

psicosi maniaco-depressiva. Si osservano specialmente in soggetti con preesistenti turbe della personalità.

Un'altra complicanza a carico del sistema nervoso è lo *pseudotumor cerebri*, particolarmente frequente nei bambini e caratterizzato da papilledema e segni di ipertensione endocranica. Non se ne conosce la patogenesi.

8. *Effetti sulla gravidanza.* – La terapia con cortisonici durante il I trimestre di gravidanza farebbe salire, secondo alcuni AA., il rischio di comparsa di deformità fetali fino al 20%. Pertanto è consigliabile evitare l'uso di cortisonici durante tale periodo, e successivamente somministrarli solo in caso di effettivo e grave bisogno.

9. *Effetti sulla crescita.* – Nei bambini sotto terapia cortisonica si osserva una significativa riduzione della crescita e della maturazione scheletrica; alla sospensione della terapia si osserva spesso un'accelerazione dei processi di crescita e di maturazione. L'introduzione della terapia a giorni alterni (v. sopra) ha notevolmente ridotto l'incidenza di questa complicanza.

10. *Inibizione della funzione ipofisaria.* – Abbiamo descritto più sopra la soppressione della secrezione di ACTH e la conseguente atrofia della corteccia surrenale secondaria a terapia cortisonica. Si può evitare una grave atrofia sia usando dosi appropriate, sia somministrando corticotropina sintetica durante la terapia, ove questa sia molto prolungata. Per evitare la *sindrome da sospensione dei corticosteroidi* si consiglia, come si è detto sopra, la graduale riduzione della dose del farmaco usato per un periodo anche alquanto lungo, e di somministrare corticotropina sintetica alla fine e per qualche giorno dopo la sospensione della terapia.

11. *Altri effetti collaterali.* – Durante una lunga terapia è piuttosto comune osservare segni clinici tipici dell'ipercorticosurrenalismo, quali obesità centripeta, faccia a luna piena, irsutismo, *striae rubrae*, abnorme fragilità capillare e tendenza alla formazione di ecchimosi. È anche riportata una aumentata incidenza di cataratta posteriore nei soggetti trattati con cortisonici per via generale.

Va qui ricordato anche che il triamcinolone dà frequentemente luogo ad effetti collaterali più propriamente tossici, quali cefalea, nausea, dolori addominali, sonnolenza, anoressia, perdita di peso.

12. *Disturbi nella terapia locale.* – In genere non si hanno effetti secondari generali, a meno che tali farmaci vengano applicati in grandi quantità e su superfici cutanee molto ampie e per un tempo molto lungo. L'unico problema che può aversi è quello dell'insorgenza di infezioni locali; si tenta di ovviare a questo inconveniente con l'associazione di un antibiotico al preparato da somministrare localmente.

Per quanto riguarda le iniezioni intrarticolari, è stata riportata una accelerazione dei processi degenerativi dell'articolazione sottoposta a trattamento con cortisonici.

I cortisonici per uso oftalmico possono dar luogo principalmente a tre effetti collaterali indesiderati e cioè al glaucoma, alla cataratta posteriore subcapsulare e ad alcune infezioni micotiche.

Il glaucoma da cortisonici insorge solamente in soggetti geneticamente predisposti, in cui gli omozigoti presentano un aumento della pressione intraoculare maggiore degli eterozigoti. L'aumento della pressione è proporzionale alla durata del trattamento e alle dosi usate. Vanno considerati come soggetti con alto rischio di questa complicanza i diabetici e i soggetti affetti da miopia grave.

La cataratta da cortisonici è particolarmente frequente nei soggetti che hanno praticato terapie lunghe (oltre un anno) e la sua frequenza e gravità appaiono correlate con la dose e la durata della terapia.

Controindicazioni

Tutte le controindicazioni ad una terapia sistemica con cortisonici hanno un valore relativo e devono essere valutate in rapporto al beneficio che il paziente può ottenere dalla cura.

Le infezioni (tbc compresa) richiedono la somministrazione di antibiotici specifici. L'ipertensione non rappresenta più una controindicazione, e il diabete richiede in corso di terapia cortisonica solo un controllo più attento.

Bibliografia

AA. diversi, *Symposium on Steroid Therapy*, in *Med. Clin. N. Amer.*, 1973 57.
Allander E., *Acta Rheum. Scand.*, 1969, 15, 277.
Ashmore J., Morgan D., *Metabolic Effects of Adrenal Glucocorticoid Hormones*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Gland*, 1967, Churchill, London, p. 249.
Brown J., Pearson C. M., *Clinical Uses of Adrenal Steroids*, 1962, McGraw-Hill, New York.
Catt K. J., *Lancet*, 1970, I, 1275.
Cope C. L., *Adrenal Steroids and Disease*, 1964, Pitman, London.
Daughaday W. H., *The Binding of Corticoids by Plasma Protein*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Gland*, 1967, Churchill, London, p. 383.
Di Raimondo V. C., Forsham P. H., *Metabolism*, 1958, 7, 5.
Dorfman R. I., Ungar F., *Metabolism of Steroid Hormones*, 1965, Academic Press, New York, London.
Forsham P. H., Melmon K. L., *The Adrenals*, in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Long C. N. H., *Ann. Rev. Physiol.*, 1956, 18, 409.
Lukens F. D. M., *Medical Uses of Cortisone*, 1954, Blakiston, New York, Toronto.
Prescott R. J. *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1970, 283, 540.
Prince H. E., *Ann. Allergy*, 1964, 22, 399.
Sayers G. *et al.*, *Ann. Rev. Physiol.*, 1958, 21, 403.
Steelman S. L., Hirschmann R., *Synthetic Analogs of Adrenal Cortical Steroids*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Gland*, 1967, Churchill, London, p. 345.
Thorn G. W., *New Eng. J. Med.*, 1966, 274, 775.
Today's Drugs, Brit. Med. J., 1969, 2, 297.
Today's Drugs, Brit. Med. J., 1969, 4, 92.
Treadwell B. L. *et al.*, *Lancet*, 1964, I, 1121.
Wolstenholme G. E. W., Cameron M. P., *CIBA Found. Colloquia on Endocrinology*, VIII, 1955, Churchill, London.

ITALO ANTONOZZI

CORTISONE, TEST DEL: v. PARATIROIDI GHIANDOLE, *semeiatica.*

CORYNEBACTERIUM GENERE

Genere di microrganismi appartenenti alla famiglia delle *Corynebacteriaceae*, Lehmann e Neumann, 1907.

Tra i componenti del genere, oltre al *Corynebacterium diphtheriae*, che è stato assunto come specie tipo data la sua predominante importanza in patologia umana quale agente causale della difterite, si ritrovano, ampiamente diffuse in natura, numerose specie con caratteri morfologicamente simili (pseudodifterici o difteroidi). I limiti di questo genere risultano tuttora mal definiti, ma ad una più efficace delimitazione, oltre agli aspetti morfologici e agli studi biochimici sui costituenti delle membrane cellulari (tipica la presenza di arabinoso e galattoso tra gli zuccheri, e di alanina, ac. glutammico e ac. diamminopimelico tra gli aminoacidi), stanno portando un notevole contributo gli studi sui rapporti fagobatterio e sul trasferimento genetico.

Caratteri morfobiologici

Le cellule batteriche si presentano generalmente come bastoncelli sottili, diritti o leggermente incurvati, fre-

Digitized by Google

quentemente con aspetto polimorfo per la presenza di elementi con rigonfiamenti claviformi (da cui il nome del genere) ad una o entrambe le estremità, o di forme ramificate o coccoidi. Microrganismi immobili, non flagellati, non capsulati, asporigeni, assumono talora disposizioni tipiche « a palizzata », oppure ad angolo (figure a V o ad L), quando due cellule al termine della divisione restano tra loro unite ad un'estremità. Sono costantemente, sia pure in maniera più o meno intensa, grampositivi e assumono spesso aspetti tipici di colorazione irregolare a segmenti (« barrature ») o a granuli. A differenza di alcuni difteroidi, la specie tipo presenta talora alcuni granuli rotondi (fig. 1), intensamente colorabili con coloranti nucleari, noti come *granuli metacromatici* (o di Babes-Ernst), dovuti all'addensamento zonale di una sostanza (volutina) intensamente opaca al microscopio elettronico, che risulta composta essenzialmente da polifosfati e ac. fitonucleico.

Generalmente aerobi microaerofili, i corinebatteri crescono bene su agar in presenza di sostanze proteiche (ad es. agar-siero di Löffler) o su particolari terreni selettivi (ad es. agar-sangue-tellurito), alla temperatura ottimale di 37 °C; alcune specie si sviluppano anaerobicamente (corinebatteri anaerobi). Il diverso aspetto delle colonie su particolari terreni, o la diversità di sviluppo in brodo, possono talora servire di orientamento diagnostico interspecifico o per la caratterizzazione di tipo.

Sono generalmente poco resistenti all'azione del calore e dei disinfettanti chimici e particolarmente sensibili agli antibiotici (penicillina, eritromicina, cloramfenicolo e tetracicline); non è dimostrata un'antibioticoresistenza.

Tutte le specie (ad eccezione di *C. pyogenes*) sono catalasi-positive, ma solamente alcune formano fosfatasi e nessuna ossidasi; poche liquefanno la gelatina, alcune idrolizzano l'urea e talune formano nitriti da nitrati. Anche se questi rilievi biochimici possono risultare utili per l'identificazione, gli orientamenti fondamentali per il riconoscimento di specie, o per la caratterizzazione di alcuni tipi, sono generalmente forniti dal metabolismo ossidativo di alcuni zuccheri che vengono variamente fermentati, generalmente con formazione di acido e senza sviluppo di gas.

Fig. 1. *C. diphtheriae* in coltura pura. Striscio colorato col metodo di Albert. Si notino l'aspetto caratteristico e la presenza dei granuli di volutina. (*Da Gilties e Dodds*).

Molteplici, e sotto certi aspetti complesse, le caratteristiche di struttura antigenica sia di gruppo che di specie, con numerosi sierotipi rilevati con prove di agglutinazione e di fissazione del complemento.

Particolare importanza, in medicina sia umana che veterinaria, assumono alcune specie per le loro caratteristiche di patogenicità; talune producono emolisine, dimostrabili *in vitro* su piastre di agar-sangue, e alcune, come nel caso particolare di *C. diphtheriae*, producono tipiche esotossine dimostrabili con prove sia di tossinogenesi *in vitro* (test di precipitazione in agar, secondo Elek) che di tossicità *in vivo* su animali sensibili.

Nel quadro degli studi sulla tossinogenesi, effettuati soprattutto su *C. diphtheriae*, sono risultati di particolare importanza i rilievi sugli stretti rapporti esistenti tra lisogenicità e produzione di tossina (Freeman, 1951), per cui ceppi non tossigeni possono trasformarsi in tossigeni per infezione con particolari fagi temperati, anche di provenienza stafilococcica (Hewitt, 1952) o streptococcica (Bakulina, 1965). Questo tipo di alterazione del metabolismo batterico, determinato dalla lisogenicità (detto anche *conversione lisogenica*; v. BATTERIOFAGO), sembrerebbe dipendere dal DNA nativo del batteriofago piuttosto che da un pezzetto di un altro genoma batterico acquisito per transduzione. Mentre la lisi batterica e la replicazione del genoma del fago non risulterebbero resquisiti indispensabili per la produzione di tossina, la presenza del fago latente apporterebbe al genoma batterico la sequenza nucleotidica necessaria per codificare la proteina tossica. L'associazione fago-batterio, oltre che per l'intrinseco interesse di ordine biologico, verrebbe pertanto ad assumere una particolare importanza epidemiologica.

Se dal punto di vista cronologico è doveroso riconoscere a Reymond, Colomiati e Perroncito (1881) la scoperta del primo corinebatterio (probabilmente *C. xerosis*), isolato dal sacco congiuntivale umano, è altrettanto indubbio che punto di partenza per tutti gli studi successivi su questo gruppo batterico furono la scoperta del bacillo difterico nelle « pseudomembrane » difteriche, ad opera di Klebs (1883), e il classico lavoro nel quale Löffler (1884) descrisse compiutamente l'isolamento e i caratteri del microrganismo. In patologia umana la massima importanza spetta al *C. diphtheriae*, nei suoi tre tipi (*gravis*, *intermedius* e *mitis*) ben definiti; tuttavia sono state riconosciute limitatamente patogene alcune specie di difteroidi, aerobi (*C. ulcerans*, *C. haemolyticum*, *C. erythrasmae*, *C. mycoides castellani*) e anaerobi (*C. parvum*, *C. diphtheroides*, *C. avidum*, *C. anaerobium*, *C. granulosum*, etc.), oltre a *C. acnes*, oggi ritenuto più strettamente affine al genere *Propionibacterium* che non al genere *Corynebacterium*.

Il riconoscimento di specie difteroidi non patogene, normalmente saprofite per l'uomo (*C. hofmanni*, *C. xerosis*), assume particolare importanza per la diagnosi differenziale batteriologica sia con i ceppi patogeni che con quelli non patogeni di *C. diphtheriae*.

Molte specie presentano notevole interesse in patologia veterinaria (*C. ovis*, *C. pyogenes*, *C. equi*, *C. renale*, *C. murium*, *C. arthritis muris*), mentre altre (*C. michiganense*, *C. poinsettiae*, *C. floccumfaciens*, etc.) risultano patogene esclusivamente per le piante. Alcune specie, tra le quali *C. locticum* (che dimostra una particolare termoresistenza), sono spesso presenti nel latte e nei prodotti dell'industria casearia; altre, come *C. citreum*, sono semplici saprofiti ambientali.

È evidente la vastità dell'*habitat* e quindi l'ampia diffusione in natura dei membri del genere *Corynebacterium*. L'interesse medico si limita tuttavia alle specie patogene

Digitized by Google

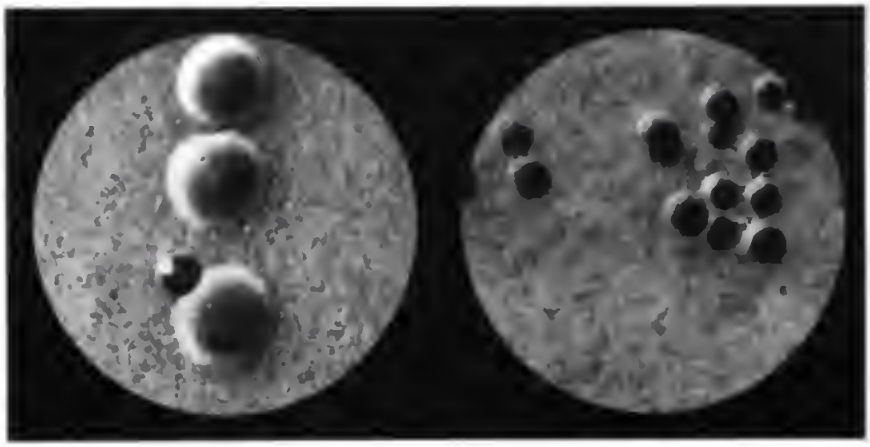


Fig. 2. I tre tipi di colonia di *C. diphtheriae*, su agar-sangue-tellurito. *A sinistra*: tre colonie del tipo *gravis* e una colonia del tipo *mitis*. *A destra*: colonie del tipo *intermedius*. (*Da Topley e Wilson*).

naturali e alle più comuni forme, non patogene, saprofite dell'uomo.

Specie tipo

Corynebacterium diphtheriae

(*Sin.*: bacillo di Klebs-Löffler). È, come già detto, la specie tipo e l'agente etiologico della difterite umana. È patogeno anche per alcuni animali da laboratorio. È chiaramente distinguibile nei tre tipi *gravis*, *intermedius* e *mitis* in base alle caratteristiche colturali (morfologia delle colonie su piastre di agar-sangue-tellurito [fig. 2]) e biochimiche (fermentazione degli zuccheri). I tre tipi differiscono tra loro anche antigenicamente e sono suddivisibili in diversi sottotipi antigenici.

Tutti i ceppi patogeni o virulenti di *C. diphtheriae* sono anche lisogeni: la virulenza è legata alla tossigenicità, cioè alla capacità, acquisita a seguito dell'infezione fagica, di produrre una potente esotossina di natura proteica (tossina difterica).

Mentre il focolaio primario d'infezione, per il carattere scarsamente invasivo del bacillo, rimane generalmente circoscritto alla regione tonsillare, l'azione lesiva generale svolta dalla tossina a livello dei vari organi e apparati (in particolare miocardio e surrenali) determina un quadro morboso caratteristico (v. DIFTERITE).

La produzione di tossina *in vitro* è influenzata dal tipo di terreno e dalle condizioni di coltura. Il fattore critico, nel terreno, è la concentrazione del ferro, il cui livello ottimale è di ca. 0,10 μg/ml; 5 μg/ml risultano inibenti. Il pH deve essere leggermente alcalino (7,8-8,0), e la coltura bene ossigenata.

La tossina, ottenibile dal filtrato di coltura, è instabile a pH anche leggermente acido, ed è termolabile. È stata ottenuta in forma cristallina; è una proteina, priva di ferro, con p. m. di ca. 72.000. All'immunodiffusione risulta non essere omogenea: accanto alla neurotossina, che esiste in un solo tipo immunologico ed è responsabile del potere patogeno e necrotizzante di *C. diphtheriae*, vi sono altri due antigeni, che danno luogo ad anticorpi precipitanti, diversi da quelli neutralizzanti. È dotata di elevato potere immunogeno in quanto, se iniettata in piccole dosi negli animali, determina la comparsa nel siero di elevati titoli di immunoglobuline anticorpali (antitossina difterica), che hanno notevole attività neutralizzante specifica (v. SIERI IMMUNI).

Tramite opportuno trattamento con formolo la tossina può essere detossificata e trasformata in anatossina (v.), senza perdita del potere immunogeno. L'anatossina, per la sua innocuità, viene comunemente utilizzata per la preparazione dei diversi tipi di vaccino antidifterico usati per l'immunizzazione umana (v. VACCINI).

Sono noti ceppi non patogeni di *C. diphtheriae* (come ad es. *C. belfanti*, variante atossigena del tipo *mitis*), che possono essere talora isolati da portatori sani e differenziati dai ceppi patogeni mediante le prove di tossinogenesi *in vitro* o di tossicità *in vivo*.

Altri corinebatteri patogeni per l'uomo

Corynebacterium ulcerans

È un difteroide descritto per la prima volta da Mair (1928); è stato isolato da casi classici di difterite e occasionalmente è stato ritrovato nel latte.

Morfologicamente molto simile al tipo *gravis* del bacillo difterico, presenta caratteri intermedi tra *C. diphtheriae* e *C. avis*, sia per alcuni aspetti colturali, sia per le prove immunobiologiche (non è agglutinato da sieri anti-*gravis*). Ma la differenziazione è basata soprattutto sulla caratteristica produzione, da parte di *C. ulcerans*, di due tipiche tossine: l'una, immunologicamente uguale alla tossina difterica, determina nella cavia lesioni identiche ed è neutralizzabile con antitossina difterica, la seconda appare invece correlata alla tossina di *C. avis* in quanto provoca, per via intradermica, lesioni ulcerative, necrotico-purulente, non prevenibili con antitossina difterica.

Corynebacterium acnes

Più correttamente classificato come *Propionibacterium* (per il carattere di fermentare il glicoso ad ac. propionico), è ricordato per gli stretti rapporti che ha con i corinebatteri anaerobi.

È stato riscontrato costantemente nelle pustole dell'acne cutanea. Forse tale associazione è solo casuale, poiché non è stato dimostrato fino ad oggi un reale rapporto etiologico tra questo microrganismo e l'acne.

Polimorfo, microaerofilo, cresce abbondantemente su terreni proteici in condizioni anaerobie con formazione di colonie pigmentate in rosa (caratteristica distintiva dagli altri batteri del gruppo).

Diverse specie di corinebatteri anaerobi, affini a *C. acnes*, hanno assunto un certo interesse in quanto sono stati isolati da casi di endocarditi, meningiti, ascessi cerebrali, artriti e lesioni necrotiche della bocca e dei denti. I corinebatteri anaerobi sono stati da Prévot (1967) suddivisi in due gruppi, sulla base della produzione o meno di gas.

Digitized by Google

Corinebatteri saprofiti umani

Tra le specie di corinebatteri non patogeni, saprofiti naturali dell'uomo, *C. hofmanni* e *C. xerosis* risultano particolarmente importanti ai fini della diagnosi differenziale batteriologica con *C. diphtheriae*.

Corynebacterium hofmanni

(*Sin.*: *C. pseudodiphthericum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. commune*, *bacillo di Hofmann*). Riscontrato frequentemente nella gola dell'uomo, all'esame microscopico diretto può essere confuso con il difterico. Presenta tuttavia una propria morfologia caratteristica, piuttosto omogenea, con forme bastoncellari corte, ad estremità arrotondate, e assenza o scarsità di granuli metacromatici.

Aerobio, o anaerobio facoltativo, a differenza del difterico sviluppa abbondantemente su agar con colonie più grandi e più bianche; su terreni al tellurito sviluppa in maniera simile al difterico; non fermenta i carboidrati. Non produce emolisina nè esotossina; non è patogeno.

È ritenuto una forma saprofitica del bacillo difterico e sarebbe possibile la sua trasformazione in tossigeno per infezione fagica. Antigenicamente distinguibile da *C. diphtheriae* e da *C. xerosis*, si differenzia facilmente dal difterico con il test di tossinogenesi *in vitro* e le prove di virulenza *in vivo*.

Corynebacterium xerosis

(*Sin.*: *C. xerose*). Riscontrato in forme di congiuntivite, fu ritenuto l'agente etiologico della xerosi, ma la sua relazione con la malattia non risulta dimostrata. Oltre che dalla mucosa congiuntivale normale è stato isolato dalla cute e da colture faringee. È utile conoscerlo in relazione alle possibili forme di difterite oculare.

Morfologicamente simile al difterico, si presenta tuttavia con forme più corte e più frequentemente barrate; scarse le forme clavate e i granuli metacromatici. Forma colonie più piccole di *C. diphtheriae* e di *C. hofmanni*. Fermenta glicoso, maltoso e saccaroso; non forma emolisina e non produce tossina. Ha una struttura antigene diversa da quelle di *C. diphtheriae* e di *C. hofmanni*.

Utile per la differenziazione tra *C. diphtheriae*, *C. hofmanni* e *C. xerosis*, la fermentazione degli zuccheri. Mentre *C. diphtheriae* fermenta il glicoso e il maltoso ma non il saccaroso, *C. xerosis* li fermenta tutti e tre e *C. hofmanni* nessuno.

Corinebatteri patogeni per gli animali

Alcune specie di corinebatteri interessanti la patologia veterinaria possono, sia pure raramente, infettare l'uomo; altre sono esclusivamente patogene per gli animali. Ricordiamo: 1) *C. pyogenes* (*sin.*: *C. pyogenes bovis*), causa frequente di infezioni purulente in bovini, suini e ovini, ma non negli equini. Produce una esotossina termolabile (simile alla difterica, ma di questa molto più debole) dotata di azione emolitica sui globuli rossi di cavallo e di coniglio e letale per il topo; 2) *C. ovis* (*sin.*: *C. pseudotuberculosis ovis*, bacillo di « Preisz-Nocard »), isolato da lesioni pseudotubercolari nella pecora e riscontrato in casi di linfangite ulcerativa nei cavalli; presenta carattere piogeno ed invasivo, determinando negli ovini una malattia cronica caratterizzata da ascessi caseosi linfoghiandolari (linfoadenite caseosa). Può determinare lesioni ulcerative anche in altri animali domestici. Produce una esotossina (diversa dalla difterica) e una emolisina non diffusibile (e quindi non correlata con l'esotossina solubile); 3) *C. renale*, agente di pielonefriti e cistiti nei bovini e di infezioni purulente del tratto urinario anche di altri animali domestici; 4) *C. equi*, che determina nei puledri una forma di broncopolmonite suppurativa e talora una enteromesenterite con ulcerazioni intestinali e grossi ascessi dei linfonodi mesenterici.

Bibliografia

Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1957, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Buchanan J. G., Hoh E., Lessel E. F., *Index Bergeyana*, 1966, Williams & Wilkins, Baltimore.
Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia.
Davis B. D., Dulbecco R. *et al.*, *Microbiology*, 1967, Harper & Row, New York.
Jones D., Sneath P. H. A., *Bact. Rev.*, 1970, **34**, 40.
Kwapinski J. B. G., *Analitycal Serology of Corynebacterium and Erysipelothrix*, in *Analytical Serology of Microrganisms*, II, 1969, Wiley, New York, p. 521.
Lazar I., *J. Gen. Microbiol.*, 1968, **52**, 77.
Lynch M. J., Raphael S. S. *et al.*, *Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology*, 1969, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Prévot A. R., Turpin A., Kaiser P., *Les bactéries anaérobies*, 1967, Dunod, Paris.
Skerman V. B. D., *A Guide to the Identification of the Genera of Bacteria*, 1967, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Wilson G. S., Miles A. A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

SERGIO E. PIAZZI

COSCIA

F. *cuisse*. - I. *thigh*. - T. *Schenkel*. - S. *muslo*.

SOMMARIO

Premesse di anatomia (col. 1174). - **Malformazioni congenite** (col. 1177). - **Deformità acquisite** (col. 1177). - **Lesioni traumatiche delle parti molli** (col. 1179). - **Fratture** (col. 1184). - **Processi infiammatori** (col. 1187): *Osteomielite acuta*. - *Osteomielite cronica*. - **Osteopatie sistemiche** (col. 1188). - **Tumori** (col. 1195). - **Patologia vascolare arteriosa e venosa** (col. 1202). - **Chirurgia** (col. 1203).

Premesse di anatomia

La coscia è quella parte dell'arto pelvico compresa tra l'anca e il ginocchio. Essa è delimitata, in alto, anteriormente dalla piega inguinotturatoria e posteriormente dalla piega glutea inferiore; in basso dal limite superiore della losanga poplitea posteriormente e anteriormente dal margine superiore della rotula; sicchè né la loggia poplitea né l'articolazione del ginocchio fanno parte della c. (fig. 1).

Nella c. si distinguono due regioni, una anteriore e una posteriore, separate da due setti intermuscolari, uno mediale e l'altro laterale.

Per comodità di descrizione le regioni anteriore e posteriore della c. possono essere divise in logge (fig. 2).

La *loggia ileopettinea* ha la forma di una piramide triangolare, la faccia anteriore corrisponde al triangolo dello Scarpa (delimitato dal legamento inguinale, dal muscolo sartorio e dal muscolo lungo adduttore); la base corrisponde alla lacuna vascolare, mentre l'apice si continua nella loggia adduttoria con il canale degli adduttori.

La porzione mediale della loggia contiene soltanto tessuto connettivo adiposo con qualche linfonodo. In tale zona possono farsi strada le ernie crurali specialmente nelle femmine.

La porzione laterale contiene invece numerose strutture vascolari e nervose:

a) l'arteria femorale che è la continuazione dell'arteria iliaca esterna; essa percorre dall'alto in basso la loggia ileopettinea per passare poi nel canale adduttorio;

b) la vena femorale è situata medialmente all'arteria e pertanto ha il medesimo decorso e assume gli stessi rapporti;

c) il nervo femorale situato lateralmente all'arteria e separato da questa dalla benderella ileopettinea;

d) il nervo safeno, ramo del nervo femorale che decorre sulla faccia anteriore dell'arteria;

Digitized by Google

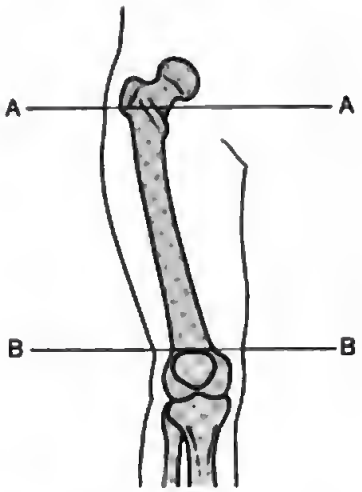


Fig. 1. Limiti della c.: AA) limite superiore o prossimale; BB) limite inferiore o distale.

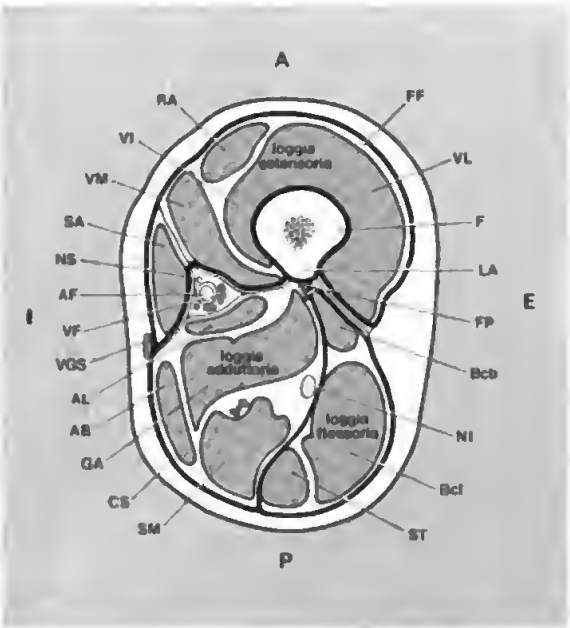


Fig. 2. Sezione trasversale condotta a livello del terzo medio della c. destra. A) Faccia anteriore; P) faccia posteriore; E) faccia esterna; I) faccia interna; FF) fascia femorale; VL) muscolo vasto femorale o vasto laterale; F) diafisi del femore; LA) linea aspra; FP) vasi femorali profondi; Bcb) capo breve del muscolo bicipite femorale; NI) nervo ischiatico; Bcl) capo lungo del bicipite femorale; SM) muscolo semimembranoso; CS) connettivo sottocutaneo; GA) muscolo grande adduttore; VM) vasto mediale; AL) adduttore lungo; VGS) vena grande safena; VF) vena femorale; AF) arteria femorale; NS) nervo safeno; SA) muscolo sartorio; AB) adduttore breve o mediale; VI) muscolo vasto intermedio; RA) muscolo retto anteriore; ST) muscolo semitendinoso. Nella figura non compaiono la loggia ileopettinea e il canale degli adduttori poiché si trovano in un piano diverso rispetto a quello di sezione.

e) il ramo femorale del nervo genitofemorale che decorre davanti all'arteria nella parte alta della loggia;

f) l'arteria femorale profonda, con le due vene satelliti, che riposa sul muscolo pettineo.

La *loggia estensoria della c.* è occupata dal muscolo sartorio e dal muscolo quadricipite del femore; questo è diviso in 4 capi dei quali il muscolo retto del femore forma il piano muscolare superficiale; i muscoli vasto mediale e vasto laterale formano il piano medio, mentre il muscolo vasto intermedio forma il piano profondo. Tra questi piani decorrono i rami muscolari dell'arteria e del nervo femorali.

La *loggia adduttoria e il canale degli adduttori* occupano la regione anteromediale della c. e contengono i muscoli gracile, pettineo, lungo adduttore, breve adduttore e grande adduttore. Tutti questi muscoli si originano dalla branca ischiopubica dell'osso iliaco e si portano in basso e lateralmente per inserirsi sulla cresta pettinea e sulla linea aspra del femore per mezzo di arcate fibrose che servono al passaggio di vasi. La più distale di queste arcate fibrose costituisce l'apertura prossimale o forame d'ingresso del canale degli adduttori. L'apertura distale del canale, o iato adduttorio, è data dall'anello tendineo adduttorio e termina nell'angolo superiore della losanga poplitea. Le pareti del canale degli adduttori sono tre: una laterale formata dal muscolo vasto mediale, una posteriore formata dal setto intermuscolare mediale e una anteriore formata da quella porzione della fascia della c. che riveste profondamente il muscolo sartorio. In questa loggia decorrono l'arteria e la vena femorali, che passano in tal modo nella losanga poplitea, dove vengono raggiunte dal nervo tibiale, ramo terminale del nervo ischiatico.

Nel canale degli adduttori decorre anche il nervo safeno, ramo del nervo femorale; il nervo safeno decorre anteriormente all'arteria femorale e abbandona il canale degli adduttori passando per una smagliatura della lamina fibrosa vastoadduttoria.

All'interno del canale la vena femorale da mediale diventa posteriore rispetto all'arteria.

Entrambe abbandonano il canale degli adduttori attraverso l'apertura distale del canale e raggiungono la losanga poplitea.

La *loggia flessoria* è l'unica delle logge della c. situata posteriormente; è formata dal muscolo semitendinoso e dal muscolo semimembranoso medialmente e dal bicipite lateralmente. L'angolo superolaterale della regione è occupato dalla porzione terminale del muscolo grande gluteo a duplice inserzione fasciale e ossea. La loggia flessoria non ha vasi propri importanti mentre è percorsa dal nervo sciatico o grande nervo ischiatico, cui è accollata l'esile arteria satellite. Il nervo ischiatico poggia nel suo decorso dall'alto in basso prima sul muscolo grande adduttorio, poi sulla linea aspra del femore e infine sul capo breve del bicipite decorrendo nella doccia longitudinale formata dai muscoli semitendinoso e semimembranoso, e dal bicipite infatti il nervo può essere raggiunto scollando l'interstizio tra questi muscoli lungo una linea di proiezione verticale che va dal punto di mezzo della linea glutea inferiore al punto di mezzo del solco di flessione del ginocchio. Nella loggia flessoria in posizione sottofasciale decorre anche il nervo cutaneo posteriore del femore.

Lo scheletro della c. è costituito dal femore e in particolare dall'epifisi prossimale e dalla diafisi del femore. L'epifisi prossimale è detta anche testa del femore e si continua con la diafisi mediante il collo chirurgico. La diafisi presenta forma prismatica triangolare ed ha un margine posteriore molto sporgente e rugoso conosciuto con il nome di linea aspra del femore. V. ARTO (II, 1205).

CARLO CAVALLOTTI

Digitized by Google

Malformazioni congenite

Il femore compare verso il 36°-37° giorno di vita endouterina, formandosi prima l'abbozzo della parte prossimale e poi quello della parte distale; a 44-46 giorni l'abbozzo mesenchimatoso femorale ha completato la propria condrificazione mentre verso il 50°-70° giorno compare il nucleo d'ossificazione primaria. I punti complemeotari di ossificazione sono quattro: 2 per il grande e piccolo trocantere, 2 per l'epifisi superiore e inferiore del femore.

Tra le deformità ricordiamo il raddoppiamento del femore o *dimelia*, assai rara, che si associa costantemente a raddoppiamento delle ossa della gamba e a diplopodia.

L'*aplasia totale* del femore è rarissima e rientra nel capitolo della focomelia; più spesso sono presenti residui femorali diafisari o femori ipoplastici o deformati (fig. 3). Pure di assai infrequente osservazione è l'*ipoplasia regolare* del femore (femore in miniatura [fig. 4]), mentre il più frequente di tutti i difetti congeniti del femore è l'*aplasia* parziale. Questo difetto interessa più spesso la porzione prossimale del femore che appare atrofica e appuntita; più raramente la diafisi o il segmento inferiore. L'ossificazione del nucleo cefalico è sempre notevolmente ritardata e dà luogo quasi sempre ad una *coxa vara* più o meno grave.

L'aplasia parziale del femore non determina di solito alterazioni sui muscoli, vasi e nervi, mentre si associa ad altre deformità dei distretti viciniori (lussazione congenita dell'anca, assenza del perone o della rotula, piede torto congenito). Altre deformità del femore sono rappresentate dal *femore varo* di cui si conoscono poche osservazioni in letteratura e l'eccezionale femore a colonna o a pilastro.

V. anche: ANCA, *malformazioni congenite* (I, 1721).

Deformità acquisite

Dobbiamo considerare le deformità *rachitiche* e quelle *postraumatiche*. Successivamente, io un capitolo a parte, saranno trattate le deformità acquisite da osteopatie sistemiche ad incerta etiologia.

Le *deformità da rachitismo*, per quaoto riguarda il femore, ooo erano infrequenti soprattutto quando il rachitismo aveva un decorso «florido»; oggi, fortunatamente, la malattia è in forte diminuzione specialmente nei paesi del «benessere», sia per le migliori condizioni igieniche della popolazione, sia per il generale miglioramento del tenore di vita. Pur essendo una malattia a carattere sistemico (v. RACHITISMO) non è eccezionale che si estrinsechi e si localizzi prevalentemente agli arti inferiori, e anche se le deformità più spesso si manifestano a livello delle epifisi portando sovente alla comparsa di un ginocchio valgo o varo, talora si accompagna ad incurvamenti diafisari che, esagerando le normali curve, possono costituire vere e proprie deformità io varismo.

Per il periodo di osservazione se ne distinguono: una varietà fetale, una infantile e una dell'adolescenza. Per la cura di queste deformità, premesso il valore della terapia preventiva, deve essere associato, alla ormai classica cura medica, il trattamento ortopedico che dai semplici presidi incruenti e protettivi può giungere alle osteotomie.

Le deformità *postraumatiche* sono frequenti negli esiti di fratture esposte della diafisi femorale soprattutto per ferite di guerra con compartecipazione dello scheletro e nei gravi politraumatizzati da incidenti stradali: essi consistono in calli deformi, in viziate posizioni, varismo, pseudartrosi, accorciamenti più o meno gravi a seconda che l'agente traumatico abbia prodotto una frattura commiouta seguita da infezione secondaria. Ora fortunatamente, con i miglioramenti tecnici, l'uso degli antibiotici, etc., queste deformità sono in netta diminuzione.

Fig. 3. Grave deformità congenita del femore.

Fig. 4. Deformità congenita del femore (ipoplasia).

Digitized by Google

Fig. 5. Ossificazione postraumatica a carico del quadricipite.

Lesioni traumatiche delle parti molli

Sono frequenti: dalle semplici escoriazioni alle lesioni più complesse, contusioni, ferite, ustioni.

Le modalità del trauma sono le più varie.

Le lesioni delle parti molli si possono suddividere in: lesioni delle fasce e dei muscoli, lesioni dei tendini e infine lesioni vascolonervose.

Le lesioni delle fasce e dei muscoli sono le più frequenti dell'arto inferiore e possono alle volte provocare ematomi che non sempre si riassorbono e che, qualche volta, calcificano o si ossificano.

La prima *cura* consiste nel riposo e se gli ematomi non si riassorbono spontaneamente vanno trattati con lo svuotamento mediante un piccolo trequarti, introducendo successivamente preparati con ialuronidasi, cortisone, tripsina; se anche questi mezzi risultassero inefficaci è necessario un trattamento chirurgico.

Non raramente si osservano *calcificazioni* od *ossificaziani* degli adduttori, che si riscontrano in particolar modo nei cavallerizzi: in seguito a strappo muscolare sono di frequente osservazione nel muscolo quadricipite (fig. 5). La sintomatologia di queste formazioni osteomatose è data da una tumefazione di consistenza dura, palpabile soprattutto con la mano a piatto, modicamente dolente specialmente nei primi periodi di formazione con limitazione talvolta della flessoestensione del ginocchio.

La terapia consiste in riposo in doccia gessata dell'arto, roentgenterapia e tardivamente asportazione chirurgica in rapporto all'evoluzione dell'osteoma. Da proscrivere in modo assoluto ogni massaggio. Altre evenienze da considerare sono le *lacerazioni dei ventri muscolari*: quella del

Fig. 6. Frattura diafisaria del femore in un neonato, in proiezione anteroposteriore e in quella laterale.

retto anteriore del quadricipite (insieme a quella del capo lungo del bicipite brachiale) si osserva con maggior frequenza; inoltre le *ernie muscolari*, specialmente degli adduttori, per lesioni della fascia aponeurotica: tanto le une che le altre necessitano di trattamento chirurgico.

Tra le lesioni tendinee ricordiamo le lesioni dell'apparato estensore del ginocchio: il distacco dell'inserzione distale, il distacco del tendine diretto del retto anteriore dalla spina iliaca anterosuperiore e del suo tendine riflesso dal cotile.

Rara la frattura o meglio la frattura-distacco del piccolo trocantere per un traumatismo indiretto da contrazione brusca e violenta del muscolo psoas-iliaco: nel maggior numero dei casi si riscontra nei giovani, quando cioè l'ossificazione del piccolo trocantere non è completa, e per lo più si osserva durante un'attività sportiva.

Le lesioni traumatiche della cute non presentano caratteristiche diverse rispetto alle altre sedi.

Digitized by Google

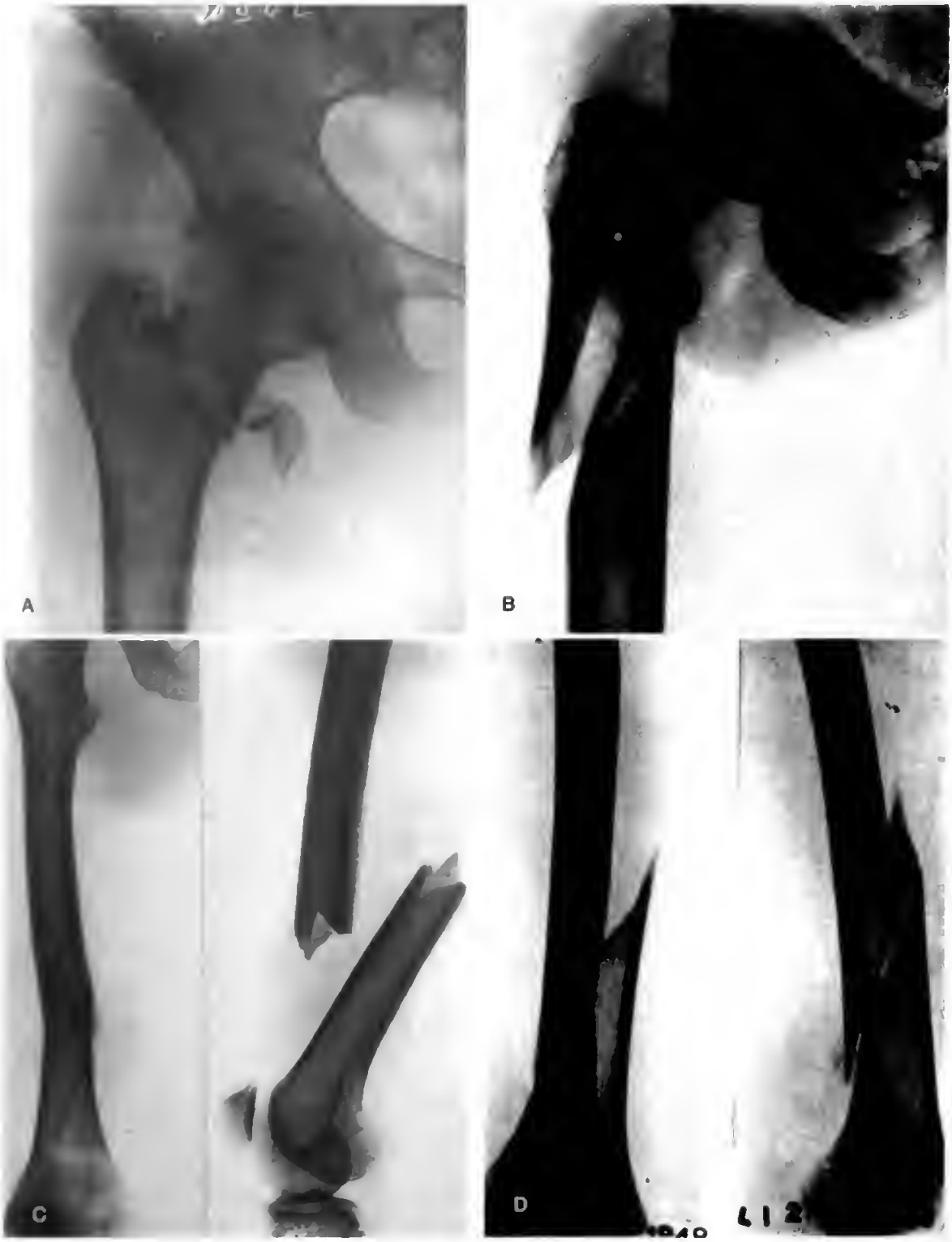


Fig. 7. Esempi di frattura del femore. *A*) Frattura basicervicale del collo femorale con frattura del piccolo trocantere. *B*) Frattura sottotrocanterica del femore. *C*) Frattura della diafisi femorale. *D*) Frattura spiroide della diafisi femorale.

Digitized by Google

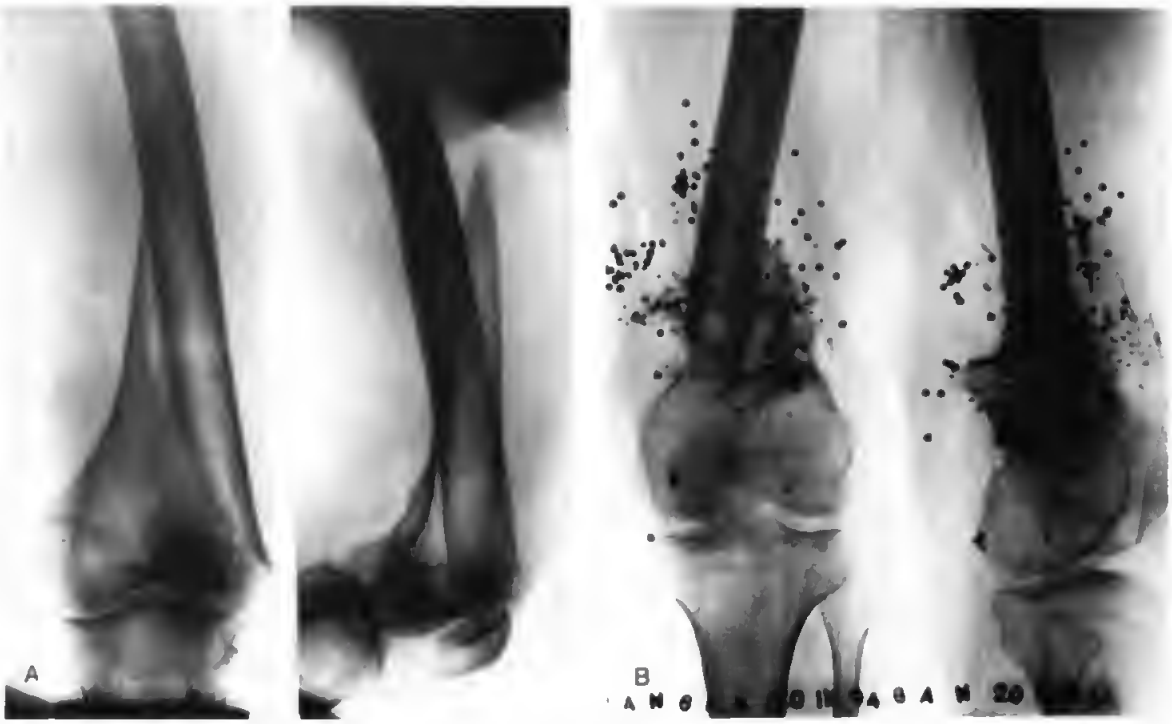


Fig. 8. Altri esempi di frattura del femore. *A*) Frattura sopracondiloidea. *B*) Frattura sopracondiloidea esposta da ferita d'arma da fuoco.

Le *lesioni dell'arteria femorale*, nelle fratture diafisarie per traumi violenti, sono relativamente frequenti nella pratica civile, ma ricorrono soprattutto nelle gravi ferite da arma da fuoco. Particolarmente seria, per il pericolo di un'ischemia con successiva gangrena, è la rottura dell'arteria femorale al triangolo di Scarpa e al suo terzo medio. Può osservarsi contemporaneamente la lesione del tronco venoso corrispondente. Le lesioni traumatiche isolate delle vene difficilmente danno luogo a gravi deficit circolatori (v. ARTERIE, *traumi*).

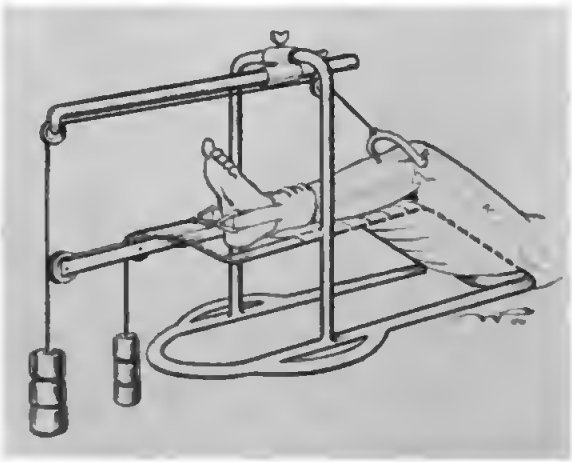


Fig. 9. Schema di trazione transcheletrica pertibiale su telaio di Braun.

Nelle lesioni dei nervi periferici si distinguono le lesioni *primitive* per ferite da taglio o da punta o, molto più frequentemente, per ferite da arma da fuoco, e le lesioni da compressione *secondarie* a fratture o ai loro esiti. Poichè nella quasi totalità interessano esclusivamente il nervo sciatico comune, e ancora più frequentemente lo sciatico popliteo esterno, le loro manifestazioni cliniche e loro complicanze non interessano la regione della c. ma la gamba e il piede.

Fratture

Le fratture (v.) della diafisi femorale sono comprese tra il piccolo trocantere e i condili femorali. Occupano il 6° posto come frequenza tra le fratture dello scheletro; il 2° posto nelle fratture di guerra. Si osservano tanto nell'infanzia quanto negli adulti. Anche i neonati vanno soggetti, per manovre esercitate durante il parto, a fratture della diafisi, per lo più oblique tra il terzo medio e il terzo superiore (fig. 6). La maggior frequenza di queste fratture si osserva comunque tra il 20° e il 40° anno di età, cioè nel periodo della massima attività lavorativa e sportiva dell'individuo, con netta prevalenza dei maschi sulle femmine (3 : 1). L'etiologia di queste fratture si può riportare a tre meccanismi: 1) da causa diretta; 2) da causa indiretta; 3) da contrazione muscolare. Le più frequenti sono quelle da causa indiretta, che avvengono per lo più coi meccanismi della trazione (neonati), della torsione o della flessione; spesso questi due ultimi meccanismi sono combinati. Rare le fratture per contrazione muscolare o da cause patologiche.

1. *Anatomia patologica.* – La frattura può essere: completa, incompleta, a legno verde, unica, multipla, a più frammenti, comminuta, a direzione trasversale, obliqua o spiroide (fig. 7).

Digitized by Google

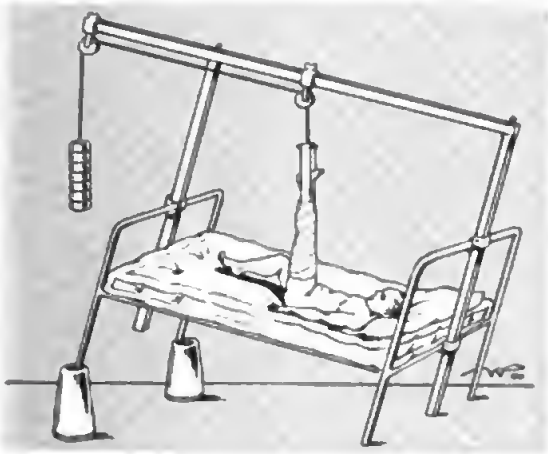


Fig. 10. Schema di trazione delle fratture del femore nei neonati e nei lattanti.

Le fratture oblique avvengono per lo più nell'età adulta; nei fanciulli prevalgono le fratture trasversali. Lo spostamento dei frammenti può mancare nelle fratture trasverse con ingranamento; quando esiste è in rapporto all'entità del trauma, al tipo o sede della frattura o alle manovre cui possono essere sottoposti questi traumatizzati. Nelle fratture del terzo superiore e del terzo medio il frammento prossimale si porta in flessione, abduzione e rotazione esterna per azione del muscolo psoas-iliaco e di quelli pelvitrocanterici, accavallandosi sul frammento distale trazionato all'interno dagli adduttori e in alto dagli ischiocrurali. Nelle fratture del terzo inferiore il frammento superiore si adduce mentre quello inferiore si abduce iperestendendosi ed extrarotandosi.

2. *Sintomatologia.* – Come in ogni frattura il dolore è improvviso, spesso con la percezione da parte del malato di un rumore di scroscio al momento del trauma. Impotenza funzionale assoluta. Tumefazione della c. ed ecchimosi più o meno tardiva. La c. si presenta deformata in maggiore o minor grado a seconda dello spostamento dei frammenti. Si ha motilità abnorme e accorciamento dell'arto più o meno notevole a seconda dell'accavallamento dei frammenti. La crepitazione interframmentaria e la motilità abnorme in sede di frattura sono sufficienti per porre la diagnosi. Nei giorni seguenti al trauma possono comparire transitoriamente aumento termico, e subittero.

3. *Complicanze.* – L'esposizione di queste fratture non è frequente dato l'abbondante tessuto muscolare che ricopre la diafisi femorale; pure piuttosto rare sono le compromissioni dei vasi e dei nervi. È invece frequente l'interposizione muscolare, specialmente nelle fratture trasverse con spostamento dei frammenti, ed è sempre causa di pseudartrosi. Spesso si osserva un idrartro del ginocchio che, associato alle aderenze dei muscoli circostanti alla frattura, contribuisce in modo rilevante a quella rigidità del ginocchio che così spesso funesta i postumi di queste fratture.

4. *Terapia.* – Nelle fratture senza spostamento si attua l'immobilizzazione in apparecchio gessato pelvipodalico (fig. 12) per 45-60 giorni. Nelle fratture recenti con sposta-

Fig. 11. Frattura diafisaria trasversale del femore al terzo medio. *A sinistra*: trattamento con trazione transcheletrica pertibiale. *Al centro*: radiogramma a 50 giorni dall'intervento di osteosintesi con chiodo triflangiato di Küntscher, eseguita a cielo coperto per via trocanterica previo alesaggio con frese del canale midollare; si noti la perfetta congruenza del chiodo con la corticale diafisaria. *A destra*: a 10 mesi dall'intervento, radiogramma, eseguito dopo asportazione del mezzo di sintesi, che dimostra la consolidazione della frattura con formazione di un abbondante callo periostale ed endostale.

Digitized by Google

mento si ricorre alla trazione transcheletrica sopracondiloidea o pertibiale (fig. 9) e, ridotta poi la frattura mediante riduzione manuale in apposito letto ortopedico, si applica apparecchio gessato sotto controllo radiografico. Talvolta, per vincere spostamenti residui e per assicurare una contenzione più stabile, si può applicare un *pressore di Delitala*. Filo e pressore verranno sfilati dopo 15-20 giorni, dopo di che si consentirà il carico. Si rimuoverà l'apparecchio gessato dopo 2 mesi per sostituirlo, per un uguale periodo, con un apparecchio d'anca sino al ginocchio, iniziando subito la fisioterapia di quest'ultimo.

Nel bambino e nel lattante, se non riesce la correzione immediata, si applica una trazione ad arto sospeso verticalmente (fig. 10). La trazione transcheletrica del fanciullo e dell'adulto deve essere eseguita in flessione dell'anca e del ginocchio su apparecchio di Zuppinger.

Nelle forme irriducibili e in quelle invecchiate si deve ricorrere all'osteosintesi metallica con placche o, come si preferisce oggi, al chiodo endomidollare di Küntscher (fig. 11), previo alesaggio del canale midollare con opportune frese.

Le pseudartrosi, i calli deformi di frattura devono essere di necessità trattati chirurgicamente.

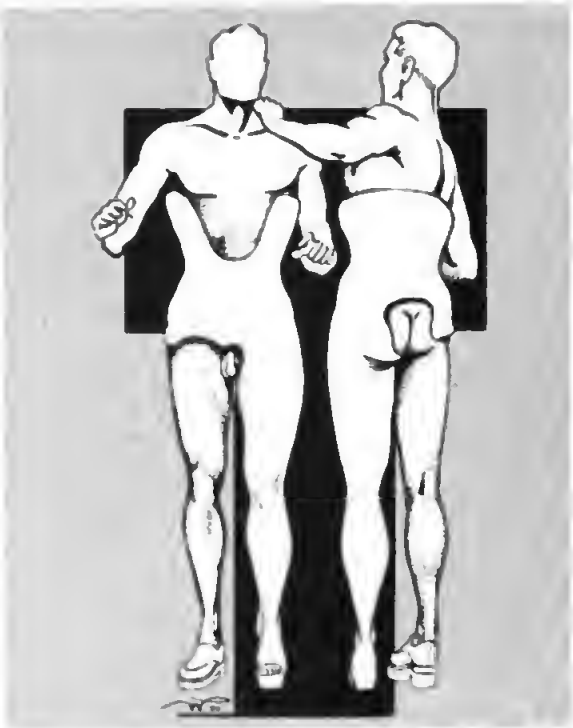


Fig. 12. Schema di apparecchio gessato per immobilizzazione di fratture femorali.

Processi infiammatori

Osteomielite acuta

Di solito si differenzia in tre gruppi: osteomielite dei neonati e lattanti; osteomielite dell'infanzia e dell'adolescenza; osteomielite degli adulti. La maggiore incidenza si osserva nel 2° gruppo (78%); la maggior frequenza su 1000 casi si è osservata all'età di 12 anni. I maschi sono colpiti più frequentemente delle femmine (rapporto di 3 : 1).

L'osteomielite ematogena acuta è di solito monostotica e si localizza molto frequentemente al femore. Per spiegare la localizzazione così frequente alla regione del terzo inferiore della diafisi femorale (fig. 13) si è invocato il rallentamento della corrente sanguigna che si verifica in questa zona per la notevole ricchezza dei vasi capillari e per il loro maggior calibro. Per quanto riguarda il quadro anatomopatologico è sufficiente ricordare che all'iperemia iniziale con infiltrazione leucocitaria segue la flogosi la quale si estende a tutto il midollo e verso la cartilagine articolare, che però offre una notevole barriera di difesa. Dal midollo l'infezione si diffonde facilmente verso le lamelle ossee e fino al periostio, con necrosi del tessuto osseo fino a formare il sequestro. Attorno al focolaio suppurativo si attiva contemporaneamente una neoproduzione endostale e periostale che costituisce la cosiddetta « cassa da morto » (fig. 13, *B*), con perforazioni varie: le « cloache ». Se invece l'attività distruttiva prevale su quella proliferativa, si può provocare una frattura patologica. L'evoluzione del sequestro condiziona tutto il decorso dell'osteomielite. Le frequenti complicazioni sono la propagazione del processo infettivo alle articolazioni vicine.

La *sintomatologia* clinica e radiologica non differisce sostanzialmente da quella di altre sedi.

Osteomielite cronica

Accanto alle forme inizialmente croniche, per un'infezione piogena attenuata, e piuttosto rare, sono più frequenti quelle che conseguono ad una forma acuta non guarita.

Tra le forme croniche vanno considerate quelle secondarie postraumatiche, tanto frequenti in guerra ma non rare neppure nella pratica civile per infortuni sul lavoro e ancor più per incidenti della strada; meno frequenti i sequestri. La *cura* è chirurgica: ampia apertura del focolaio, asportazione accurata dei sequestri e di tutto il tessuto di granulazione, *curettage* generoso dei tragitti fistolosi.

Una varietà particolare da ricordare è l'*ascesso osseo centrale di Brodie* (v. OSTEOMIELITI) che si localizza di preferenza all'estremo inferiore del femore: di grandezza variabile, si presenta come una circoscritta chiazza di osteolisi chiara con una parete di osso eburneo, contenente pus, piccoli sequestri e granulazioni. Il dolore osteocopo, spesso notturno, ha una sintomatologia attenuata con saltuarie febbricole. Si è osservata nei fanciulli e nei giovani, a sede metafisaria (fig. 14). Altre varietà sono: la *forma sclerosante di Garrè* (fig. 14), che può obliterare il canale midollare, con dolori osteocopi frequentemente notturni, non sequestri, spesso note di flogosi perifocale; l'*osteoperiostite albuminosa di Ollier*, che colpisce prevalentemente i bambini e gli adolescenti ed è causata dai comuni cocchi (di solito lo stafilococco aureo) a virulenza attenuata. Consiste in una tumefazione molle e fluttuante che si riscontra nella regione iuxtaepifisaria, contenente un liquido viscoso di colore torbido. La diagnosi si raggiunge spesso con le punture esplorative.

La *cura* di tutte queste forme è chirurgica.

Osteopatie sistemiche

Sono osteopatie ad etiologia incerta o ignota. Ne distinguiamo con Casuccio due tipi: le *atrofizzanti* e le *ipertrofizzanti*. Nelle *prime* l'osso è poco calcificato per deficiente formazione o per aumentato riassorbimento; nelle *seconde* l'osso è troppo calcificato per eccessiva apposizione ossea o perchè il riassorbimento è molto ridotto. Tra le prime ricordiamo: 1) l'*osteopsatirosi* o *fragilità ossea*, un'affezione ereditaria con fratture multiple e con deformità

Digitized by Google

Fig. 13. *A*) Osteomielite acuta localizzata al 3° inferiore della diafisi femorale di un soggetto adulto. Si noti come, per la flogosi, la corticale medialmente sia stata erosa da fenomeni di osteolisi osteoclastica mentre, nella zona esterna, l'apposizione periostale reattiva abbia determinato un doppio contorno corticale. La struttura trabecolare della regione metadiafisaria appare alterata per la presenza di osteolisi diffusa e irregolare con numerosi piccoli sequestri che si riscontrano anche nelle parti molli ove seguono le vie di deflusso delle fistole. Cavità con orletto sclerotico e piccoli sequestri sono visibili più in alto nella diafisi. *B*) Osteomielite cronica della diafisi femorale in un soggetto giovane. L'ampio sequestro diafisario è avvolto dalla neoproduzione ossea periostale che ha costituito la cosiddetta «cassa da morto»; tra diafisi sequestrata e guscio periosteo si nota una zona radiotrasparente che corrisponde ad uno strato di essudato purulento e di tessuto di granulazione.

più o meno pronunciate in relazione alla sede, gravità, numero delle fratture (fig. 15); 2) l'*osteodisplasia fibrosa*: rientrano in questo quadro di fibrosi del midollo la *malattia di Jaffè-Lichtenstein*, la *sindrome di Albright*, l'*osteite deformante di Paget* e altre.

La *malattia di Jaffè-Lichtenstein* è una lesione sistemica contraddistinta da un'intensa formazione connettivale in trasformazione fibrosa, che si sostituisce all'osso, che va incontro ad un riassorbimento lacunare, per cui assume un aspetto policistico (fig. 16). Il periostio è sempre integro.

La sintomatologia si esprime in questa triade: dolore, facilità di fratture patologiche, incurvamenti con ingrossamenti e deformità scheletriche.

Il femore risulta l'osso colpito con maggior frequenza nelle forme monostotiche.

L'assenza di un'ipercalcemia e di un'iposforemia è sufficiente a differenziarla nettamente dall'osteosi paratiroidea di Recklinghausen.

L'affezione s'inizia per lo più in età infantile, però non risparmia la pubertà e l'età adulta. Predilige il sesso maschile, al contrario della sindrome di Albright, che colpisce di preferenza il sesso femminile.

La *sindrome di Albright* si presenta con immagini radiologiche pressoché simili a tipo cistico localizzato con tendenza unilaterale, che può interessare intere ossa o parti di esse sempre localizzate e delimitate da osso indenne, a differenza della malattia di Recklinghausen, nella quale sono diffuse a tutto lo scheletro.

Altra osteopatia ad etiopatogenesi ancora sconosciuta è l'*osteite deformante* (v.) *di Paget* che colpisce indifferentemente sia i maschi sia le femmine; è malattia tipica dell'età adulta avanzata, ad evoluzione lentamente progressiva con soste spontanee e contraddistinta da pro-

Digitized by Google

Fig. 14. *A*) Aspetto radiologico dell'osteomielite sclerosante di Garré. *B*) Osteomielite cronica addensante circoscritta corticale. *C*) Tipico aspetto radiologico dell'ascesso osseo centrale di Brodie diafisario.

Fig. 15. Osteopsatirosi o fragilità ossea ereditaria di Lobstein. Si notino le deformità a carico degli arti dovute a fratture spontanee determinate dalla particolare fragilità dello scheletro; *a destra* il quadro radiografico mette in evidenza, accanto alle deformità e agli incurvamenti diafisari, soprattutto evidenti a carico dei femori, l'estremo assottigliamento delle corticali e la rarefazione della trama spongiosa che determina il caratteristico aspetto vitreo dello scheletro.

Digitized by Google

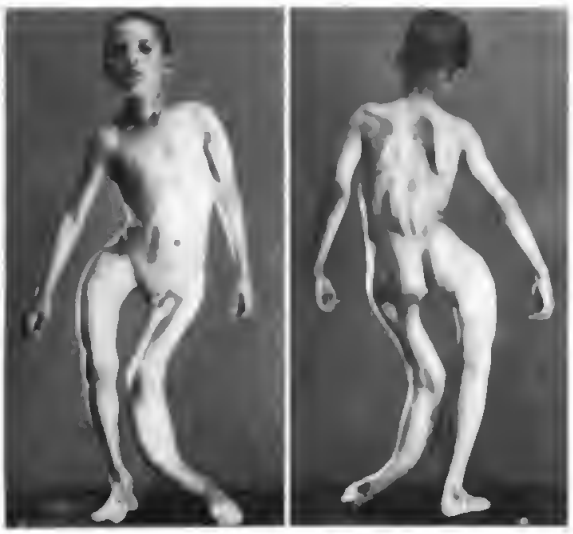


Fig. 16. Malattia di Jaffé-Lichtenstein: si notino l'incurvamento, l'ingrossamento e la deformità scheletrici. *A destra:* quadro radiografico.

fondo sovvertimento della struttura delle ossa. Il femore, assieme a tibia, bacino e colonna lombare, è una delle localizzazioni più frequenti. Il dolore, spesso ad accentuazione notturna, è per lo più non intenso. Nel sangue non esistono alterazioni del calcio e del fosforo; costante è l'aumento della fosfatasi alcalina. La localizzazione può essere mono- o poliostotica, colpendo con predilezione le ossa sottoposte al maggior carico, e può estendersi a tutto lo scheletro. Le ossa interessate dal processo si presentano ingrossate e incurvate, con diffuso riassorbimento lacunare (fig. 17). Microscopicamente l'osso pagetico presenta il quadro tipico, inconfondibile, dell'osso « a mosaico ». Le alterazioni radiologiche sono altrettanto caratteristiche; presentano un profondo e diffuso alternarsi di zone addensate e di zone trasparenti, così da dare all'osso un aspetto ovattato. Tipiche le deformità « a sciabola » del femore. L'evoluzione della malattia è cronica e progressiva; concede però una lunga sopravvivenza. La degenerazione sarcomatosa non è frequente (2-10%). La terapia ci è completamente sconosciuta: si può agire solo sul dolore nel periodo accessionale con roentgenterapia, testosterone, Vit. C, etc. Risultati contrastanti si sono avuti con la somministrazione di calcitonina.

Tra le *forme ipertrofizzanti* vanno ricordate l'*osteopecilia*, l'*osteosi eburnizzante monomelico di Putti* o meloreostosi, l'*osteopetrosi a morbo di Albers-Schoenberg*, forme ad etiopatologia completamente oscura che insorgono nell'età infantile con scarsa sintomatologia.

In tutte queste forme ipertrofizzanti il quadro osseo rimane immodificato per tutta la vita. Esse sono dovute ad un'iperossificazione in conseguenza di un rallentamento del processo di riassorbimento osseo mentre rimane intatto il processo di apposizione.

Caratteristiche alterazioni a carico del femore si osservano nel *morbo di Gaucher*. Le metafisi distali dei femori presentano un aspetto radiografico che è considerato uno dei segni patognomonici.

La corticale è assottigliata, erosa ed espansa e il contorno dell'osso assume un tipico aspetto « a bottiglia » o « a fiasco ». Nel contesto della metafisi la spongiosa appare come tarlata, sotto forma di un reticolo grossolano

Fig. 17. Aspetto radiologico dell'osteite deformante di Paget: si noti l'alternarsi di zone addensate e di zone trasparenti. Deformità a sciabola del femore.

Digitized by Google

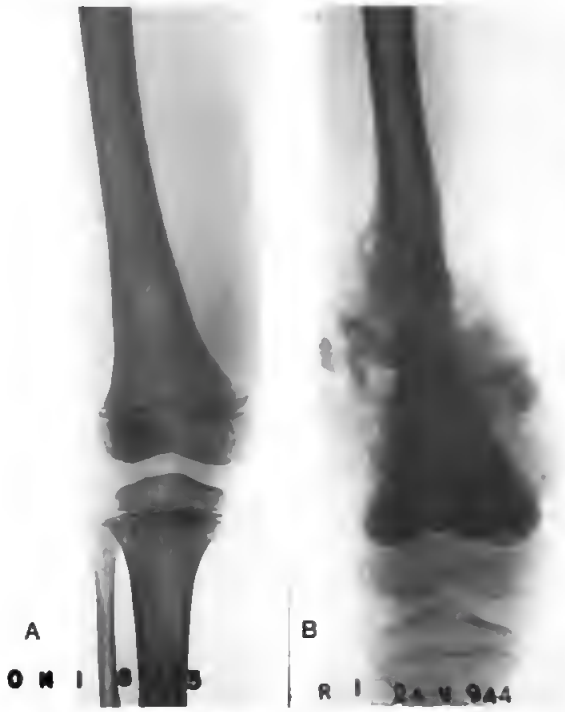


Fig. 18. *A)* Osteoma osteoide. Si noti la presenza del *nidus* di rarefazione in sede intracorticale. *B)* Osteosarcoma osteogenetico addensante « a sole radiante ».

per ispessimento delle trabecole ossee residue. Il canale midollare appare allargato e la sottile corticale è difficilmente distinguibile dalla spongiosa.

Tumori

Tutti i tessuti che partecipano alla costituzione del tessuto osseo possono dare origine a tumori. Dei vari e numerosi *tumori dello scheletro* ci limiteremo ad illustrare quelli che prediligono la localizzazione al femore.

L'*osteoma osteoide* è frequentemente localizzato nella diafisi del femore. È un tumore benigno, originato dal tessuto osseo e che si presenta con dolori sordi specialmente nelle ore notturne. Il quadro radiografico caratteristico è la presenza di una rarefazione (*nidus*) rotondeggiante intracorticale o iuxtacorticale e nel centro di essa piccole ombre calcificate più dense circondate da una zona periferica osteosclerotica (fig. 18, *A*). All'esame microscopico del tessuto osseo, l'orletto periferico risulta eburneizzato, il *nidus* è costituito da trabecole osteoidi. Ha un accrescimento estremamente lento e la semplice asportazione chirurgica del *nidus* porta a stabile e sicura guarigione.

Anche l'*osteoblatoma*, che predilige i soggetti maschili nel periodo di accrescimento, si localizza con forte prevalenza al femore. Il dolore quasi sempre presente è dapprima modesto e saltuario, ma con il passare degli anni si fa più intenso e insistente. Anche l'osteoblastoma è costituito da connettivo giovane, ricco di cellule con numerose trabecole osteoidi che costituiscono tutta la massa neoformata contenente tipiche cellule giganti di tipo osteoclastico. Nelle trabecole si osserva disordinata deposizione di granuli calcarei. Il quadro radiologico si presenta diverso a seconda del periodo di sviluppo. Nelle prime fasi notiamo un'area di ipertrasparenza sempre ben delimitata.

Non mancano fenomeni di reazione periostale. Successivamente si delimitano aree cistiche contornate da osteosclerosi spesso ricche di sali calcarei. Solo l'esame istologico può dirimere ogni dubbio diagnostico.

La *terapia* è chirurgica con svuotamento del focolaio neoplastico; in caso di estese dimensioni, per cui la semplice asportazione della neoplasia non sia possibile, è indicata la resezione del segmento osseo interessato da sostituire con un trapianto osseo.

Il tumore maligno derivato dalle cellule osteoblastiche è rappresentato dall'*asteosarcoma*, che può osservarsi in qualsiasi segmento osseo ma predilige il femore, localizzandosi in ordine di frequenza nella metafisi inferiore e nella diafisi. Colpisce di preferenza i giovani nel 2° e 3° decennio di vita, ma può riscontrarsi in tutte le età. Il dolore, accompagnato da tumefazione, è sintomo pressochè costante, insieme all'ipertermia regionale e al reticolo venoso.

Se ne distinguono diversi tipi: l'*asteosarcoma asteolitico* o *a scoppia di granata* e quello *osteogenetico addensante* o *a sole radiante* (fig. 18, *B*): i diversi termini qualificano i differenti quadri radiografici.

L'osteosarcoma è il tumore più frequente e più maligno dello scheletro. Anche la diagnosi precoce non è spesso in grado di prolungare la vita del paziente. Solo il 10% sopravvive oltre i 5 anni e la massima parte di questi è affetta dalla forma addensante che è la meno grave. La *terapia* non può essere che generosamente demolitrice: soprattutto è consigliabile la disarticolazione; la roentgenterapia non dà affidamento di risolvere efficacemente il processo; la si può consigliare dopo l'amputazione; l'*exitus* di solito sopravviene per metastasi polmonari. Attualmente con la *chemioterapia* e con l'*immunoterapia* (« transfer-factor » [v.; v. anche: TUMORI]) si sono potuti ottenere risultati più soddisfacenti limitando o ritardando la comparsa delle metastasi.

Tra i tumori benigni che *si originano dal tessuto cartilagineo* vanno annoverati le esostosi osteocartilaginee, gli encondromi e il condroblastoma.

Le *esostosi* si riscontrano presso la cartilagine di accrescimento fertile particolarmente nella metafisi inferiore del femore (fig. 19, *A*). Sono costituite da uno strato di osso rivestito da un guscio cartilagineo impiantato sulla spongiosa metafisaria. Colpiscono prevalentemente individui giovani dai 5 ai 20 anni con accentuata predilezione per il periodo della pubertà, senza particolare preferenza di sesso. L'immagine radiografica caratteristica è rappresentata da formazioni di opacità ossea, di forma e configurazione varie, che oltrepassano i normali confini dell'osso colpito con impianto a base larga o stretta. Talora si mettono in evidenza deposizioni più o meno massive di sali calcarei in seno alla cuffia cartilaginea; se il deposito è cospicuo si può sospettare una degenerazione maligna.

L'*encondroma* è prevalentemente costituito da cartilagine ialina, solitamente matura. Le sue sedi predilette sono le metafisi e le diafisi delle piccole ossa tubolari, ma può svilupparsi anche nelle regioni metafisarie delle ossa lunghe, in particolar modo in quella inferiore del femore.

Il *condroblastoma* è un tumore benigno che deriva dal connettivo condroformativo. È caratteristico il suo presentarsi a cavallo della cartilagine di accrescimento. Colpisce i giovani dai 10 ai 20 anni, e prevalentemente i maschi, e preferisce, in ordine di frequenza, i capi articolari in vicinanza del ginocchio, quelli dell'omero e l'epifisi prossimale del femore. Radiograficamente si manifesta come una chiazza di rarefazione rotondeggiante od ovalare a bordi netti, a volte addensati, contenenti spesso zone di calcificazione. Clinicamente si limita per lo più

Digitized by Google

ad un dolore sordo, a volte di tipo trafittivo e notturno. La prognosi è buona e la terapia è chirurgica: svuotamento della cavità e riempimento con frustoli di spongiosa ossea.

Il tumore maligno del tessuto condroblastico è il *condrosarcoma*. Le sedi più frequentemente colpite sono l'epifisi e la diafisi femorale prossimale. Colpisce soprattutto individui adulti, dai 20 ai 50 anni. All'esame radiografico si presenta come una formazione irregolarmente mammellonata e calcificata all'esterno e con una zona distruttiva più o meno localizzata all'interno. Carattere radiografico peculiare è l'ombra debolmente visibile a sfondo uniforme sulle parti molli circostanti con rigonfiamento e sollevamento del periostio; frequente l'erosione della corticale. Caratteristiche sono pure la lentezza di evoluzione, la possibilità di ripetute recidive locali e la rarità assoluta di metastasi: se avvengono si localizzano ai polmoni (fig. 19, *B*).

Vanno distinti un *condrosarcoma centrale* dell'osso, probabile degenerazione, secondo alcuni AA., di un encondroma, e uno *periferico*, da interpretare come la trasformazione di un'esostosi. La forma periferica è generalmente ritenuta più maligna di quella centrale. Istologicamente si manifestano una forte atipia cellulare con grande polimorfismo, alterazioni cromatiche, frequenti mostruosità e numerosi elementi polinucleati.

Data la relativa malignità del condrosarcoma e la tendenza ad un'invasività soltanto locale, in parecchi di questi tumori la terapia può anche orientarsi verso la resezione; a seconda della sede, dello sviluppo, degli aspetti clinici e radiologici, in altri casi si ricorrerà all'amputazione. È da proscrivere il metodo chirurgico economico come lo svuotamento semplice, così come si è dimostrata inefficace la roentgenterapia. Dei tumori che provengono dal *tessuto fibroso* ricordiamo quelli di più comune osservazione e cioè il fibroma non osteogenico; il fibrosarcoma; il tumore gigantocellulare; il sarcoma gigantocellulare.

Il *fibroma non osteogenico* è una neoplasia benigna che si localizza alle ossa lunghe in sede diafisaria. Istologicamente è formato da tessuto connettivo compatto, a volte di consistenza lardacea, a volte gelatinosa, costituito da uno stroma di fibre collagene con molti fibrociti, a disposizione fascicolata, spesso vorticosa, senza atipie. Radiologicamente è una neoplasia, come abbiamo detto, a sede quasi sempre diafisaria, in posizione eccentrica intra- o sottocorticale, col maggior asse in corrispondenza di quello dell'osso colpito, ben delimitata da un orlo sclerotico. Spesso è plurilobulato o suddiviso da travate ossee addensate, intrafocali (fig. 20, *A*).

La relativa alta percentuale di recidive consiglia l'aspor-

Fig. 19. *A*) Esostosi osteocartilaginea metafisaria del femore. Tipica la sede d'impianto nelle vicinanze della cartilagine di accrescimento fertile e la forma peduncolata orientata secondo il decorso dei muscoli contigui; il rigonfiamento claviforme all'apice presenta alcune irregolarità del contorno e della radiotrasparenza per la presenza di un cappuccio cartilagineo di forma e spessore irregolare. *B*) Condrosarcoma della metafisi inferiore del femore. Si noti la mancanza di una netta delimitazione del processo neoplastico che si presenta come una zona irregolarmente chiazzata di calcificazioni con zone lacunari irregolari, lo scarso interessamento del canale midollare, la erosione della corticale, la reazione periostea iperplastica uniformemente ma non abbondantemente osteogenetica.

Digitized by Google

Fig. 20. *A)* Fibroma non osteogenico. Si noti come il tumore è lobulato per la presenza di travate ossee addensate. *B)* Sarcoma gigantocellulare. *C)* Tumore di Ewing.

tazione accurata e, quando possibile, la resezione tangenziale.

Il *fibrosarcoma*, relativamente raro, è tipico tumore maligno proveniente dai fibrociti e se ne distinguono uno *endostale*, che si origina dal fibroblastoma nell'interno dei canali di Havers, e uno *periastale* proveniente da elementi periostali. Va separato un terzo tipo, quello *paraostale* che, come dice il termine, proviene dalle fasce e dalle guaine vascolonervose e secondariamente invade l'osso. Colpisce prevalentemente gli adulti, in particolare nel 3°-4° decennio di vita, pur potendosi riscontrare a tutte le età. La localizzazione più frequente è alla metafisi inferiore del femore e al terzo inferiore della diafisi femorale. Istologicamente si riscontra uno stroma formato da grossi fasci fibrosi irregolari che racchiudono un gran numero di cellule fibrocitarie polimorfe e atipiche, spesso raccolte in vortice attorno ad un lume vasale. La diversa malignità di questa neoplasia è in diretto rapporto con l'anaplasia delle cellule, che talora assumono aspetti di forte mostruosità, e con la diminuzione delle fibre. Il diverso comportamento tra cellule e stroma divide i fibrosarcomi in tre tipi: il fibroso, il fibrocellulare e il cellulare; la malignità è crescente.

La sintomatologia è quella comune alle neoplasie: dolore, tumefazione di consistenza duroelastica e che a volte può raggiungere dimensioni notevoli in relazione alla limitata malignità della neoplasia. La prognosi va sempre riservata nelle forme a bassa malignità sottoposte precocemente ad intervento radicale di amputazione; il decorso può essere favorevole con sopravvivenza di 15 e più anni. Frequenti e ripetute le recidive, e solo dopo il ripetersi di queste si possono osservare *metastasi polmonari*. La prognosi nelle forme ad alta malignità è per lo più infausta.

La terapia è chirurgica: nei casi iniziali e circoscritti ci si può limitare all'asportazione di tutto il tessuto neoplastico sostituendolo eventualmente con frammenti ossei; nei casi più avanzati possono essere indicate la resezione, l'amputazione o la disarticolazione, a seconda della sede.

Il *tumore a cellule giganti* è elettivo delle epifisi del femore e della tibia in prossimità del ginocchio, ma ne sono stati descritti anche casi diafisari.

L'equivalente maligno del tumore gigantocellulare è il *sarcoma a cellule giganti* che, almeno nella nostra casistica, ha colpito più frequentemente il femore (fig. 20, *B*). Il secondo e il terzo decennio sono i più colpiti. Radiograficamente le caratteristiche del sarcoma gigantocellulare si vanno tanto più allontanando dalle caratteristiche del tumore benigno quanto più cresce la malignità clinica ed istologica di questo tumore. Si può quindi, da una iniziale interruzione dei normali contorni dell'osso, giungere sino alla scomparsa parziale o totale di ogni struttura ossea nella sede della lesione. All'esame macroscopico comunemente si rinviene il tessuto osseo sostituito da una sostanza molle, encefaloide, grigiastra o grigio-rossastra. Istologicamente si osservano, in confronto alla forma benigna, cellule giganti più piccole con protoplasma meno abbondante e nuclei meno numerosi. Il corredo cromatinico e la forma dei nuclei sono più irregolari, mentre lo stroma già a piccolo ingrandimento mostra segni indubbi di anarchia e di atipia a volte assai spiccate.

Fra i *tumori del tessuto reticolaendoteliale* ci limiteremo ad illustrare i due tumori maligni che si possono localizzare al femore e cioè il *reticolosarcoma*, che deriva dalla cellula istiocitaria e un tempo veniva chiamato « sarcoma rotondocellulare », e il *tumore di Ewing*, che proviene dagli elementi avventiziali dei vasi del midollo osseo.

Digitized by Google

Il *reticolosarcoma* è solitamente metadiafisario nelle ossa lunghe, specialmente nel femore (fig. 21); si riscontrano rare eccezioni a questa regola. È tumore dell'individuo adulto con punte massime nel 5° decennio di età. I maschi stanno nel rapporto 3 : 1 rispetto alle femmine. All'esame radiografico si presenta come una perdita di sostanza ossea che interessa sempre la corticale, senza alcun segno di reazione perifocale. All'esame istologico si osserva un tessuto più o meno fittamente cellulare privo, nella maggioranza dei casi, di struttura di sostegno vascoloconnettivale e di qualsiasi sostanza intercellulare. I protoplasmi hanno prolungamenti che si intrecciano fra loro a formare un sincizio. L'impregnazione argentica mette in evidenza un fitto reticolo di fibrille di reticolina in stretto rapporto con le cellule.

Il *tumore di Ewing* (fig. 20, *C*) è una neoplasia ossea a quadro clinico e radiologico dei più tipici. La localizzazione è propria delle ossa lunghe, in posizione diafisaria. Il femore e la tibia sono le ossa di gran lunga più colpite. È tumore della prima e della seconda infanzia: raro oltre i 20 anni. Netta prevalenza nei maschi. Il quadro radiografico, nelle primissime fasi, oltre che minimo può essere estremamente atipico. In breve tempo però la comparsa della caratteristica reazione periostale «a bulbo di cipolla» orienta decisamente alla diagnosi. Un'altra caratteristica radiografica della neoplasia, che la differenzia particolarmente dall'osteomielite, è quella di mostrare delle interruzioni nell'apposizione periostale. È notoriamente radiosensibile ma non radiocurabile, poiché la sua drammatica e tumultuosa evoluzione conduce, in media entro 2 anni, il paziente alla morte. A volte è stato ritenuto responsabile il peritelio, a volte l'endotelio. Il quadro istologico è caratterizzato da una fitta proliferazione cellulare, quasi una coltura pura di nuclei. I protoplasmi sono scarsi e poco colorabili, provvisti di prolungamenti che costituiscono un fitto intreccio sinciziale. L'impregnazione argentica assicura l'assenza di fibrille di reticolina.

I *tumori ossei metastatici* di origine epiteliale colpiscono per lo più gli anziani e i vecchi e sono anche più frequenti delle neoplasie primitive.

Vi sono tumori metastatici che prediligono con la massima frequenza il tessuto osseo e sono quelli che s'originano, nell'ordine di frequenza, dalla prostata, dalla mammella, dal surrene, dal testicolo, dall'ovaio.

Tumori muscolari: i tumori della muscolatura striata insorgono di rado e possono svilupparsi dall'impalcatura stromale e cioè dal connettivo o dai vasi oppure dagli stessi elementi muscolari. Nella c. non sono particolarmente frequenti. Si sono riscontrati *mixomi* e *lipomi* nel contesto del connettivo intermuscolare e più frequentemente degli *angiomi*: si tratta di neoplasie talora capsulate, più spesso vegetanti negli interstizi fra le fibre, generalmente benigne ma con tendenza alla recidiva locale dopo l'asportazione chirurgica; sono sensibili all'irradiazione.

Dagli elementi muscolari possono derivare i *rabdomiomi* o *rabdomiosarcomi*, che hanno per lo più andamento maligno: prediligono l'età giovanile, crescono più o meno rapidamente con l'aspetto di nodosità più o meno circoscritte che recidivano frequentemente e che, seppur tardivamente, danno metastasi principalmente polmonari. Fra i tumori maligni che possono interessare i muscoli della c. ricordiamo il *fibrosarcoma* e il *liposarcoma*.

Tumori dei nervi: a carico dello sciatico è possibile osservare lo sviluppo di un *neurinoma*, che si ritiene derivi dalla proliferazione di cellule di Schwann sdifferenziate (schwannoma o anche neurilemmoma). Il neurinoma si presenta, di solito nei giovani, sotto forma di noduli

Fig. 21. Reticolosarcoma della diafisi del femore.

bianco-grigiastri, di consistenza molle lipomatosa, che possono raggiungere voluminose dimensioni (testa di bambino). Sono di solito tumori benigni a lento accrescimento che assumono aspetto plurilobato adattandosi agli interstizi muscolari; in alcuni casi presentano invece accrescimento rapido e infiltrante con tendenza alla recidiva e alle metastasi (*neurinosarcomi* o neurinomi maligni).

Nel *morbo di Recklinghausen* a carico dei nervi si nota la comparsa di numerosi tumori di aspetto fibroso: *neurofibromatosi*.

Questi tumori si presentano spesso sotto forma di noduli multipli a rosario che risiedono superficialmente al nervo o sporgono come tumori sessili o peduncolati, mentre altre volte sono fissati nel contesto del nervo, che appare ispessito e fusato.

Patologia vascolare arteriosa e venosa

1. *Aneurismi*. – Gli aneurismi in questa sede non sono molto frequenti: infatti, la sede di elezione negli arti inferiori è solitamente il cavo popliteo, ove l'arteria è meno protetta dai muscoli e più sottoposta a traumi e stiramenti. La causa più comune degli aneurismi dell'arteria femorale è l'arteriosclerosi, mentre cause meno frequenti sono le arteriti e i traumatismi. Le ferite penetranti da proiettile o da arma da punta o da taglio generalmente danno luogo a fistole arterovenose (v.), ad aneurismi e, più frequentemente, a falsi aneurismi. La *diagnosi* è generalmente facile quando la tumefazione presenta la pato-

Digitized by Google

gnomonica pulsazione espansiva sincrona con il polso. Spesso all'ascoltazione è possibile percepire un breve soffio sistolico.

Nei casi dubbi l'arteriografia conferma la diagnosi.

Trattamento: i principi generali di una corretta tecnica chirurgica sono rappresentati: 1) dall'esposizione e dall'isolamento di un sufficiente tratto di arteria a valle e a monte della dilatazione; 2) dall'escissione dell'aneurisma; 3) dalla ricostruzione della continuità dell'arteria mediante anastomosi terminoterminale con una protesi di materiale sintetico (dacron) o con interposizione di un trapianto vascolare autogeno di vena safena (v. ARTERIE, *traumi*; *chirurgia*).

2. *Fistole arterovenose*. – Nella c. si possono osservare fistole arterovenose traumatiche oppure congenite.

a) *Fistole arterovenose traumatiche*: la loro insorgenza presuppone una ferita penetrante che interessi contemporaneamente arteria e vena. In ca. l'80% dei casi, fra arteria e vena si forma una comunicazione diretta (fistola arterovenosa diretta); negli altri casi fra arteria e vena è interposto un sacco aneurismatico (fistole arterovenose indirette). Il territorio vascolare femoropopliteo deve considerarsi la sede di elezione delle fistole arterovenose traumatiche.

b) *Fistole arteravenose congenite*: rappresentano vizi di formazione embriofetale e vengono considerate come imperfezioni o arresti di sviluppo. Si possono presentare come fistola diretta, forma relativamente rara, o più frequentemente sotto forma più complessa, segmentaria o generalizzata all'intero arto, per cui fra arteria e vena sono interposti numerosi ponti vascolari di tipo emangiomatoso (v. DISPLASIE VASCOLARI).

Sintomatologia: si deve sospettare la presenza di una fistola arterovenosa quando si riscontrano: varicosità venose unilaterali, aumento regionale della temperatura cutanea e della sudorazione, allungamento scheletrico regionale con ipertricosi (nelle forme congenite), insufficienza venosa, che compare bruscamente dopo un trauma, con prolungato collasso da perdita di volume ematico (nelle forme traumatiche). Quando, nella sede ove si sospetta la sua presenza, esista una fistola arterovenosa (in corrispondenza di una ferita penetrante nelle forme traumatiche), si percepiscono un *soffio vascolare continuo* con massimo sistolico, un *fremito vasale* (*thrill*) sistolico-diastolico, che scompaiono con la compressione dell'arteria afferente. V. anche: FISTOLE ARTEROVENOSE; CIRCOLATORIO APPARATO, *semeiotica*.

3. *Malattie obliteranti dell'arteria femorale*. – Le cause più frequenti di obliterazione dell'arteria femorale sono rappresentate dall'*embolia arteriosa* e dalla *trombosi arteriosa acuta* (v. ARTERIE; CIRCOLATORIO APPARATO, *semeiotica*; EMBOLIA; TROMBOSI) e dalle malattie obliteranti, particolarmente l'*arteriosclerosi* (v.) e l'*endoangioite obliterante di Bürger* (v. TROMBOANGIOITE OBLITERANTE).

Chirurgia

1. *Amputazioni del femore*. – Il metodo a lembi è quello preferibile per tutte le amputazioni di c. al terzo medio e soprattutto al terzo superiore. L'amputazione al terzo superiore va eseguita alcuni centimetri al di sotto del gran trocantere. Si usi un'incisione a lembi disuguali (laterali o sagittali) o un'incisione circolare con l'aggiunta di due incisioni longitudinali laterali, previa emostasi preventiva. Nella porzione inferiore della c. si può applicare il metodo di amputazione circolare. Il malato va posto in decubito dorsale con un supporto che sollevi la c. Si pratica l'incisione dei lembi, uno più lungo dell'altro di almeno un diametro di e.; la larghezza dev'essere la stessa. Precisata l'altezza della sezione femorale, si sezionano le masse muscolari a strati affondandosi sino ad incidere il

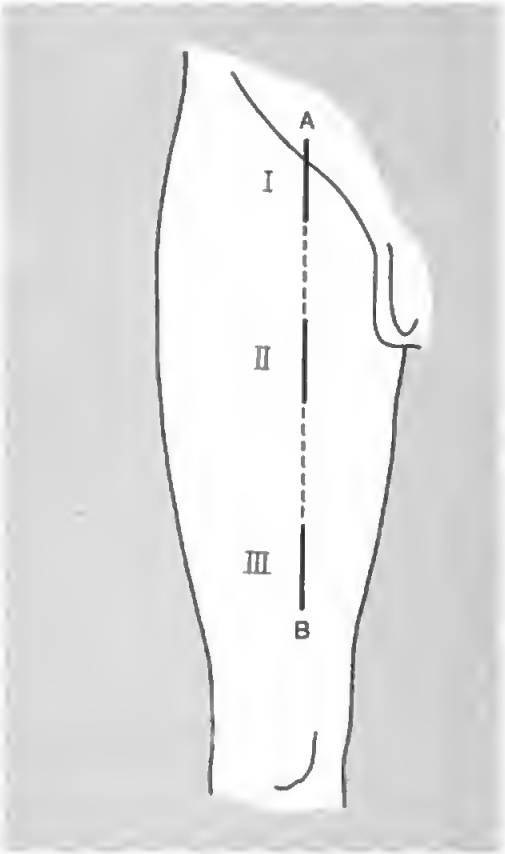


Fig. 22. Linea di proiezione per la ricerca delle arterie femorali comune e superficiale nei vari settori della c. (A-B). La linea di proiezione si ottiene tracciando una direttrice, che, iniziata dal punto di mezzo dell'arcata inguinale, giunge fino alla parte posteriore del condilo interno. I) Linea d'incisione per la legatura alla base del triangolo di Scarpa. II) Linea d'incisione per la legatura all'apice del triangolo di Scarpa. III) Linea d'incisione per la legatura del canale di Hunter. (*Da Doglioni, modificata*).

periostio circolarmente. Si abbia l'avvertenza di retrarre progressivamente le masse muscolari recise in modo che il lembo abbia una sezione obliqua. Si isolano e si legano i vasi femorali arteriosi e venosi. Anestetizzato il nervo sciatico, lo si recide nettamente. Indi, reciso l'osso, si procede alla sutura delle masse muscolari e della cute a strati lasciando in profondità un drenaggio da togliersi dopo un paio di giorni.

Per l'*amputazione al terzo medio* è pure preferibile ricorrere al metodo a due lembi, come il precedente, uguali o disuguali secondo la preferenza del chirurgo. La rimanente condotta dell'operatore è pressoché identica alla precedente.

Per l'*amputazione al terzo inferiore* si preferisce il procedimento circolare ad infibulo con un'incisione obliqua in basso e posteriormente dei piani superficiali, perché il moncone muscolare a sezione conica risulti definitivamente di forma regolare.

2. *Disarticolazione d'anca*. – La demolizione dell'intero arto trova indicazione quasi esclusiva nei tumori maligni primitivi non metastatizzati dell'anca e della c. con invasione delle parti molli. Eccezionalmente per lesioni traumatiche con sfacelo dei tessuti della c. e in caso di processi infiammatori gravissimi.

Tecnica. – Paziente in decubito supino: la regione dell'anca è posta sul bordo del letto operatorio; l'arto è sorretto e mante-

Digitized by Google

nuto in abduzione da un assistente. Non è applicato il laccio emostatico poiché la tecnica adottata prevede l'immediata legatura dei vasi principali.

1° tempo. L'incisione s'inizia al punto medio dell'arcata inguinale e si prolunga distalmente di una decina di centimetri con decorso longitudinale interessando i vari strati sino al piano fasciale; i vasi superficiali sono allacciati ed i linfatici immersi nel tessuto areolare sono asportati specialmente nei casi di neoplasia. Sezionata la fascia cribrosa che costituisce la parte anteriore del triangolo di Scarpa, si cade sul fascio vascolonervoso che è isolato sino al di sotto dell'arcata; previa novocainizzazione viene reciso il nervo femorale e si esegue la legatura dei vasi con doppia legatura.

2° tempo. Al limite inferiore del primo taglio si pratica un'incisione circolare limitatamente ai piani molli: emostasi di tutti i vasi interessati. Si provvede quindi all'isolamento della coxofemorale: a tale scopo sono sezionate le fibre del muscolo ileopsoas e del pettineo, che vengono caricati all'interno. Il sartorio e il retto anteriore sono spostati lateralmente. L'articolazione è così scoperta: si incidono le connessioni capsulolegamentose su tutto il contorno articolare. Movimenti adatti impressi all'arto permettono di lussare in avanti l'epifisi, di tagliare il legamento rotondo, la porzione capsulare posteriormente, le inserzioni trocanteriche del piccolo e medio gluteo e dei piccoli muscoli rotatori. Le inserzioni muscolari che ancora fissano l'arto al bacino vengono sezionate a tutto spessore perimetralmente: sartorio e retto in avanti, tensore della fascia lata e grande gluteo esteriormente, flessori del ginocchio posteriormente, adduttori e gracile medialmente. Asportato l'arto si provvederà a divaricare ampiamente le masse muscolari onde eseguire la legatura dei vasi più importanti (otturatori, vasi satelliti del nervo sciatico): si compie la recisione dei tronchi nervosi il più in alto possibile dopo averli infiltrati di novocaina. Ultimata l'emostasi si procederà alla regolarizzazione delle masse muscolari e al loro affrontamento con punti staccati; la breccia è drenata per i primi giorni. Ricostruzione dei piani superficiali previa escissione di eventuali lembi esuberanti. Il moncone che ne residua risulta così ricoperto da uno spesso strato muscolare e cutaneo il cui principale componente è il grande gluteo. Protesizzazione con protesi di tipo canadese.

V. anche: AMPUTAZIONE E DISARTICOLAZIONE (I, 1576).

3. *Proiezioni sul decorso dell'arteria femorale, suoi rami e vie di accesso.* – L'arteria femorale decorre dall'anello crurale all'anello del 3° adduttore insieme alla vena femorale. Essa va dalla base del triangolo di Scarpa (dalla metà della linea che unisce la spina iliaca anterosuperiore alla sinfisi pubica) al canale di Hunter, 4 dita al di sopra dei tubercoli del 3° adduttore (figg. 21 e 22). Incisi la cute e il sottocutaneo alla faccia anteriore della c., in questa direzione si isolano, legandole con due legature, le vene superficiali che s'incontrano. Si incide la fascia cribrosa facendo attenzione perché subito al di sotto di essa decorre il fascio vascolonervoso. Si riconosce e si libera l'arteria che si trova all'esterno della vena e all'interno del nervo crurale e decorre superficialmente nel canale femorale, sulla faccia anteromediale della c. Più in basso è ricoperta dal muscolo sartorio decorrendo tra il vasto mediale del quadricipite e il lungo adduttore. La vena scendendo in basso tende a spostarsi posteriormente e abbandona, nel canale di Hunter, l'arteria che in questo tratto si trova accollata al femore. Nel decorso del canale femorale si origina la femorale profonda, che termina attraversando il muscolo grande adduttore.

La via di accesso e la via anteromediale della c., all'altezza che risponde alle necessità chirurgiche.

4. *Ricerca del nervo sciatico.* – Lo sciatico, uscito dall'incisura ischiatica, ricoperto dal grande gluteo, decorre sui gemelli, sull'otturatore interno e quadrato crurale assieme all'arteria glutea inferiore. Giunto alla faccia posteriore della c. è dapprima in alto, ricoperto dal capo lungo del bicipite, per portarsi in basso sino al poplite nell'interstizio tra bicipite da un lato e semitendinoso all'interno. Nella losanga poplitea si divide nei suoi due rami terminali. La ricerca del nervo sciatico avviene seguendo la linea che dal punto di mezzo tra la tuberosità ischiatica e il grande trocantere giunge in mezzo al cavo del poplite; seguendo questo tragitto si giunge al nervo: in alto nella natica passando tra le fibre del grande gluteo, facendo attenzione a riconoscere il piccolo sciatico. Alla radice posteriore della c. lo si reperta allontanando all'esterno il capo lungo del bicipite. Nella rimanente parte della c. lo si rinviene nell'interstizio muscolare tra questi due muscoli.

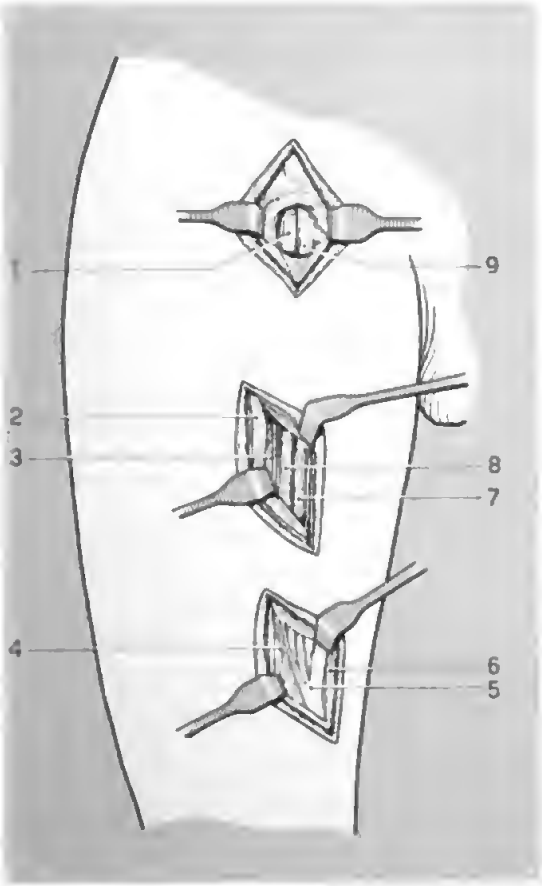


Fig. 23. Scoprimento dell'arteria femorale per la legatura nelle tre sedi tipiche. 1) Arteria femorale comune. 2) Muscolo vasto esterno. 3) Nervo safeno. 4) Muscolo vasto interno. 5) Tendine del muscolo grande adduttore. 6) Muscolo sartorio. 7) Vena femorale. 8) Arteria femorale superficiale. 9) Vena femorale. (*Da Dogliotti, ridisegnata*).

Bibliografia

Agrifoglio M., *Trattato di reumatologia*, 1950, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Agrifoglio E., *Atti Soc. Ital. Troum.*, 1951, **36**, 56.
Albers-Schönberg H., *Arzneimittelforschung*, 1904, **9**, 2.
Albright F., Scoville W., Sulkowitch H., *Endocrinology*, 1938, **22**, 411.
Andreini G., *Ortop. Traum. App. Mot.*, 1955, **27**, 609.
Bohler L., *Tecnica del trattamento delle fratture*, 1955, Vallardi, Milano.
Branciforte S., Franz A., *Chir. Organi Mov.*, 1953, **39**, 355.
Connor C. L., *Amer. J. Cancer.*, 1934, **22**, 41.
Cornell F., *Arch. Ortop.*, 1955, **68**, 411.
Delitala F., De Gennaro R., *Trattato di tecnica ortopedica e traumatologica*, 1950, Vallardi, Milano.
Dnmeniconi S., Sohero L., *Minerva Chir.*, 1955, **10**, 1084.
Donati G. S., Guagliano G., Vittori F., *Minerva Cardioangiol.*, 1967.
Ewing J., *Neoplastic Diseases*, 1928, Saunders, Philadelphia, London.
Fairbairn J. F., Juergens J. L., Spittel J. A., *Peripheral Vascular Diseases*, 1972, Saunders, Toronto.
Goidanich I. F., *Compendio di artopedia e traumatologia*, 1961, Calderini, Bologna.

Digitized by Google

Goidanich I. F., Battaglia L., *Chir. Organi Mov.*, 1960, **48**, 349.
Goidanich I. F., Campanacci M., *Amartomi vascolari e angiodisplasia degli arti*, 1963, Cappelli, Bnlogna.
Goidanich I. F., Ventuti R., *Chir. Organi Mov.*, 1958, **46**, 1.
Grilli A., *Nunt. Radiol.*, 1942, **3**, 10.
Jaffé J. L., *Tumors and Tumorous Conditions of the Bone and Joints*, 1958, Kimpton, London.
Leri A., Joanny U., *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1922, **38**, 1141.
Lichtenstein L., *Bone Tumors*, 1959, Mosby, St. Louis.
Lichtenstein L., *Arch. Surg.*, 1938, **36**, 847.
Lojacono F., *Minerva Ortop.*, 1953, **4**, 73.
Makai E., *München. Med. Wschr.*, 1942, **89**, 220.
Marino-Zuco C., *Ortopedia e traumatologia*, 1959, Universo, Roma.
Montina S., *Chir. Organi Mov.*, 1960, **48**, 32.
Morisi M., *Chir. Organi Mov.*, 1954, **40**, 267.
Mouchet A., *Rev. Orthop.*, 1928, **15**, 117.
Nove Josserand G., *Tumeurs malignes des os*, 1927, Doin, Paris.
Nigrisoli P., *Arch. Putti*, 1957, **8**, 267.
Ollier L., *Bull. Sac. Chir. Lyon*, 1899, **3**, 23.
Ombredanne L., *Précis clinique et opératoire de chirurgie infantile*, 1949, Masson, Paris.
Paget J., *Med. Surg. Trans.*, 1957, **60**, 37.
Pais C., Zanasi R., *Chir. Organi Mov.*, 1953, **38**, 389.
Parrini R., *Arch. Ortop.*, 1957, **71**, 495; 513.
Perricone G., *Atti Soc. Ital. Ortop. Traum.*, 1958, **3**, 923.
Picchio A., *Bull. Soc. Med. Bologna*, 1954, **23**, 289.
Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1927, **11**, 335.
Rebaudi F., *Chir. Organi Mov.*, 1942, **27**, 131.
Schajnwich F., Mondolfo S., *Rev. Ortop. Traum.*, 1951, **21**, 3.
Schinz H. R., *Trattato di roentgendiagnostica*, 1952, Abruzzini, Roma.
Testut J., *Anatomia umana normale*, I, 1920, UTET, Torino.
Zanoli R., Franz A., *Chir. Organi Mov.*, 1960, **49**, 443.
Zannli R., Gandolfi M., Guerzoni P. L., *Deformità congenite degli arti*, 1964, Cappelli, Bologna.
Zanoli R., Goidanich I. F., Zanasi R., *Folia Orthopaedica, Series prima et secunda 1958 apud Institutum Rizzoli*, Bologna.

RAFFAELE ZANOLI E SILVIO ZANOLI

COSCIENZA

F. *conscience*. - I. *consclaussness*. - T. *Bewusstsein*. - S. *conciencia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1207). - **Terminologia e delimitazione** (col. 1208). - **Fenomenologia** (col. 1209). - **Disturbi della coscienza** (col. 1211).

Definizione

Non è possibile dare una definizione univoca della coscienza in quanto il termine viene adoperato, tanto nel linguaggio corrente quanto in quello psicologico e filosofico, con significati vari e differenti criteri di delimitazione (cfr. Eisler, Jaspers, Gruhle, Baudin, etc.). Per alcuni sfugge a qualsiasi definizione che non sia tautologica (Baudin, Gruhle, Vallejo Nágera, Wundt).

In senso lato il concetto di c. è legato strettamente a quello di *conoscenza*, anzi si può dire che la c. è il presupposto di qualsiasi conoscenza.

Su questo carattere generale si basano alcune definizioni di filosofi e psicologi per cui c. significa anzitutto un *sapere di qualcosa* (*ein Wissen von Etwas*: Geyser) ed in modo più particolare un rapporto di conoscenza tra soggetto e sé stesso e tra soggetto e oggetto: dal punto di vista dell'Io (cioè del soggetto) c. è conoscenza di una modificazione interna; da quello dell'oggetto significa che, per un Io (eventuale), esiste qualcosa che può essere conosciuto (Eisler).

Più semplicemente — e nel significato più corrente in psicologia medica e psichiatria — la c. è « conoscenza di noi stessi e del mondo esterno » (Vallejo Nágera e Vizioli).

Sulle caratteristiche di questa conoscenza, specie nei suoi rapporti con l'Io e col mondo esterno, vertono le non poche divergenze terminologiche e di concetto tra gli studiosi di psicologia e di filosofia.

Queste difficoltà hanno indotto alcuni studiosi recenti a rinunciare ad una definizione in senso stretto e a limitarsi ad elencare le principali caratteristiche fenomenologiche che Benedetti (1969) riassume nei seguenti termini: 1) anzitutto una « consapevolezza di sensibilità » (la sola copia del mondo esterno nei *patterns* funzionali della corteccia visiva dell'animale anestetizzato non ha nulla a che vedere con un fenomeno di coscienza); 2) una seconda componente consiste nella consapevolezza di sé, della propria esistenza: ciò significa che la percezione interna è organizzata in un complesso stabile, l'Io; 3) la terza componente è la capacità di questo Io di estendersi mediante i processi mnemonici nel passato e mediante quelli di anticipazione nel futuro.

Terminologia e delimitazione

Il termine c. è stato usato da filosofi con significati e criteri che non saranno sviluppati in questa sede in quanto d'interesse strettamente filosofico e metafisico.

Il concetto di c. rappresenta non solo il problema centrale della psicologia classica (v. PSICOLOGIA), ma anche il fondamento di indirizzi filosofici non metafisici. In proposito è da tenere presente che in questo campo « ogni teoria che vuole essere più che semplice descrizione diventa necessariamente metafisica sin dai primi passi » (Hartmann, 1935).

Da notare inoltre che nel linguaggio corrente il termine c. viene talora usato col significato di « c. morale » che si riferisce ad una modalità del tutto particolare di « conoscenza » (etica).

Anche imperniando la definizione di c. sui dati dell'introspezione non si evitano purtroppo difficoltà terminologiche e concettuali, specie per quanto riguarda la delimitazione della c. nell'ambito della *psiche*, l'antinomia *cosciente-incosciente*, nonché le varie *forme* di c.

1. *Coscienza e psiche*. – Non pochi filosofi, psicologi e psichiatri hanno fuso più o meno esplicitamente i concetti di *cosciente* e di *psichico* (Cartesio, Kant, Ziehen, Kräpelin, etc.) secondo una formula che può essere così riassunta: « Tutto quanto è psichico è cosciente » (Jahrreiss). Secondo questo criterio il problema della c. si identifica con quello della *psiche*, in quanto il carattere di c. è implicito alla psiche e, viceversa, la forma comune a tutti i fatti psichici è la c.

Non pochi psichiatri moderni, come fa osservare Vallejo Nágera, eludono il problema della definizione esplicita della c.; altri la considerano — analogamente a molti indirizzi psicologici e filosofici — « una facoltà a sé, univoca, la quale, in adatte circostanze, ci fa sentire e riconoscere i diversi processi psichici » (Cerletti).

Secondo Freud — e in genere per tutti gli indirizzi di marca psicoanalitica — la c. non sarebbe che una piccola parte della psiche (v. PSICOANALISI).

L'analisi fenomenologica (v. sotto) ha rilevato che il solo termine c. è troppo vago se — oltre che nel suo concetto astratto di *funziane* o *facoltà* — viene riferito anche all'Io (v.) col quale è necessariamente collegato (a meno di considerare la c. in un sistema filosofico-metafisico): si rendono indispensabili, quindi, da questo punto di vista, alcune specificazioni (c. dell'Io, stato di c., etc.; v. sotto: *fenomenologia*).

2. *Cosciente-incosciente*. – Questo binomio, concepito da alcuni come un'antinomia, da altri come un passaggio insensibile del primo nel secondo termine, esiste solo per quegli indirizzi per cui la c. non è che parte o funzione della psiche.

Digitized by Google

L'identificazione del *cosciente* con lo *psichico* porta ovviamente a negare l'esistenza di un *incosciente*, o per lo meno a ricondurre quest'ultimo nell'ambito del *fisico*. Da un altro canto la distinzione tra psiche e c. conduce inevitabilmente all'ammissione, più o meno esplicita, di uno psichismo incosciente sollevando il problema della sua definizione (v. INCONSCIO).

È inoltre da tenere presente che il concetto di *gradi di c.* è ammesso praticamente da tutti come dato fenomenologico inconfutabile (v. sotto: *fenomenologia*) e rappresenta un argomento che non dev'essere confuso col problema dell'inconscio propriamente detto (inteso in senso psicoanalitico), cioè con la possibilità che sensazioni, pensieri, desideri, etc., cioè autentici processi psichici, si producano in noi senza che noi li avvertiamo, rimanendo quindi estranei alla nostra c., ma influenzando le nostre azioni, i nostri sentimenti (cfr. Gemelli e Zunini).

Fenomenologia

Le difficoltà terminologiche e concettuali che si incontrano nel tentativo di definire genericamente la c. si ritrovano anche nel suo studio da un punto di vista puramente fenomenologico (secondo Jaspers), alieno da qualsiasi speculazione filosofica. Come fa osservare Gruhle (v. sotto) la c. può definirsi genericamente soltanto come «un dato cosciente con gradi di chiarezza diversi» (*bewusste Gegebenheit in verschiedenen Helligkeitsgraden*), né è possibile rendere comprensibile questo concetto in altri termini che non siano tautologici.

Se noi ci analizziamo appare che, nella c., è insita una dualità (rilevata già da filosofi antichi) che ci porta a stabilire una prima distinzione: tra c. spontanea e riflessa.

1. *Coscienza spontanea* (*oggettiva secondo Baudin*) *senza riflessione o sdoppiamento dell'Io* (*v. sotto*). – Può definirsi come una coscienza indifferenziata di qualcosa che viene *vissuta* (*erlebt*) senza una completa consapevolezza. Anche in questa definizione non è facile attenersi a criteri di descrizione puramente fenomenologici: quando uno psicologo contemporaneo, come il Baudin, afferma nel capitolo dell'«analisi descrittiva della c.» che la c. oggettiva è quella «che si identifica con la vita psichica», egli, evidentemente, non fa altro che spostare un argomento di fenomenologia in un problema generale non risolto.

2. *Coscienza riflessa* (*Selbstbewusstsein-Selbstreflexion degli AA. tedeschi*). – Può definirsi «la c. della c.» (Baudin), caratterizzata da una specie di sdoppiamento dell'Io osservato e dell'Io osservante che avviene nell'introspezione, ed in modo discontinuo. Per alcuni questa forma è «la vera c.» (Baudin).

Queste due forme di c. ammesse genericamente dai vari filosofi e psicologi, anche se con delimitazioni e concetti non sempre identici, non esauriscono il problema fenomenologico della c. Anzi si può dire che le difficoltà ed imprecisioni del metodo fenomenologico sono particolarmente evidenti in questo campo. In un argomento che, per vastità e complessità, non può assolutamente essere trattato esaurientemente in questa sede, ci limiteremo a mettere in evidenza solo i punti più salienti e a riferire alcuni concetti di autorevoli psicologi e psichiatri.

Jaspers distingue la c. (*Bewusstsein*) dallo stato di c. (*Bewusstseinszustand*). La c. viene considerata sotto tre aspetti: 1) il sentimento di *interiorità* (*Innerlichkeit eines Erlebens*); 2) la c. oggettiva (*gegenstandliches Bewusstsein*); 3) la c. di sé stessa (*Selbstreflexion*). Lo stato di c. è quello che viene effettivamente *vissuta* in un determinato momento (*das augenblickliche Ganze*), o, in altre parole, la *somma*, il *tutto*, rappresentato dai vari processi psichici (coscienti!) come percezioni, sentimenti, etc. Jaspers, inoltre, contrappone la c. oggettuale (*Gegendstandbewusstsein*) alla c. dell'Io: quest'ultima espressione suole indicare il carattere *personale* (*Personalisation*) che assumono i vari contenuti di c.: non solo *penso*, ma *sono Io che penso*.

Gruhle, come la maggioranza degli AA. tedeschi, segue genericamente i concetti di Jaspers approfondendo ancora l'indagine fenomenologica in alcune condizioni particolari; per es.: nella ricerca di un nome che non si riesce a ricordare vi è consapevolezza di questa ricerca, ma anche di questa *attività di ricerca*.

Le suddette distinzioni generali possono schematicamente riassumersi nella seguente formula in cui *percepire* è usato in significato lato:

percepisco (c. spontanea), percepisco che percepisco (c. riflessa), percepisco che sono Io che percepisco (c. dell'Io).

Inoltre, dal punto di vista dello *stato di c.*, dobbiamo considerare che gli *elementi* o *contenuti* che compongono la c. (percezioni, ricordi, etc.) possono essere più o meno *chiari* e numerosi.

Si viene così a formare il concetto — accettato genericamente dalla maggioranza degli AA. — dei *gradi* e del *campo* di c.

3. *Gradi di coscienza. Lucidità della coscienza.* – Nel tentativo di chiarire il concetto si ricorre classicamente al paragone con la visione centrale chiara e nitida mentre quella periferica è più indistinta: in ogni stato di c. vi sarebbe un elemento *messo a fuoco* (per es.: la percezione-comprensione del discorso che seguiamo con interesse), cioè chiaramente cosciente, mentre altri (per es.: la percezione dei rumori nella sala, etc.) rimangono *sfuocati*, pertanto meno distinti nella nostra c. (concetto della *Sphäre* secondo Schilder).

Si può quindi dire che anche nello stato di c. normale (in genere designato come c. lucida) vi sono differenti gradi di lucidità.

L'argomento si riallaccia a quello dell'*attenzione* (v.) e della *vigilanza*. Quest'ultimo termine è stato introdotto dagli studiosi di neurofisiologia che, anche in riferimento all'aspetto localizzatorio (v. CERVELLO, *integrazione cerebrale dell'attività psichica*; v. anche RETICOLARE FORMAZIONE) sono giunti a prospettare un «sistema di vigilanza» in stretta connessione con l'attività sensopercettiva: «l'attivazione sensoriale del sistema di vigilanza produrrebbe *veglia obbligata* e *attenziane involontaria* mentre all'attivazione corticoefferente sarebbero attribuite la *veglia facoltativa* e l'*attenziane volontaria*... Infine esiste anche un'influenza reciprocamente antagonista fra i sistemi di vigilanza e quelli di sonno» (Hernandez-Péon e coll., 1969).

4. *Campo di coscienza. Limitazione della coscienza.* – Anche quest'argomento, sollevato sin dall'antichità, si riallaccia con quello dell'attenzione. I pareri degli psicologi, malgrado le numerose esperienze tentate per misurare l'*estensione della c.* (specie da Wundt) sono tuttora discordi (cfr. Gemelli e Zunini).

È anzitutto da tenere presente che si può considerare il campo di c. sia come il complesso delle esperienze psichiche presenti in un determinato momento, sia come una funzione ad *attività* particolare. Da quest'ultimo punto di vista il problema consiste nello stabilire quanti e quali elementi psichici possono essere coscienti nello stesso istante; nonostante le numerose esperienze eseguite con vari metodi e criteri, esso non ha avuto soluzione definitiva (cfr. Gemelli e Zunini).

Il concetto generale di una limitazione dei contenuti di c. è ammesso da tutti e si ritrova in psicopatologia nel-

Digitized by Google

l'ambito dei *restringimenti di c.* (v. sotto: *disturbi della coscienza*) ed in psicologia in quello dell'attenzione (v.) e della generica capacità di controllare e indirizzare su determinati temi l'attività della c. (cfr. K. Schneider, 1967).

5. Unità della coscienza. Funziani di sintesi e di organizzazione. – Il concetto di James, sulla «corrente del pensiero» in cui la vita psichica viene paragonata al defluire continuo di un fiume, esprime solo un aspetto dell'argomento.

È da tener presente che se, con lo scopo di approfondire l'analisi, si frammenta la c. in varie forme o attività o funzioni, si finisce col perdere di vista la sua caratteristica di sintesi.

La c., in altri termini, non dev'essere concepita come una somma di vari elementi, ma, come rilevano Gemelli e Zunini, «come qualcosa in continua trasformazione. La c. continuamente muta l'ampiezza della propria estensione, elimina contenuti e ne acquista di nuovi, li organizza nel proprio tutto». Sotto questo aspetto il concetto di c. s'identifica in pratica con quello dell'Io come si è accennato nella definizione.

Dal punto di vista delle applicazioni alla psicopatologia, la c. può anche essere considerata nell'ambito di «ciò che abbraccia e circoscrive l'esperienza vissuta» (*Umgreifung des Erlebens*) secondo K. Schneider, per cui ogni esperienza vissuta è in certo qual modo inclusa ed essenzialmente condizionata e formata da attenzione, c., intelligenza e personalità.

Disturbi della coscienza

Le difficoltà concettuali che s'incontrano nel tentativo di fornire una definizione e delimitazione univoche e soddisfacenti di c. si ritrovano ovviamente nella trattazione dei suoi «disturbi», che vengono infatti denominati e classificati assai diversamente.

A queste difficoltà si aggiungono quelle derivanti dall'estensione più o meno vasta data al termine *disturbo* che, per gli uni, è sinonimo di *patologico*, mentre, per gli altri, può anche riscontrarsi in persone normali in determinate condizioni (fase di addormentamento o di risveglio, stato di stanchezza o di distrazione).

Un primo tentativo di delimitazione ci porta ad escludere alcuni concetti di c. sicuramente non adoperabili nell'inquadramento dei disturbi di c. Questa premessa è indispensabile per eliminare tautologie, contraddizioni o confusioni terminologiche e concettuali che i vari AA. non hanno saputo sempre evitare. Medow, per es., come rileva Mayer-Gross, inizia la sua trattazione sui disturbi della c. definendo la c. come «capacità di autopercezione» (*Fähigkeit der Selbstwahrnehmung*), ma, in seguito, ne descrive i disturbi senza tener conto della definizione iniziale, esponendo solo segni obiettivi (disturbi della comprensione, dell'attenzione, etc.).

Escludiamo in proposito la c. dell'Io, i cui disturbi (depersonalizzazione, doppia c.) non vengono, in genere, inclusi nel concetto psichiatrico di disturbo di c. V. anche: DEPERSONALIZZAZIONE.

Il nostro argomento non riguarda neppure, in modo specifico, un disturbo della c. riflessa in quanto, in alcuni disturbi di c., il soggetto è consapevole della lentezza della comprensione, del suo disorientamento; è mantenuto, cioè, il potere di introspezione.

Possiamo dire genericamente che con l'espressione *disturbi di* c. ci riferiamo a un disturbo globale dell'attività psichica intesa come somma di contenuti di c. (*Gegenstandbewusstsein*) ed in particolar modo come un'alterazione dello stato di c.

Per caratterizzare ulteriormente i disturbi della c. è necessario definire non solo *che casa* sia alterato, ma anche *come* sia alterato, e a questo proposito valgono alcuni concetti già esposti sulle varie modalità o forme o gradi di c.

a) Il disturbo interessa tanto il grado di lucidità della c. (c. confusa) quanto il campo (c. ristretta), senza che questi due concetti siano sufficienti a definirlo.

b) Il disturbo consiste in un'anomalia delle *cannessiani* fra i vari contenuti di c. e la loro successione cronologica; concetto che il Bumke così esprime: «un'alterazione della coordinazione (*Rangardnung*) dei contenuti di c. contemporanei o immediatamente successivi».

c) Una caratteristica generica di un soggetto con disturbo di c. inteso con senso strettamente psicopatologico e psichiatrico consiste non solo nell'esistenza di alterazioni come in *a*) e *b*), ma anche e soprattutto (almeno finché dura la sindrome) nell'impossibilità delle prestazioni della c. lucida: uno studente che ascolti con attenzione concentrata una lezione avverte solo confusamente i rumori fuori dell'aula, oppure non comprende la domanda fattagli da un collega: presenta quindi, *sensu strictiare*, un disturbo del campo della c., ma senza valore patologico propriamente detto in quanto, ovviamente, può tornare, quando se ne presenti la necessità, ad uno stato di c. normale.

Altre difficoltà che sorgono quando si tenta di definire il denominatore comune di disturbi di c. sono di due ordini.

1) Metodo seguito nell'analisi del disturbo: *a*) si può obiettivare il disturbo secondo i dati dell'interrogatorio e del comportamento del soggetto, traendone illazioni sulle varie *funziani* psichiche alterate; *b*) si può invece far portare l'analisi sulle modalità subiettive (cioè sul modo in cui il disturbo viene *vissuto* [*erlebt*] dal soggetto) in quelle sindromi in cui non sono aboliti né l'introspezione né il ricordo, ottenendo così, attraverso scritti, dichiarazioni del paziente, *autodescrizioni* del disturbo (*Selbstschilderungen der Verwirrtheit*: cfr. in particolare i lavori di Gruhle e Mayer-Gross).

2) Le delimitazioni psicopatologiche del disturbo di c. e le sue suddivisioni. Gli AA. tedeschi, che ne hanno fatto analisi approfondita, distinguono anzitutto lo stato di c. *alterata* da quello *frammentato* considerandoli sostanzialmente differenti.

Mayer-Gross contrappone la c. frammentata (*zerfallendes Bewusstsein*) che si riscontra nel torpore e nell'amenza (v.) alla c. alterata.

Nel primo caso il disturbo è più grave e globale: vi è uno spezzettamento (*Zerstückelung*) dei legami associativi ed organizzativi (*Gestaltcharaktere*) della c. che si accompagna sia ad un rallentamento dei processi psichici (torpore) sia ad un'accelerazione incoerente (amenza). Nel secondo caso (c. alterata) vi è solamente un restringimento del campo di c. (v. CREPUSCOLARI STATI), o un disturbo meno grave delle percezioni e dell'organizzazione. Oltre a queste due forme che rappresentano due tipi abbastanza bene delimitabili, sia dal punto di vista puramente descrittivo che da quello dell'interpretazione teorica (cfr. Mayer-Gross e Gruhle) si possono distinguere forme di transizione (c. obnubilata: *getrübtes Bewusstsein*, secondo Jaspers; *traumhaftes Bewusstsein*, secondo Medow) ed una forma di natura affettivo-emotiva (*Bewusstseinsstörung im Affekt*) caratterizzata da una saturazione affettiva della c. per cui la distinzione tra Io e mondo esterno, tra soggetto ed oggetto, appare sfumata.

Nelle più recenti classificazioni — che si ispirano anche a concetti e terminologie neurofisiologiche — si distinguono disturbi quantitativi (con una progressione dal torpore al sopore, al subcoma e finalmente al coma) che vengono interpretati come un'alterazione del sistema di

Digitized by Google

vigilanza, e disturbi qualitativi in cui prevale un'attività psichica « disordinata » con fenomeni allucinatori o deliranti.

A questi due tipi principali, da tutti ammessi, alcuni AA. aggiungono gli « stati di riduzione della vita psichica ad un livello più semplice » (M. Bleuler e coll., 1966) che corrispondono alla sindrome di Korsakoff (v. KORSAKOFF, SINDROME DI) in senso lato.

Da un punto di vista puramente piscopatologico è possibile interpretare i principali quadri in base alla diminuzione del « controllo di c. » (inteso come meccanismo attivatore e coordinatore di tutte le funzioni) che si manifesta sostanzialmente come:

a) alterazione ipnoide della c. (*Benommenheit* degli AA. di lingua tedesca) in cui è mantenuto, seppure in forma ridotta, lo schema del « controllo »;

b) alterazione crepuscolare della c. che si esprime con un restringimento del campo di c. ad un gruppo di idee, rappresentazioni, sentimenti, etc;

c) alterazione onirica della c. quale grado massimo del disturbo con attività incoordinata delle varie funzioni;

d) alterazione oniroide in cui è presente un'alterazione del controllo che, pur mantenendo una coordinazione elementare, non è più capace di distinguere tra realtà e fantasia (cfr. Bini e Bazzi, 1971).

Da un punto di vista sindromico si possono distinguere:

a) sindromi confusionali primarie (organiche, cerebropatiche) con alterazioni organiche cerebrali, localizzate o diffuse (v. CONFUSIONE MENTALE);

b) sindromi confusionali secondarie (psicogenetiche, dette anche « pseudoconfusionali ») in cui il « controllo di c. » è genericamente meno alterato e comunque solo in via indiretta, attraverso il disturbo di funzioni diverse che corrispondono a quadri affettivo-emotivi, schizofrenici, deliranti, allucinatori, isterici.

Le sindromi confusionali primarie sono ulteriormente differenziabili in base al quadro psicopatologico in varietà denominate o intese in modo non univoco secondo i singoli AA.; di regola si distinguono in: sindrome organica amenziale, confusionale e crepuscolare delirante, di obnubilamento o torpore, catatonica, amnestica o di Korsakoff (cfr. Bini e Bazzi, 1973).

Gli AA. francesi (cfr. Porot) accomunano genericamente nel termine e nel concetto di confusione mentale (v.) la maggioranza dei disturbi della c.

Nei paesi di lingua inglese la terminologia è talora analoga (*confusional states*), altre volte particolare (*organic reaction type*), ma spesso l'analisi del disturbo di c. è elementare e superficiale (cfr. Sadler, Noyes, Henderson e Gillespie, Arieti).

Bibliografia

Arieti S., *American Handbook af Psychiatry*, 1959, Basic Books, New York.
Baudin E., *Corso di psicalogia*, 1948, Libreria Ed. Fiorentina, Firenze.
Benedetti G., *Neuropsicologia*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, 1971/1973 Vallardi, Milano.
Bleuler M., Willi J., Buler H. R., *Akute psychische Begleiterscheinungen der körperlichen Krankheiten*, 1966, Thieme, Stuttgart.
Brentano F., *Psychologie du point de vue empirique*, 1944, Aubier, Paris.
Cerletti U., *Riv. Sper. Freniat.*, 1940, 64.
Eisler W., *Wörterbuch der phylasophischen Begriffe*, 1927, Mittler, Berlin.
Gemelli A., Zunini G., *Introduzione alla psicologia*, 1949, 3 ed., Vita e Pensiero, Milano.
Gruhle H., *Verstehende Psychologie*, 1949, Thieme, Stuttgart.
Henderson-Gillespie, *Psychiatry*, 1947, Oxford Univ. Press, London.
Hernandez-Péon R., Goldberg L., Rojas-Ramirez J. A., *Fisiologia e medicina psicosomatica*, in Pletscher, Marino, eds., *Atti Simpos. Int. maggio 1968*, 1970, Excerpta Medica, Amsterdam.
Jaspers K., *Psicopatologia generale*, 1964, Pensiero Scientifico, Roma.
Mayer-Gross W., *Selbstschilderungen der Verwirrtheit*, 1924, Springer, Berlin.
Sadler W. S., *Mental Diseases*, 1947, Saunders, Philadelphia, London.
Schneider K., *Psicopatologia clinica*, 1967, Sansoni, Firenze.
Vallejo Nágera A., *Tratada de psiquiatria*, 1949, Salvat, Barcelona.
Vallejo Nágera J. A., Vizioli R., *Introduzione alla psichiatria*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.
Wundt W., *Grundzüge der physiologischen Psychologie*, 1880, 2 ed., Engelmann, Leipzig.

TULLIO BAZZI

COSMESI

F. *cosmétique*. - I. *casmesis*. - T. *Kosmetik*. - S. *cosmesis*; *cosmética*.

Il termine cosmesi ha un implicito addentellato con la voce greca *kósmos* e pertanto una peculiare accezione di *ordine* e *armonia* della *physis* umana; del tutto pertinente all'attuale concezione omeostasica della salute, e della fisiologia dell'organismo, che ne è alla base. Vi si riferisce la definizione di una *fisiocosmesi*, e vi si connette il concetto, oggi dominante nella pratica cosmetologica, di una *c. integrale*. Comunque, essa comprende lo studio a un tempo dei caratteri di prestanza e formosità del corpo umano e dei procedimenti atti a preservare e potenziare quei caratteri. Giova pertanto distinguere l'*eumorfia*, quale dottrina dell'armonia, bellezza e prestanza del corpo, e la *cosmetologia*, o arte della c. Ambedue hanno precipuo riferimento cutaneo (è però, implicita l'accezione dermatologica); anche se la moderna eutrofia perviene a estendersi a organi sottocutanei e iuxtacutanei (eutrofia diadermica). Quale organo esterno del corpo umano, la cute è depositaria del maggior numero dei segni della sua formosità (« facciata monumentale del corpo »). In realtà, per l'organo cutaneo, il binomio salute-bellezza ha quasi valore di tautologia. Ne sono prova le conseguenze, d'ordine nervoso e psichico, talora imponenti, sempre sensibili, nei riguardi della felicità della persona e della sua stessa presentabilità sociale, promosse dalle malattie cutanee lesive dell'eumorfia. Già talune frequenti turbe cutanee (le seborree, le discheratosi, le dismorfie delle appendici cutanee, le modificazioni del colore della cute, etc.) hanno importanza fondamentale quali lese eudermie cosmetiche, quali turbe dell'eumorfia. Donde l'assunto implicitamente eumorfico della fisiologia della cute, e della dermatologia funzionale: quest'ultima, quale sede competente di cura delle lese eudermie palesi, di prevenzione di quelle latenti, di promozione delle norme della c. (cosmetologia applicata).

A questo riguardo le assise della fisiocosmesi e della cosmetologia concernono congiuntivamente il precetto della *personalità estetica* dell'individuo (espressione cosmesica della *personalità clinica*). Si rivolgono pertanto all'insieme psicosomatico della persona, tenendo ampio conto dell'addentellato che collega i fatti fisici e quelli psichici della *presenza*, e però della *presentabilità*, spesso presupposto (*presentabilità sociale*) della collocazione dell'individuo nella collettività. Ovvio quindi che assai complessi siano gli assunti della c. Tale complessità emerge già dal nesso tra *eumorfia* ed *eutrafia* dell'individuo. È acquisita la realtà dei rapporti tra buona nutrizione dei tessuti, prestanza delle strutture e funzioni eudermiche. Donde il concetto, antico, di *nutrizione della cute*, quale presupposto della c. I moderni concetti di eutrofia cutanea

Digitized by Google

e diadermica si affiancano ai quesiti inerenti a una buona nutrizione generale. Ossia, a buone condizioni generali di salute, alimentazione, digestione, assimilazione, ricambio. Il loro significato è ovvio, già per i rapporti con l'igiene propria della cute. Nelle condizioni di vita abituale delle moderne collettività, fattori diversi e molteplici compromettono quotidianamente l'igiene della cute (nelle circostanze della vita mondana non meno che in quelle, professionali, della civiltà industriale). Le attuali condizioni di *denaturazione* dell'ambiente di vita dell'uomo (*dequalificazione ecologica*) sottolineano l'importanza dei precetti della fisiocosmesi, già quale protezione verso l'usura prodotta dall'esposizione all'ambiente. Non meno importanti i dati positivi dell'esposizione in ambiente qualificato (climatologia; soggiorni termali, etc.) quali presidi generali della fisiocosmesi. Fondamentali rimangono comunque i concetti di *alimentazione locale* della cute, e di *restituzione* delle sue condizioni di eutrofia. Tali assunti sono più spesso perseguiti (nell'ambito della cosmetologia) attraverso presidi esterni, dati dall'applicazione di lozioni, creme e polveri, dall'esecuzione di frizioni e massaggi; da irradiazioni diverse; e così via.

La c. sta in totale dipendenza da due principali capitoli di terapia dermatologica. Anzitutto quello inerente all'igiene della cute, intesa a preservare condizioni di eudermia. In secondo luogo quello della *terapia eudermica* propria, diretta a ovviare ai segni di lesa eudermia, comunque provocata. La terapia *ai fini dell'eudermia* comprende i paragrafi, nutriti, dei *trattamenti ortodermici* (in effetti, il termine corretto è *terapia ortodermica*, anzi che « eudermica »). Essa è basata su principi di base della fisiologia della cute, quali l'*istofilia* (rispetto della normalità tessutale e dell'omeostasi cellulare), l'*eisodermia* (facoltà d'assorbimento della cute) e l'*isodermia* (analogia fisicochimica coi tessuti). Contenuto *preventivo* proprio (avverso l'usura quotidiana) ha, in ambito di trattamento ortodermico, la *terapia restitutiva*, quale somma di norme curative atte a ripristinare lo stato d'eudermia compromesso da trattamenti non fisiologici dell'organo cutaneo, o dall'esposizione, comunque prodotta, a irritazioni esogene ed endogene. Questi procedimenti hanno implicita importanza nella c. A loro volta hanno poi interesse medico generale, perché il raggiungimento di uno stato d'eudermia è di per sé segno di acquisita buona salute generale (per i rapporti tra cute e organi interni, vigenti in duplice direzione).

Nella c. tradizionale, amplissimi pregiudizi concernono l'igiene della cute, per il prevalere di norme e concezioni empiriche. L'igiene della cute, base della sua eumorfia, presuppone, in realtà, condizioni di vita aderenti a quelle fisiologiche: tenore di vita misurato, soggiorno salubre, abitudini sobrie, regolarità di orari, di pasti, di sonni e di veglie. Nei confronti di tali condizioni, soccorre l'igiene restitutiva della cute, con indirizzo comunque cosmetico. Tra i momenti dell'igiene cutanea primeggia la cosiddetta *pulizia* della cute: essa comprende lavaggi, bagni e frizioni varie. L'*abluzione* con acqua ha importanza tonica (stimolazione termica e vascolare con acqua calda e fredda, asciugatura, frizionatura della cute rubefacente ed eccitante). Antitetico, invece, in linea di massima, è il lavaggio con *sapone*, essendo, quest'ultimo, atto a produrre liscivie alcaline dannose ai mantelli epitopici cutanei, con provocazione di disturbi seborroidi e discheratosici. Accanto al sapone, dannoso per la sua detersione alcalina, agiscono spesso in modo pregiudizievole le varie *emulsioni* e i diversi *unguenti*, composti con sostanze non idrofile del gruppo delle vaseline e paraffine. Anche nei riguardi di alcuni presidi di c. (trattamenti cosmetistici: tinture, etc.), e in quelli della loro detersione, occorre rivolgere cure ortodermiche restitutive (istofile) *ad hoc*. Pertanto, quesiti particolari concernono l'uso delle *creme*, *lozioni*, *polveri aspersorie*. Fondamentale importanza hanno i requisiti istofili delle miscele impiegate (*a scopo detergente*, *tonico*, *chiorificante*, etc., secondo la nomenclatura usata nella cosmetologia ordinaria tradizionale). S'aggiunga l'uso di miscele diverse (liquide e semisolide), cosiddette *nutritive*, *antisolari*, etc. E, infine, l'applicazione di *polveri* e *paste colorate* (ciprie, rossetti) atte ad agire in modo dannoso per ingredienti chimici (coloranti anilinici, etc.). L'igiene cutanea eudermica richiede, bensì, un complesso armonico di procedimenti eutonici (tono vascolare, termico, secretorio, epiestesico). Presuppone la restituzione biologica nei confronti dell'irritazione esogena abituale per esposizione all'ambiente (esposizione all'aria e alle sostanze presenti nell'atmosfera, tra di esse quelle dovute agli inquinamenti dell'attuale civiltà industriale, la citata dequalificazione ecologica).

All'igiene soccorre in modo efficace, nella c., l'*eutrofia cutanea esogena*. Essa si basa sull'ampia possibilità di fornire alla cute, anche per via esterna, molteplici sostanze, organiche e inorganiche, utili o necessarie ai suoi tessuti, date le facoltà d'assunzione esogena dell'organo cutaneo. Importanza pregiudiziale ha l'eutrofia cutanea *naturale*, data soprattutto dalla quotidiana esposizione alla luce del sole. Irradiazioni, assorbimento d'ossigeno e altri fenomeni tonici hanno influenza fisiologica sulla buona nutrizione (eutrofia) dell'organo cutaneo. Si aggiungono i procedimenti moderni della *nutrizione cutanea*, intesa in senso scientifico (attraverso l'azione trofica esogena di varie sostanze organiche, inorganiche, biologiche, ormoniche, vitaminiche, etc., somministrate mediante applicazioni esterne sulla cute). Per tal modo l'eutrofia cutanea esogena persegue il fine di sovvenire ai bisogni delle strutture e funzioni cutanee per via diretta e astraendo dagli abituali tramiti della digestione e assimilazione extracutanea, e dalle normali vie di apporto nutritizio all'organo cutaneo.

Argomento importante (ma in gran parte tuttora compreso nell'euresi) è quello dell'*evosmia* (o dell'odore della cute, in ambito di c.). L'*odore della persona* è requisito non rinunciabile nella « personalità cosmesica » (e nella presentabilità sociale), e solo in via sussidiaria un ausilio è dato dagli usi cosmetistici dei profumi estranei a quello proprio della persona.

Alle pratiche di c. è associato, in modo implicito, per la necessità della somministrazione esogena della sostanza attiva, il *massaggio*. Esso si esegue quale frizione cutanea per ottenere l'assorbimento (*massaggio trofico*). Ma può essere pratica cosmetica a sé stante, diretta a stimolare in modo particolare la cute (*massaggio tonico* ordinario). Nel massaggio, una peculiare stimolazione cutanea meccanica si esercita mediante pressione e scorrimento sulla cute. A seconda delle manualità adottate, la stimolazione è diversa, e diverse sono le locuzioni usate nella tecnica del massaggio. Al massaggio manuale può essere associato l'uso di apparecchi, per ottenere stimolazioni diverse (massaggi con doccia: docce scozzesi, docce filiformi, etc.; massaggi con apparecchi elettrici: il cosiddetto *massaggio elettrico*). Altre volte lo stimolo rimane meccanico puro, anche usandosi apparecchi diversi (spazzole, etc.). Tradizionalmente, tuttavia, il massaggio è dato dalla stimolazione esercitata dalla mano del massaggiatore, mediante frizione speciale, in vario modo accentuata nella sua componente pressoria, o in quella dello scorrimento vibratorio sulla superficie cutanea. Il massaggio produce effetti molteplici, che si estendono

Digitized by Google

anche agli organi iuxtacutanei (muscoli, articolazioni). Nella cute viene stimolato, accanto ai tessuti cutanei propri, il sistema dei piccoli vasi, con reazioni iperemiche e istogene. Hanno luogo complessi fenomeni di « risposta » vasculotessutale (*prassi istangica*), con processi in senso ancipite, dai vasi ai tessuti, e dai tessuti ai vasi (con influenzamento topico e metabolico). In ogni caso emerge imponente, comunque, l'azione dovuta alla stimolazione circolatoria (con effetto tonico e trofico). Non trascurabile, infine, la stimolazione epiestesica, dovuta all'azione sulle diverse sensibilità cutanee, tattili e termiche, e sulla loro componente epiestesica, con eco complessa neurovegetativa e psichica.

Il massaggio s'aggiunge pertanto alle altre pratiche della c., intesa quale *c. medica*, a promuovere uno stato fisiologico nella cute, con riflessi più o meno profondi. Altri assunti sono quelli *passivi*, diretti a proteggere la cute contro i danni quotidiani apportati dall'uso, inevitabile nelle moderne collettività, degli aiuti cosmetistici della moda.

Sempre più estese sono le pratiche dell'*eudermia idrologica* (nelle cure termali), dirette sia all'igiene della cute, sia alla sua nutrizione, sia alla restituzione tessutale.

Fa parte integrale della c., accanto all'eudermia medica, l'*eudermia chirurgica*: essa s'avvale della *chirurgia plastica* (v.), detta da taluni anche *plastica chirurgica*, per meglio sottolineare il contenuto eumorfico e l'assunto cosmetico di questo particolare ramo della chirurgia recentemente sviluppatosi nei capitoli (con ampio riferimento cosmesico) della *chirurgia esterna*. L'eudermia chirurgica ha quale presupposto una condotta rigorosamente ortodermica dell'attività chirurgica, con adozione di particolari norme di preparazione del focolaio d'intervento (asepsi istofila, etc.) e di *medicazioni* del focolaio (con avvedimenti speciali di applicazioni istofile ed eutrofiche: cure epitelizzanti, prevenzione dei cheloidi, etc.). La chirurgia adotta per tal modo i canoni fondamentali della terapia eudermica, dato che i momenti patogeni propri della lesa eudermia sono presenti, in modo pressochè costante, nell'ambito della chirurgia plastica. Inoltre lo stesso intervento chirurgico può essere fomite di condizioni di lesa eudermia (distrofia, etc. nelle plastiche complesse, con trapianti e innesti, di grasso, di osso, etc.). La particolare entità dei relativi quesiti eumorfici emerge in modo particolare nelle pratiche dei *trapianti* cutanei (liberi, peduncolati, tubulari). Giova qui garantire, specie nelle medicazioni, l'istofilia, curare il ripristino funzionale della circolazione sanguifera e linfatica, ovviare alle reazioni melanogene e discheratosiche, e così via: specie nelle cicatrizzazioni delle ferite operatorie. Anche a questo scopo vengono dalla moderna c. sfruttate le particolari possibilità offerte dalle facoltà di assunzione esogena della cute: per cui si può procedere a fornire, anche mediante applicazioni topiche ed esterne, quanto occorre ai tessuti per la loro trofia e per la loro ripresa strutturale e funzionale, con intento cosmetico.

Un capitolo moderno della c. è dato dai paragrafi cosmetici dell'*euginia* (Comèl: la dottrina dello sviluppo ottimale della *phỳsis* organica muliebre). Trattamenti preventivi-restitutivi *sui generis* concernono le varie epoche dello *span of life* femminile, segnatamente nel periodo della senescenza e della senilità postmenopausica. Vi si riferiscono i paragrafi, dottrinali e di applicazione pratica, della *geronomia* e della *gerofilassi*, in ambito euginico.

Dagli antichi tempi (in tutti gli stadi della civiltà umana la c. ha avuto parte nello sviluppo della *Weltanschauung* della collettività) la c. è stata sempre, in pari tempo, moderata dalla condizione fatta alla donna nella collettività. Nei tempi attuali, pertanto, in rapporto all'evoluzione del costume e alla nuova presenza della donna « produttrice » nella collettività, accanto alla donna « riproduttrice » della specie (con equilibrio dato dalle diverse situazioni relative) la c. s'è evoluta dall'originario contenuto « esibitivo » (con contenuto prevalente di presentabilità sessuale) a una funzione di presentabilità sociale: e in questo riguardo si sono aumentati i divari e le diversità interpretative e applicative; segnatamente nell'ambito delle moderne collettività industriali e motorizzate, quali la nostrana. In effetti, l'essenziale composizione pluralistica della società, con gruppi conviventi diversi assai per concezione di vita e per stadio di cultura, determina valori molto diversi degli *standard* della c.: difficile una regola comune tra i gruppi pertinenti alla *affluent society* della produttività e del benessere e quelli della contestazione culturale e sociale (dai *capelloni* agli *hippies*: gruppi distinti per una concezione peculiare della c. del corpo umano, oltre che per differenziazione socioeconomica e culturale). Pertanto l'indirizzo alla *fisiocosmesi* con criterio di *c. integrale* della persona, con coltivazione della « personalità estetica » (i canoni e paradigmi di base della c. odierna) sono distintivi essenzialmente dei gruppi della *affluent biology* (corrispettiva della *affluent society*). In armonia con quest'evoluzione della c. sono da considerare anche le sempre più diffuse applicazioni della dottrina e della pratica dell'eudermia (e però, delle indicazioni della fisiocosmesi) nel sesso maschile. Solo in parte quest'estensione della moderna c. è da riferire a mutamenti evolutivi del costume (diminuita distanza dei sessi, *unisex*, omosessualità, etc.). Più evidente l'empito della necessaria « presentabilità sociale » anche per gli uomini (segnatamente nei riguardi della senescenza, e talune dismorfie connesse, calvizie, etc.). La tendenza attuale alla « prestanza » nelle *human relations* induce a esigere un massimo di personalità estetica a tutte le età, e di *gerofilassi* attiva, e vi partecipano in modo esteso le assise della c. integrale sia nella parte fisiologica e medica (fisiocosmesi) sia in quella dell'addobbo (arte cosmetistica). Un contributo di grande momento è dato alle relative attività dalle acquisizioni della moderna *medicina esterna*, informatrice di capitoli essenziali per la dottrina e la pratica della c. (l'eudermia anzitutto; l'euginia, etc.). Evidente l'addentellato tra le attività della c. integrale e quelle del trattamento integrale della persona, canone di base della medicina esterna. Importante capitolo, in quest'ambito, e nel necessario *check-up clinico* dell'individuo, la considerazione degli amplissimi rapporti *psicosomatici* della c. Già in ambito costituzionale, l'equilibrio psichico (e segnatamente: psicosessuale) è momento di base della c. della persona (forme + funzioni, bellezza + grazia). La dottrina e la pratica dell'eudermia sono anche a questo riguardo congruenti con la cosmetologia per dare all'equilibrio eunomico psicosomatico l'attenzione che merita, e dedicargli i trattamenti necessari. In questo riguardo, la moderna c. si allinea con la dermatologia funzionale sulla falsariga santoriana: *Intus Ut in cute*, *Intus Et in cute*.

In rapporto col costume (e con lo stadio culturale della collettività) sono da considerarsi anche le assise della *c. topografica* del corpo umano, ossia, il novero dei procedimenti atti a promuovere, nell'ambito della c. integrale della persona, l'eumorfia e eupragia (forme + funzioni) delle singole parti del corpo umano. L'esibizione di parti estese del corpo (nel costume della minigonna e del *topless*, etc.) induce a riguardare, in clima di naturismo, l'eumorfia del corpo: sia per quanto concerne il peso, i caratteri di sviluppo delle « forme » (connettivi

Digitized by Google

adiposi, mesenchimosi; le cosiddette « celluliti », etc.), sia per l'armonia delle regioni del corpo. Ovvia a riguardo l'adozione di trattamenti generali (dietonomia, etc.) accanto a quelli locali. Talune dismorfie sono particolari al sesso femminile (specie in rapporto alle condizioni disginiche: quelle d'indole ostetrica in prima linea), altre concernono ambedue i sessi. Comune è oggi la preoccupazione per le condizioni delle appendici pilifere: in rapporto alle alopecie più o meno circoscritte (alle quali si associano le districhie: la peluria virilistica, le ipertricosi surrenaliche, etc.). Nella donna prevale la cura dei *sexual signalling deviees*, l'insieme dei dati connotativi della femmina del primate umano (*Primas Erectus Gluber*, Comèl): con le singole « forme » (seni, anche, etc.) e le delimitazioni delle zone pelose; e con l'eutrofia-eumorfia generale del corpo glabro. La c. concerne il paradigma fisiologico delle singole zone del corpo, donde un coacervo complesso di norme igieniche ed eudermiche, tutte atte a informare procedimenti cosmesici *ad hoc*. Le cure « naturali » (specie quelle idrologiche-termali) corredano in modo razionale il compendio eudermico della c. integrale anche nei riguardi dei paragrafi di c. topografica. Anche qui, ovviamente, sono dati limiti alle pratiche informative alla fisiocosmesi, ossia ai trattamenti basati sulla fisiologia della cute, sull'eudermia, sull'euginia, sulla geronomia. Taluni « vizi » costituzionali dell'eunomia biologica (statura, peso, connettivi e polisarcie, etc.) e talune dismorfie circoscritte (cute e appendici, etc.) sono di là del « raggio » dei procedimenti di fisiocosmesi, di c. ortodermica razionale; e di là anche delle possibilità correttive della c. chirurgica (la chirurgia esterna). Donde lo sviluppo di capitoli *casmetistiel*, della cosmetologia d'addobbo, basata sull'aggiunta e sulla sostituzione (dalle parrucche alle tinture, etc.). Ovviamente il rango dell'attività cosmetistica (spesso arte di prim'ordine) è segnato dall'aderenza alle regole della fisiocosmesi, ossia alla dottrina e alla pratica dell'eudermia.

MARCELLO COMÈL

COSMETICI

F. *cosmétiques*. - I. *cosmetics*. - T. *Kasmetika*; *Schönheitsmittel*. - S. *cosméticos*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 1219). - **Cosmetici per il viso** (col. 1219). - **Cosmetici pilari** (col. 1223). - **Cosmetici per il corpo** (col. 1226). - **Effetti dannosi dei cosmetici** (col. 1228).

Definizione e classificazione

I cosmetici sono prodotti usati per pulire, abbellire e migliorare l'apparenza del corpo umano.

A seconda del loro uso i c. possono essere così classificati: *a*) *c. per il viso*: 1) creme, lozioni e latti detergenti; 2) creme emollienti; 3) lozioni astringenti e tonici per la pelle; 4) maschere; 5) creme preparanti al trucco; 6) prodotti per il trucco (rossetti per labbra; rossetti per viso; mascara; matite per le sopracciglia; ombretti); *b*) *c. pilari*: 1) shampoo e creme condizionanti; 2) lozioni per i capelli; 3) liquidi per permanenti; 4) prodotti per la messa in piega; 5) decoloranti; 6) tinture; *c*) *c. per il carpo*: 1) antisudoriferi; 2) depilatori; 3) prodotti solari (prodotti antisolari; prodotti abbronzanti).

Cosmetici per il viso

1. *Creme, laziani e latti detergenti*. - Creme, lozioni e latti detergenti sono impiegati per pulire il viso, risparmiando alla pelle un trattamento con acqua e sapone che, per raggiungere lo scopo di una completa detersione, dovrebbe essere troppo energico e sgrassante. I principali requisiti necessari per un buon prodotto detergente sono: *a*) la capacità di allontanare rapidamente dalla pelle le sostanze impiegate nel trucco e le particelle di sporco presenti sul viso; *b*) di essere liquidi o morbidi alla temperatura della pelle umana; *c*) di lasciare una sensazione di pelle liscia, pulita e non grassa.

Le creme detergenti, a seconda della loro composizione, possono essere classificate in tre gruppi principali: 1) creme detergenti liquide; 2) creme detergenti emulsionate a fase continua acquosa; 3) creme detergenti emulsionate a fase continua oleosa.

Le *creme detergenti liquide* sono miscele di oli minerali e di cere che, applicate sul viso con lieve massaggio, divengono liquide. I principali componenti di queste creme sono: olio minerale, vaselina, paraffine, cera d'api, alcol cetilico, miristato di isopropile.

Le *creme detergenti emulsionate a fase cantinua acquosa*, come dice la definizione, son emulsioni costituite da una fase oleosa dispersa in una fase continua acquosa (emulsioni O/W). La fase oleosa può essere costituita da olio minerale, vaselina, ac. stearico. La fase acquosa da acqua distillata o acqua di rose; molto spesso si aggiunge un emulsionante come la trietanolamina o un glicole poliossietilenico (Tween, Span).

Le *creme detergenti emulsionate a fase continua oleosa* sono emulsioni costituite da una fase acquosa dispersa in una fase continua oleosa (W/O). La fase acquosa è costituita da acqua distillata; la fase oleosa può essere costituita da oli minerali, cere, paraffina, lanolina, vaselina. Per queste creme è indispensabile un emulsionante che molto spesso è un tensioattivo: i più comunemente impiegati sono gli esteri del sorbitano o i loro poliossietilen-derivati.

I *latti detergenti* attualmente in uso sono comunemente costituiti da olio minerale, alcol cetilico, ac. stearico e trietanolamina: lo stearato di trietanolamina che così si forma è un ottimo emulsionante e può essere contemporaneamente considerato un buon sapone scarsamente alcalino e non irritante. Queste preparazioni possono essere considerate in realtà creme detergenti molto diluite.

Le *laziani detergenti* nella maggior parte dei casi sono una soluzione acquosa di laurisolfato di trietanolamina.

2. *Creme emollienti*. – Le creme emollienti sono usate per prevenire o correggere la secchezza della pelle, proteggendola dagli insulti esterni.

Il principale scopo di una crema emolliente è quello di formare una barriera abbastanza impermeabile sulla superficie della pelle in modo da diminuire la perdita di acqua dello strato corneo: infatti è la disidratazione dello strato corneo, a cui spesso segue la comparsa di spaccature e fissurazioni, che provoca la sensazione di secchezza della pelle.

Per raggiungere un effetto emolliente sono ugualmente necessarie due componenti: una acquosa, per reintegrare l'acqua persa dallo strato corneo, e una lipidica per costituire un mantello impermeabile. Analogamente a quanto osservato per le creme detergenti, a seconda dei reciproci rapporti quantitativi fra acqua e grassi, e a seconda degli emulsionanti aggiunti, si possono costituire emulsioni a fase continua acquosa ed emulsioni a fase continua oleosa.

Le *emulsiani a fase cantinua acquosa* contengono una maggior quantità di acqua e sono generalmente usate come creme da giorno. L'acqua evapora piuttosto rapidamente, provocando un effetto rinfrescante; la diminuzione della fase acquosa a seguito dell'evaporazione provoca

Digitized by Google

un'inversione dell'emulsione, nella quale si forma quindi una fase continua oleosa.

Le *emulsioni a fase continua oleosa* contengono una minore quantità di acqua e non hanno azione rinfrescante. La fase continua oleosa si distende sulla pelle e si ha quindi rapidamente la formazione di una pellicola lipidica, che rallenta la perdita di acqua dalla pelle. Generalmente le emulsioni di questo tipo sono impiegate come creme da notte. La componente lipidica delle creme emollienti può comprendere moltissime sostanze. Le più comunemente usate sono: cera d'api, spermaceti, olio minerale, lanolina, petrolio, etc.

Le *cold creams* sono un tipo particolare di crema emolliente, dotata di spiccata azione rinfrescante: generalmente appartengono alla categoria delle emulsioni a fase continua acquosa; però anche alcune emulsioni a fase continua oleosa che contengono una percentuale elevata di acqua possono rientrare in questa categoria.

3. *Lozioni astringenti e tonici per la pelle.* – Le lozioni astringenti dovrebbero avere come scopo di restringere i *pori* della pelle: in realtà i pori sono le aperture dei follicoli piliferi sulla superficie cutanea e le creme astringenti non hanno alcun potere di restringere tali aperture.

Le lozioni astringenti contengono sali di alluminio, alcol e acque aromatiche di fiori: queste lozioni hanno una modica azione antiperspirante.

I *tonici per la pelle* possono più propriamente essere considerati come lozioni astringenti diluite, costituite principalmente da alcol o acqua di colonia, con piccole aggiunte di acqua di canfora e di essenza di frutti. I tonici sono in realtà lozioni rinfrescanti.

4. *Maschere.* – Le maschere sono impiegate per raggiungere molteplici scopi: ammorbidire e pulire la pelle; avere un effetto diaforetico, astringente, stimolante e rinfrescante. Molti effetti delle maschere per il viso sono immaginari, ma le manipolazioni connesse alla loro preparazione e alla loro applicazione esercitano indubbiamente un'influenza positiva sulla psiche delle donne che le usano.

Esistono quattro categorie principali di maschere: maschere ceree, gelatinose, cretacee e proteiniche.

a) *Maschere ceree.* – Sono costituite principalmente da cera di paraffina a cui vengono aggiunte gelatina di petrolio e piccole quantità di alcol cetilico e stearico. La miscela viene scaldata e applicata calda sulla faccia: queste maschere hanno principalmente un effetto diaforetico e aiutano anche a rimuovere impurità e residui di sporco dal viso.

b) *Maschere gelatinose.* – Sono miscugli gelatinosi solidi costituiti prevalentemente da gelatina, glicerina e gomma adragante. Prima dell'impiego vengono immerse in acqua calda per farle fluidificare, quindi vengono applicate sulla faccia e successivamente coperte con panni caldi. Queste maschere ammorbidiscono e puliscono il viso e provocano una piacevole sensazione di rassodamento.

c) *Maschere cretacee.* – Sono costituite da polveri di gesso o di terre; hanno principalmente un effetto assorbente e detergente; nella maggior parte dei casi sono costituite da polvere di gesso, di caolino colloidale e di bentonite.

d) *Maschere proteiniche.* – Sono composte principalmente da polvere di caseina e di albumina: sono considerate dotate di un buon potere ammorbidente e detergente, ma data la loro natura si decompongono facilmente. L'aggiunta di un preservativo, come ad es. l'ac.-idrossibenzoico, è quindi indispensabile.

5. *Creme preparanti al trucco.* – Si distinguono in: creme evanescenti, creme base per il trucco, fondo-tinta colorati.

a) *Creme evanescenti.* – Sono schematicamente costituite da una sospensione di ac. stearico in un sapone di stearato. Queste creme contengono una grande quantità di aria e scompaiono rapidamente dopo la loro applicazione sul viso: sono però poco raccomandabili per le pelli secche.

b) *Creme base per il trucco.* – Differiscono dalle creme evanescenti perché oltre all'ac. stearico e all'idrato di sodio contengono glicerina e biossido di titanio, che conferiscono loro una maggior consistenza, in modo che possano costituire una base efficace su cui applicare il trucco.

c) *Fondo-tinta colorati.* – Sono costituiti da miscele di oli, grassi e cere con polveri intensamente pigmentate. I più comuni fondo-tinta contengono essenzialmente vaselina molle, ossido di zinco o biossido di titanio a cui si possono aggiungere pigmenti e profumi di varia natura. Lo scopo principale del fondo-tinta è di coprire eventuali piccole imperfezioni della pelle del viso, dandole una superficie liscia uniformemente colorata, sulla quale il trucco successivamente avrà un maggior risalto.

6. *Prodotti per il trucco.*

a) *Rossetti per labbra.* – I rossetti per le labbra sono fra i c. più ampiamente impiegati. Un buon rossetto deve avere molte caratteristiche: deve colorare le labbra uniformemente, il colore deve essere abbastanza persistente ma anche facilmente asportabile; il rossetto deve avere un buon odore ed essere contemporaneamente abbastanza consistente da mantenere la forma di bastoncino e abbastanza molle da spalmarsi uniformemente sulla superficie delle labbra. Infine non dev'essere tossico ed essere dermatologicamente innocuo.

La composizione di un rossetto per labbra è sempre molto complessa: l'eccipiente è costituito da un miscuglio di cere, grassi ed oli. Le cere danno consistenza al rossetto: la cera d'api, la cera di carnauba, l'ozokerite sono le cere più usate.

I grassi sono emollienti e devono essere al tempo stesso consistenti e dotati di basso punto di fusione: il burro di cacao è il grasso più comunemente usato.

Oli vegetali idrogenati e paraffina liquida sono impiegati per dare untuosità ai rossetti.

All'eccipiente bisogna incorporare i pigmenti dei quali il più comunemente usato è l'eosina acida: l'eosina deve essere disciolta in un solvente, quale l'alcol tetraidrofurfurolo e i suoi esteri. Oltre all'eosina si possono usare anche altri pigmenti, in particolare alcune lacche.

b) *Rassetti per viso.* – I rossetti per viso sono generalmente polveri rese compatte mediante compressione. L'eccipiente è costituito da una miscela di talco e ossido di zinco, a cui si aggiungono amido di riso e stearato di zinco che hanno un buon potere legante e favoriscono la compattezza del rossetto; il pigmento viene aggiunto in percentuale variabile dall'1 al 6%, a seconda delle tonalità richieste.

c) *Mascaro.* – I c. delle ciglia sono chiamati *mascara*: essi possono essere in forma solida, cremosa o liquida. Lo scopo del mascara è di scurire e aumentare la lunghezza apparente delle ciglia. Un buon mascara deve essere facilmente applicabile, asciugare rapidamente, essere sufficientemente persistente, non essere nè tossico né irritante e non deve conglutinare le ciglia. I colori più impiegati sono il marrone scuro ed il nero: per il colore marrone si impiegano delle lacche, mentre per il nero si usa polvere di carbone.

I mascara solidi hanno come eccipiente un sapone in cui viene incorporata la polvere di carbone: ma questa forma ha l'inconveniente che il sapone si scioglie facilmente e che, se penetra negli occhi, è molto irritante.

Digitized by Google

I mascara cremosi incorporano il pigmento in una crema evanescente e non presentano gravi inconvenienti. I mascara liquidi sono preparati incorporando il pigmento in una mucillagine naturale (gomma adragante) o nella soluzione alcolica di una resina; la resina è resistente e impermeabile, ma è molto irritante se penetra negli occhi.

d) *Matite per le sopracciglia.* – Le matite per gli occhi servono a segnare la linea delle sopracciglia dopo che queste sono state strappate. Le matite per gli occhi hanno eccipienti a base di cere, analoghi a quelli dei rossetti per labbra: i pigmenti invece sono quelli usati per i mascara.

e) *Ombretti.* – Gli ombretti sono usati soprattutto per il trucco della sera. I colori più usati sono il blu, il bianco argento, il verde, il bruno: i pigmenti generalmente sono lacche insolubili ma talora possono essere metalli in polvere (oro, bronzo, alluminio). L'eccipiente generalmente è una miscela di burro di cacao, cere, lanolina e vaselina.

Cosmetici pilari

1. *Shampoo.* – Gli shampoo sono detergenti di superficie (solidi, liquidi o in polvere) atti a rimuovere la polvere e le sostanze organiche depositate sui capelli e sul cuoio capelluto senza nuocere alle buone condizioni dei capelli e dell'organismo.

L'azione degli shampoo si svolge in due tempi: dapprima essi emulsionano la polvere e i lipidi mediante l'abbassamento della tensione superficiale e quindi allontanano le particelle disperse. I componenti degli shampoo sono i detergenti sintetici composti di una porzione molecolare idrofilica, più noti con i loro nomi commerciali (Miranol, Tween 20) che con i loro nomi chimici (lauril imidazolina, etere poliglicolico di sorbitano, monolaurato, etc.).

L'attività schiumogena dello shampoo non è invece indispensabile per la detersione dei capelli ma è importante dal punto di vista psicologico.

Agli shampoo si aggiungono facoltativamente altre sostanze: sostanze sequestranti, come i sali dell'ac. diaminotetracetico, capaci di impedire che alcuni ioni metallici sciolti nell'acqua precipitino diminuendo così l'impressione di pulizia dei capelli; sostanze condizionanti che dovrebbero controbilanciare l'azione troppo energicamente detergente degli shampoo, come ad es. gli alcoli grassi, la lecitina e il glicerolo; sostanze coloranti, capaci di dare una temporanea sfumatura di colore differente.

Agli shampoo si aggiungono spesso sostanze dotate di azione medicamentosa, come il catrame e il solfo colloidale in quelli antiseborroici, o l'olio di cade in quelli per capelli secchi.

Le *creme condizionanti* si usano dopo lo shampoo per restituire almeno in parte ai capelli il film lipidico: sono composte di un agente cationico, di un emulsificante anionico ed il pH dev'essere acidificato con l'aggiunta di ac. lattico o ac. citrico.

2. *Lozioni per i capelli.* – Le lozioni per i capelli vengono usate in dermatologia nei casi di alopecia areata, di alopecia seborroica, di seborrea del cuoio capelluto, e agiscono con una blanda azione disinfettante nei riguardi della componente batterica eventualmente presente, diminuendo la secrezione sebacea, migliorando la circolazione del cuoio capelluto.

I più comuni componenti di queste sostanze sono: la pilocarpina, i composti di ammonio quaternario, la chinina, il resorcinolo, l'olio di cade, il β-naftolo e la cantaridina.

3. *Liquidi per la permanente.* — I metodi per provocare l'ondulazione permanente nei capelli sono due: la permanente a caldo e la permanente a freddo. La permanente a caldo si ottiene per via chimica e termica: i capelli sono impregnati di una soluzione alcalina ovvero di una soluzione alcalina riduttrice; quindi, arrotolati sui bigodini, vengono riscaldati per qualche minuto. Questo fenomeno è dovuto al fatto che le sostanze attive usate, in presenza dell'acqua e per l'elevata temperatura, allentano i ponti disolfurici della cheratina e i capelli si appiattiscono attorno al bigodino africciandosi.

Le sostanze usate sono: soluzioni alcaline a base di ammoniaca, carbonato di sodio, trietanolamina, soluzioni neutre o alcaline di solfito di sodio o di ammonio. L'uso dei prodotti gonfianti derivanti dall'urea o dagli aminoacidi permette di ridurre la concentrazione o di abbassare il pH del liquido.

La permanente a caldo viene ormai usata sempre di meno sia perché troppo energica, sia perchè di risultato incostante.

La permanente a freddo invece si realizza a temperatura ambiente. I capelli vengono arrotolati sui bigodini dopo essere stati impregnati della lozione arricciante. Dopo aver lasciato agire il liquido per il tempo necessario, si fissa l'arricciatura con una lozione fissante.

La prima fase consiste nell'azione chimica sui ponti disolfurici e sui ponti di idrogeno della cheratina per rendere i capelli momentaneamente plastici e deformabili, mediante l'impiego di una soluzione riducente.

La seconda fase consisterà nel fissare questa nuova forma, dovuta all'arrotolamento sui bigodini, restituendo ai capelli le loro primitive proprietà elastiche mediante l'impiego di una soluzione ossidante.

La rottura dei legami della cistina e il riformarsi di questi legami in una posizione differente provocano l'ondulazione permanente.

I liquidi riduttori sono a base di mercaptani, la cui azione, dovuta agli ioni RS provenienti dalla dissociazione del gruppo S-H, dà il seguente risultato:

$$\underset{\text{cheratina}}{K-S-S-K} + \underset{\text{mercaptano}}{2\,R-SH}$$

$$\underset{\text{cheratina ridotta}}{2\,K-SH} + \underset{\text{disolfuro}}{R-S-SR}$$

I mercaptani più noti sono l'ac. tioglicolico, che è certamente il più usato, il tioglicolato di glicole e il tioglicolato di glicerolo; questi ultimi due, pur essendo meno attivi, danno buoni risultati nei capelli tinti o decolorati.

I tioglicolati facilmente danno sensibilizzazioni allergiche.

Le soluzioni fissanti sono a base di agenti ossidanti che agiscono secondo la reazione:

$$\underset{\text{cheratina ridotta}}{2\,K-SH} + \underset{\text{ossigeno}}{1/2\,O_2} \longrightarrow \underset{\text{cheratina ricostituita}}{K-S-S-K} + \underset{\text{acqua}}{H_2O}$$

Gli ossidanti più comunemente impiegati sono: acqua ossigenata, perborato di sodio, bromuro di potassio, ipoclorito di sodio. Nella formulazione dei liquidi riduttori, oltre all'ac. tioglicolico entrano a far parte anche altre sostanze che possono essere altri riduttori, che ne rinforzano o accelerano l'azione, quali l'iposolfito di sodio o l'urea, dei solventi come l'alcol etilico o l'alcol isopropilico, dei prodotti schiumogeni che facilitano la penetrazione del liquido, quali i tensioattivi ionici o no, e infine anche dei preparati cationici quaternari che ammorbidiscono i capelli, sostanze opacizzanti che danno al prodotto un aspetto opalescente più piacevole e sostanze sequestranti per i metalli pesanti e il ferro.

Nella formulazione dei liquidi neutralizzanti entrano, oltre all'acqua ossigenata, acidi deboli come l'ac. acetico, l'ac. citrico, l'ac. lattico, sostanze schiumogene, cere autoemulsionanti, acidi grassi.

Digitized by Google

Per la stiratura dei capelli, cioè per rendere lisci i capelli naturalmente ricci, si impiegano gli stessi prodotti che si usano per la permanente; ci si limita a pettinare i capelli impregnati di liquido riducente con un pettine a denti larghi e li si risciacqua con il fissativo.

4. *Prodotti per la messa in piega dei capelli.* – La messa in piega è una deformazione temporanea dei capelli, che si esegue sui capelli bagnati. Poiché i capelli tendono presto o tardi a riprendere la loro forma originale, si cerca di utilizzare sostanze che prolunghino la durata della messa in piega impregnando i capelli con soluzioni di polimeri naturali o artificiali. Questi polimeri in soluzione alcalina o idroalcalina lasciano sui capelli un film che accresce la stabilità della piega dei capelli.

Un tempo si utilizzavano a questo scopo dei polimeri naturali tipo gomma adragante, alginati, etc. Ora si utilizzano preferibilmente i cosiddetti polimeri sintetici quali il polivinilpirrolidone, le resine acriliche, la dimetilidantoinaformaldeide.

Le lacche per capelli si utilizzano sui capelli asciutti e pettinati, per fermare la pettinatura con un film invisibile.

Fino a qualche tempo fa si utilizzava a questo scopo la gomma lacca, ma attualmente si usano i polimeri sintetici sopra ricordati e le resine tipo *dicrylan*, etc., opportunamente disciolti in alcol etilico o isopropilico. L'applicazione di queste sostanze si fa mediante vaporizzazione sui capelli.

5. *Decoloranti.* – La decolorazione dei capelli si ottiene per ossidazione dei pigmenti melanici. Si tratta di una depolimerizzazione dei pigmenti in derivati carbossilici solubili in mezzo alcalino. Le sostanze impiegate per la decolorazione possono intaccare anche le cheratine. L'acqua ossigenata è un buon ossidante che se usato da solo agirebbe troppo lentamente, perciò si addiziona al momento dell'uso con una soluzione alcalina (ammoniaca). Gli altri ossidanti frequentemente utilizzati sono i persolfati e i perborati. I prodotti decoloranti si trovano in commercio sotto forma di liquidi, di creme, di shampoo, di polveri e di gel. La maggiore o minore consistenza del prodotto è data dall'aggiunta di polimeri vinilici, di derivati della lanolina, di cere autoemulsionanti.

La decolorazione dei capelli tinti artificialmente si chiama decapaggio. I coloranti artificiali sono più difficili da eliminare di quelli naturali. A questo scopo si utilizzano due tipi di prodotti: 1) i riduttori (solfito idrato di sodio o formaldeide sulfossilato di sodio o di zinco sciolti al momento dell'uso in una soluzione acidificata); questo trattamento deve essere seguito da un risciacquo alcalino; 2) gli ossidanti, più energici ma più sicuri, in quanto la decolorazione ottenuta è più stabile.

6. *Tinture.* – L'uso delle tinture per capelli è sempre più frequente ed è legato al desiderio di apparire più giovani coprendo i capelli bianchi o grigi.

In base alla durata del loro effetto le tinture si dividono in: *a*) tinture permanenti; *b*) tinture semipermanenti o riflessi; *c*) tinture fugaci.

a) *Tinture permanenti.* – Le tinture permanenti attualmente in uso sono generalmente sostanze sintetiche che di per sé sono scarsamente colorate ma che assumono il colore voluto a seguito dell'azione di un ossidante: per questo motivo sono chiamate coloranti di ossidazione. Le sostanze coloranti naturali di origine vegetale, come l'*henné* che si estrae dalle foglie essiccate di *Lawsonia inermis*, la camomilla, l'indaco, hanno ormai solo un interesse storico; le sostanze coloranti di origine minerale, come alcuni sali di piombo o il nitrato di argento, sono state addirittura proibite a causa del loro effetto tossico.

I coloranti sintetici più usati sono composti aromatici appartenenti alle classi chimiche delle diamine, degli aminofenoli e dei fenoli.

Alla prima classe appartengono la *p*-fenilendiamina, la *p*-toluendiamina, la *p*-aminodifenilamina, etc.; alla seconda il *p*-diaminoanisolo; il *p*-aminofenolo, etc.; alla terza, l'α-naftolo, l'idrochinone, la resorcina, etc.

Come si realizzi il meccanismo dell'ossidazione non è ancora completamente chiaro, ma il risultato è sempre la produzione, per ossidazione e polimerizzazione, di un pigmento che si fissa sulla cheratina. Le molecole che si formano possono essere anche estremamente complesse. La formulazione del prodotto commerciale, frutto di molti studi empirici, tendenti ad ottenere tutte le possibili sfumature desiderate, consta di: 1) un supporto propriamente detto, soluzione, emulsione fluida o cremosa, olio, shampoo, etc.; 2) una base; 3) modificatori; 4) coloranti per le sfumature; 5) un alcalinizzante che è in genere l'ammoniaca; 6) un antiossidante, per evitare un'ossidazione troppo rapida prima che il prodotto sia applicato: di solito è un solfito o l'ac. tioglicolico. Le tinture decoloranti sono quelle in cui simultaneamente si schiariscono i capelli con acqua ossigenata e ammoniaca e poi si tingono con i coloranti d'ossidazione.

b) *Tinture semipermanenti o riflessi.* – Le tinture semipermanenti danno ai capelli dei riflessi leggeri, sulle tonalità naturali dei capelli, che durano da 4 a 6 settimane.

L'applicazione di queste sostanze è molto semplice e anche la formulazione non pone problemi particolari, salvo che non ci sia incompatibilità con gli altri prodotti usati per i capelli.

I coloranti usati sono: derivati delle amine aromatiche degli aminofenoli, dei fenoli o polifenoli; solventi organici, tipo quelli usati nell'industria tessile, opportunamente adattati per i capelli; complessi anionici-cationici, tipo i coloranti azoici acidi; certi coloranti azoinici; coloranti autossidabili, cioè quelli che sotto l'influenza dell'ossigeno dell'aria formano polimeri colorati, i principali sono derivati del triidrossibenzene, aminoidrochinone, o 2-4 diaminofenolo.

In pratica distinguiamo i riflessi in: riflessi fantasia, riflessi naturali, riflessi grigi. I riflessi fantasia si ottengono con i coloranti nitrati che danno ad una capigliatura naturale, senza capelli grigi, dei riflessi dorati, rossi, mogano o viola.

c) *Tinture fugaci.* – Le tinture fugaci generalmente sono costituite da coloranti azoici o da coloranti basici derivati dal trifenilmetano. Queste tinture sono impiegate nella maggior parte dei casi come risciacqui, dopo uno shampoo, per dare una colorazione transitoria ai capelli.

Cosmetici per il corpo

1. *Antisudoriferi.* – Il sudore umano è prodotto dalle ghiandole sudoripare eccrine e dalle ghiandole sudoripare apocrine. Il sudore eccrino di per sé non avrebbe un odore spiacevole: diviene tale quando viene decomposto dai batteri presenti sulla superficie cutanea. I c. antisudoriferi si dividono in due classi principali: quelli che dovrebbero eliminare il cattivo odore del sudore, o *deodoranti*, e quelli che dovrebbero ridurre la quantità della sudorazione, o *antiperspiranti*.

I deodoranti più comunemente usati sono la clorofillina e l'esaclorofene. La clorofillina può ridurre il cattivo odore del sudore, a patto di essere impiegata per uso topico in concentrazione adeguata. L'esaclorofene è una sostanza antisettica, conosciuta anche come G11, che alla concentrazione del 2% viene impiegata in molti saponi antisettici. L'efficacia dell'esaclorofene come deodorante

Digitized by Google

sembra essere dovuta al controllo esercitato da questo antisettico sulla flora batterica della superficie cutanea, che, almeno in parte, è responsabile del cattivo odore del sudore. Anche gli antibiotici per uso topico hanno un'azione deodorante: il loro uso per questo scopo non è molto diffuso a causa della possibilità di sensibilizzazioni allergiche.

Gli antiperspiranti più usati sono alcuni sali metallici, soprattutto i sali di alluminio e, in grado minore, quelli di zinco. I sali più comunemente usati sono: il cloruro di alluminio, il solfato di alluminio, il fenolsolfato di alluminio. Tutti questi sali hanno in comune la caratteristica di essere precipitanti delle proteine e di provocare un lieve processo infiammatorio intorno alle ghiandole sudoripare: l'intimo meccanismo mediante il quale essi riducono la quantità del sudore non è ancora ben chiaro. I preparati antiperspiranti sono in commercio sotto varie forme: polveri, bastoncini, liquidi e creme (v. ANTIDIAFORETICI).

2. *Depilatori.* – Sotto il nome di depilatori sono raccolte sostanze capaci di eliminare i peli del corpo, senza provocare danni alla pelle. Considerando che la cheratina dei peli e la cheratina dello strato corneo sono simili, non è facile raggiungere lo scopo e inevitabilmente si produce una lieve infiammazione della cute nelle regioni del corpo su cui più frequentemente vengono impiegati i depilatori, cioè le ascelle e le gambe. Le sostanze chimiche più comunemente usate come depilatori sono il solfuro di stronzio e alcuni derivati dei mercaptani.

I depilatori a base di solfuro di stronzio sono molto efficaci e raggiungono il loro effetto con un'applicazione di pochi minuti (3-5 min): d'altra parte sono piuttosto irritanti e alcune persone sono facilmente sensibilizzate e inoltre hanno un cattivo odore di idrogeno solforato.

I depilatori contenenti derivati dei mercaptani agiscono in ambiente alcalino e richiedono un più prolungato periodo di applicazione (7-8 min): hanno un odore meno spiacevole ma possiedono ugualmente un discreto potere irritante.

3. *Prodotti solari.*

a) *Prodotti antisolari.* – Le sostanze antisolari possono agire con due meccanismi diversi: o disperdendo la luce che raggiunge la pelle per diffrazione, o assorbendo la frazione eritematosa dei raggi solari. Nella prima categoria sono compresi alcuni ossidi minerali che si presentano come polveri bianche: le sostanze più conosciute sono l'ossido di zinco e il biossido di titanio. Queste sostanze prevengono sia le scottature solari che l'abbronzamento: esse però hanno un impiego limitato fra i c. antisolari.

Nella seconda categoria sono comprese le sostanze che assorbono specificamente le radiazioni U.V. eritematogene, al di sotto dei 3200 Å. Le sostanze che rientrano in questa categoria non devono essere tossiche, devono essere innocue, non assorbibili dalla pelle, assorbire le radiazioni eritematogene, non essere fotolabili, né decomponibili sulla pelle umana. I requisiti di tollerabilità, che sono comuni a tutti i c., devono essere rigorosamente controllati per i prodotti antisolari perché spesso questi sono impiegati su estese superfici cutanee, e talora la cute non è integra, ma già alterata dall'azione del sole. Molte sostanze chimiche possono essere classificate in questa categoria: i derivati dell'ac. *p*-aminobenzoico, gli antranilati, i derivati dell'ac. cinnamico, il benzilsalicilato, i benzofenoni, il petrolato. L'ac. *p*-aminobenzoico in soluzione alcolica al 5% sembra essere il preparato dotato di maggiore attività.

b) *Prodotti abbronzanti.* – I prodotti abbronzanti possono essere classificati in due categorie principali: prodotti che dipingono la pelle e prodotti che provocano una vera abbronzatura. La sostanza più conosciuta della prima categoria è il diidrossiacetone, che viene usato in soluzione al 2,5%, incorporato in una crema o in una soluzione idroalcolica; l'applicazione di uno di questi prodotti induce nel giro di qualche ora un abbronzamento che dura pochi giorni: l'uso del diidrossiacetone non ha finora provocato inconvenienti di sorta. Il meccanismo d'azione del diidrossiacetone sembra consistere in una interreazione con gli amino-gruppi liberi della cheratina.

Nella seconda categoria rientrano le furocumarine, la più conosciuta delle quali è il tri-soralene (tri-metossipsoralene). Si tratta di sostanze che vengono somministrate per bocca, che provocano un aumento della sensibilità della pelle ai raggi U.V. e che conseguentemente stimolano la produzione di melanina.

La pigmentazione compare alcuni giorni dopo l'inizio dell'uso di questa sostanza, che è molto utile anche per la cura della vitiligine; il suo impiego non è privo di inconvenienti e dev'essere sempre sotto stretto controllo medico.

Effetti dannosi dei cosmetici

Gli effetti dannosi dei c. sono oggigiorno quasi esclusivamente locali: gli effetti generali, dovuti all'assorbimento di sostanze nocive, appartengono alla storia della cosmetologia, quando fra i c. erano impiegati alcuni metalli pesanti notevolmente tossici come il piombo e l'argento.

I danni locali possono essere provocati dai c. con due meccanismi diversi: uno irritativo e uno allergico. I danni di natura irritativa sono alla base di quel fenomeno che i francesi chiamano *nocività primaria* e dipendono principalmente dalla natura dei c.; i danni di natura allergica sono alla base della *nocività secondaria* e dipendono essenzialmente dallo stato allergico del singolo soggetto.

1. *Effetti dannosi dei cosmetici per il viso.* – Fra i c. per il viso i più nocivi sono i rossetti per le labbra e i c. per gli occhi. I rossetti per le labbra possono provocare cheiliti allergiche con una discreta frequenza. Dei tre componenti principali dei c., eccipiente, profumo e colorante, quest'ultimo è la causa di gran lunga più frequente delle cheiliti allergiche. In particolare fra i coloranti l'allergene più importante è l'eosina che può sensibilizzare gli individui sia direttamente che con un meccanismo fotodinamico. I coloranti derivati dal carminio hanno un potere allergizzante molto inferiore e sono impiegati nei rossetti ipoallergici. La sensibilizzazione allergica al profumo è un'evenienza molto più rara.

I c. oculari, soprattutto i mascara e gli ombretti, possono provocare dermatiti allergiche con una discreta frequenza. Anche in questi c. gli allergeni più comuni sono i coloranti, soprattutto i sali di cobalto e la *p*-fenilendiamina.

2. *Effetti dannosi dei cosmetici pilari.* – Fra i c. dei capelli quelli capaci di effetti nocivi sono gli shampoo, i liquidi per le permanenti e le tinture.

Gli shampoo sono dotati di un certo potere irritante primario dovuto alla loro azione sgrassante che rende la cute del cuoio capelluto secca e ne facilita le screpolature. Inoltre gli shampoo spesso sono un fattore coadiuvante importante nelle dermatiti eczematose delle mani dei parrucchieri.

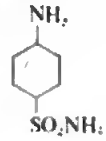
I liquidi per le permanenti possono provocare dermatiti sia irritative sia allergiche. Le dermatiti irritative sono le più frequenti e generalmente si osservano sul cuoio capelluto dei soggetti trattati e sono dovute al fatto che i liquidi per permanenti hanno la capacità di attaccare non solo la cheratina dei capelli, ma anche quella dell'epitelio di rivestimento del cuoio capelluto e quindi, se rimangono

Digitized by Google

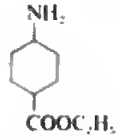
a contatto della cute per un periodo troppo prolungato, possono provocare irritazioni o addirittura bruciature superficiali. Le dermatiti allergiche di tipo eczematoso sono relativamente più rare e si osservano più frequentemente sulle mani dei parrucchieri; infatti essi sono a contatto con i liquidi per le permanenti molto più frequentemente delle loro clienti, ed inoltre sono spesso soggetti all'azione sgrassante, favorente gli eczemi, degli shampoo.

Le tinture per i capelli sono certamente la categoria di c. più nociva. Fra i coloranti delle tinture la *p*-fenilendiamina, impiegata nelle tinture nere, è la sostanza più frequentemente in causa. Le tinture per i capelli provocano dermatiti eczematose del cuoio capelluto, che spesso possono diffondersi alla faccia e al collo: la loro azione irritativa primaria è praticamente assente. La dermatite eczematosa da tintura comincia generalmente alla nuca, ai padiglioni auricolari, o anche alle regioni oculari, per diffondersi successivamente a tutto il cuoio capelluto. La *p*-fenilendiamina è l'allergene più frequentemente in causa: la sensibilizzazione verso la *p*-fenilendiamina è particolarmente pericolosa perché questa sostanza, che ha

parafenilendiamina



sulfanilamide



benzocaina

una composizione chimica affine a quella dei sulfamidici e di alcuni anestetici locali, provoca fenomeni di sensibilizzazione di gruppo con questi medicamenti. Gli individui sensibilizzati alla *p*-fenilendiamina possono quindi andare incontro a una recidiva della dermatite eczematosa anche in seguito all'ingestione di un sulfamidico o all'iniezione di un anestetico, ad es. nell'occasione di una estrazione dentaria.

In Francia l'uso della *p*-fenilendiamina è proibito; in Inghilterra, U.S.A. e paesi scandinavi il suo impiego è tollerato, previo test che escluda la sensibilizzazione.

3. *Effetti dannosi dei cosmetici per il corpo.* – L'esaclorofene, usato negli antisudoriferi deodoranti, può essere assorbito anche dalla cute integra, dando luogo a manifestazioni tossiche generalizzate. È stato proposto di diminuirne la concentrazione nei prodotti cosmetici allo 0,75%.

Bibliografia

Hibbott H. W., *Handbook of Cosmetic Science*, 1963, Pergamon, Oxford.
Jellinek J. S., *Formulation and Function of Cosmetics*, 1970, Wiley, New York.
Balsam M. S., Sagarin E., *Cosmetics. Science and Technology*, 1957, Interscience, New York.
Serri F., *Aspetti tossico-allergici dei cosmetici*, in *Argomenti di tossicologia*, II, 1970, Soc. Ital. di Tossicologia.
Sidi E., Aron Brumetière R., *Précis de dermatologie corrective*, 1952, Masson, Paris.
Sidi E., Zviak G., *Problèmes capillaires*, 1966, Gauthier-Villars, Paris.
Wilkinson J. B., *Harry's Cosmetology*, 1973, Leonard Hill, London.

FERNANDO SERRI E DECIO CERIMELE

COSMICI RAGGI

F. *rayons cosmiques*. - I. *cosmic rays*. - T. *kosmische Strahlen*. - S. *rayos cósmicos*.

SOMMARIO

Radiazione cosmica (col. 1230): *Cenni storici*. - *Le caratteristiche più importanti dei raggi cosmici primari*. - *Composizione della radiazione cosmica primaria*. - *Spettro d'energia della radiazione primaria*. - *Componenti secondarie*. - *Componenti primarie rare*. - *Cinture di radiazione*. - **Origine dei raggi cosmici** (col. 1238). - **Problemi di protezione dalla radiazione cosmica** (col. 1239).

Radiazione cosmica

Cenni storici

Nel 1901 Wilson, Elster e Geiger studiando la conduzione dell'elettricità nei gas furono portati a suggerire, come ipotesi di lavoro, che la ionizzazione in un recipiente chiuso in alta quota fosse dovuta ad una radiazione extraterrestre penetrante nella nostra atmosfera. Nel 1912 Hess si alzò con un pallone tra i 4,3 e 5,3 km per 3,5 h usando a bordo tre elettroscopi del tipo di Wulf e vide che dapprima la ionizzazione decresceva con l'altezza (scarica dell'elettroscopio più lenta): questa ionizzazione era dovuta essenzialmente alla radioattività della crosta terrestre. Ma sopra i 700 m la ionizzazione cresceva finchè a 5,3 km l'elettroscopio veniva scaricato 4 volte più rapidamente che al livello del mare. Hess scriveva: « I risultati delle mie osservazioni si spiegano assumendo che una radiazione di grandissimo potere penetrante entri nella nostra atmosfera dall'esterno ».

Sulla validità delle conclusioni di Hess rimasero parecchie riserve (non del tutto giustificate) finchè esperimenti di Hoffmann e Millikan (con i primi palloni sonda) nel 1929 eliminarono tutti i dubbi rimasti sulla esistenza di questi *raggi cosmici*.

Da allora le ricerche sui r. c. si sono estese sempre più, costituendo uno dei rami più importanti della fisica e contribuendo, attraverso la descrizione molto dettagliata della radiazione cosmica, ad aumentare le nostre informazioni sulla esistenza e sulle proprietà delle particelle elementari e dei nuclei.

Fino al 1929 si pensava comunque che i r. c. fossero sostanzialmente raggi γ di energia molto alta ed infatti nella letteratura essi venivano denominati *Ultragammastrahlung* (da $\approx$ 20 a $\approx$ 1000 MeV).

Studi compiuti nel 1929 portano:

a) alla conclusione che i r. c. primari devono essere carichi (Bothe-Kolhorster);

b) alla scoperta degli sciami elettromagnetici, effetto secondario dei r. c. (Skobeltzin);

c) alla scoperta che al livello del mare una gran parte dei r. c. sono particelle cariche di energia $>$ 1 GeV che attraversano più di 1 m di Pb (Rossi).

I due problemi fondamentali che vengono studiati negli anni 30 riguardano la natura della radiazione primaria e la composizione della radiazione locale (secondaria) che viene prodotta dai r. c. primari interagendo con i nuclei e gli atomi dell'aria. L'uso della Terra, o meglio del suo campo magnetico, come analizzatore magnetico ha permesso di risolvere il primo problema: *a*) con la scoperta dell'effetto di latitudine (Compton e Clay); *b*) con la scoperta dell'effetto Est-Ovest (Alvarez, Compton, Jonson e Rossi).

Si conclude così che i r. c. primari sono nella maggior parte protoni.

Digitized by Google

Tra i numerosi risultati sulla composizione della radiazione secondaria, ricordiamo: 1) la scoperta del positrone (Anderson, Blackett, Occhialini); 2) lo studio della cascata elettrofotonica (teoria Bethe, Heitler, Landau); 3) la scoperta del mesone μ, una particella di carica unitaria, ma con massa (che può non avere un unico valore) più grande di quella m_e di un normale elettrone libero e molto più piccola di quella m_p di un protone (Anderson, Neddermeyer). Nel 1938 si vede poi che questa particella chiamata anche *muone*, di massa $m_\mu = 213\ m_e$, decade con vita 10^{-6} sec (Rasetti, Rossi *et al*).

Si conclude così che i r. c. secondari locali sono composti di due componenti: la *penetrante* che è costituita da muoni e la *molle* che è costituita da elettrofotoni.

In seguito è stato scoperto nella radiazione cosmica un secondo mesone, il *mesone* π (Powell, Occhialini, Lattes, 1947).

Negli anni successivi si studiano le interazioni nucleari dei r. c. Tra i loro prodotti si scoprono gli *iperoni* e i *mesoni K*. Poi si sviluppa la valanga di scoperte di nuove particelle e risonanze: ma a questo punto sono le macchine acceleratrici che subentrano ai r. c. come sorgente principale di nuove particelle elementari.

Nel 1949 Peters e Kaplon trovano che tra i r. c. primari vi sono (oltre ai protoni e alle particelle α) anche i *nuclei* pesanti con numero atomico Z fino a ≈ 30.

Negli anni '60 e '70 i nuovi argomenti di studio (favoriti tra l'altro dall'uso di missili, satelliti artificiali e sonde spaziali) sono i r. c. solari, gli sciami estesi, le fasce di Van Allen, le componenti rare (elettroni, neutrini), le variazioni temporali.

Le caratteristiche più importanti dei raggi cosmici primari

I r. c. sono costituiti da particelle o fotoni che incidono sulla terra provenendo dal Sole, dalla Galassia o da zone extragalattiche (*r. c. primari*) e si moltiplicano nell'atmosfera dando luogo a varie componenti secondarie.

Il *flusso*, F, *dei r. c. primari* con energie $E > 0{,}5$ GeV (nel periodo di minima perturbazione solare del 1965) è:

(1) $F = 0{,}3$ particelle/cm$^2 \cdot$ sr $\cdot$ sec
(sr = steradiante, unità di misura dell'angolo solido)

Il dato più importante è la *grande energia E individuale* delle particelle. In media è: $E = 3{,}6 \cdot 10^9$ eV $= 3{,}6$ GeV $= 5{,}75 \cdot 10^{-3}$ erg.

Si sono avuti finora 4 casi di energia massima misurata, $E_{max} = 4 \cdot 10^{20}$ eV $= 6{,}4 \cdot 10^7$ erg. $= 6{,}4$ J.

Con l'energia media delle particelle ora data e integrando su mezza sfera (arrivo isotropo dall'esterno) si ha per il *flusso omnidirezionale di potenza* φ_{RC} incidente per cm^2 sull'atmosfera terrestre nelle zone polari geomagnetiche (che è pari al flusso che vi sarebbe ovunque se non esistesse il campo magnetico terrestre):

$$(2) \qquad \varphi_{RC} = 2\pi \times 0{,}3 \frac{\text{part.}}{\text{cm}^2\,\text{sec}} \times \frac{10\ \text{GeV}}{\text{part.}} = 3 \times 10^{-9}\ \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$$

Per confronto ricordiamo che la costante solare, cioè la potenza della luce solare in arrivo su una superficie esposta normalmente al sole fuori dell'atmosfera è:

$$(3) \qquad \varphi_{sol} = \frac{2\ \text{cal}}{\text{cm}^2\,\text{min}} = 1{,}3 \times 10^{-1}\ \frac{\text{W}}{\text{cm}^2}$$

Per ottenere nei due casi la potenza complessiva incidente su tutta la Terra, il flusso unidirezionale solare (3) va integrato sul cerchio massimo esposto normalmente ad esso, e quello omnidirezionale (2) dei r. c. va integrato su tutta la sfera (si osservi però che usando il flusso polare, sopravalutiamo il flusso effettivo di r. c. in arrivo). Otteniamo il rapporto:

$$(4) \qquad \frac{W_{sol}}{W_{RC}} = \frac{\pi R_0^2 \varphi_{1\,sol}}{4\,\pi R_0^2 \varphi_{RC}} = \frac{1{,}3 \times 10^{-1}}{4 \times 3 \times 10^{-9}} \approx 10^7$$

Invece la potenza incidente sulla sfera terrestre tramite i r. c. risulta dello stesso ordine di quella W_{stell} incidente tramite la luce delle stelle ($W_{stell} = 2 \cdot 10^{-3}$ erg/cm$^2 \cdot$sec$\cdot$sr).

Poiché il raggio della terra è $R_O \approx 6000$ km, si ha che la potenza totale in arrivo sulla Terra stessa tramite i r. c. (dissipata poi attraverso l'atmosfera e la crosta terrestre) è:

$$W_{RC} = 4\pi\, R_0^2\, \varphi_{RC} \approx 4\pi\, (6 \times 10^6)^2\, \text{cm}^2 \times 3 \times 10^{-9}\, \frac{\text{W}}{\text{cm}^2} \approx$$
$$\approx 1{,}7 \times 10^{10}\ \text{W}.$$

Osserviamo infine:

a) La densità spaziale di energia dovuta ai r. c. è, vicino alla Terra, $e_{RC} = 0{,}6$ eV/cm$^3 \approx 10^{-12}$ erg/cm^3, lievemente maggiore della densità di energia della luce stellare ($\approx 0{,}4$ eV/cm^3).

b) Carattere fondamentale della radiazione cosmica è la isotropia di arrivo (i r. c. di bassa energia mostrano una certa anisotropia, mentre le particelle con $E > 10^{11}$ eV sono isotropiche).

c) Si ha variazione dell'intensità della radiazione cosmica in funzione del tempo per energie $E < 10^{11}$ eV. Vari fenomeni locali possono modulare l'intensità: ma sopra questa energia non vi sono variazioni molto sensibili.

d) La costanza nel tempo dell'intensità dei r. c.: negli ultimi 35.000 anni essa è variata solo del 10-20% e vi è evidenza che debba essere rimasta praticamente costante negli ultimi $7 \cdot 10^6$ anni.

e) La quantità di moto più piccola con la quale una particella di carica Z può giungere alla superficie terrestre dipende dalla latitudine geomagnetica λ. La dipendenza dell'intensità dalla latitudine λ ad es. per le particelle α è mostrata in tab. I.

TAB. I. DIPENDENZA DALLA LATITUDINE DELL'INTENSITÀ DELLE PARTICELLE α

λ	E_{min} (GeV)	F (particelle/cm$^2 \cdot$ sec $\cdot$ sr)
10°	6,98	23,7 ± 2,2
41°	2,53	90 ± 3
55°	1,23	320 ± 23

$I(E) = (350 \pm 50)\ E^{-1.45 \pm 0.16}$

Composizione della radiazione cosmica primaria

Questa composizione è stata studiata ad altezze che corrispondono a spessori residui di atmosfera di ≈ 3 g/cm^2 o al di fuori dell'atmosfera con razzi e satelliti artificiali. Per energie $E < 10^{12}$ eV il flusso è sufficiente per permettere queste misure dirette. La componente nucleonica è $\approx 97\%$ del totale; il restante è dovuto a elettroni e per $> 0{,}1\%$ a raggi γ.

Per $E > 10^{12}$ eV si ricavano informazioni indirette per la componente nucleonica dallo studio degli sciami estesi atmosferici.

La tab. II si riferisce alla composizione dei primari esistenti nelle vicinanze della Terra, in periodi di minima attività solare, e rappresenta con buona approssimazione la composizione della radiazione in equilibrio nella nostra Galassia. I flussi sono extrapolati al di fuori della magnetosfera (zona dello spazio in cui agisce il campo magnetico terrestre) e quindi non sono alterati dall'azione del campo geomagnetico.

In tabella sono date anche le abbondanze universali, cioè

Digitized by Google

TAB. II. COMPOSIZIONE DEI RAGGI COSMICI PRIMARI ESISTENTI NELLE VICINANZE DELLA TERRA

Elemento	Carica Z	Flusso (particelle/ /cm² · sec · sr)	% a uguale energia per nucleone (ε/A)	Abbondanza media universale
H	1	0,33	94	86,5
He	2	0,05	5,4	13,3
Li, Be, B nuclei leggeri (*L*)	3, 4, 5		$\approx 1 \cdot 10^{-1}$ { $3{,}5 \cdot 10^{-2}$, $2{,}2 \cdot 10^{-2}$, $6 \cdot 10^{-2}$ }	$4{,}3 \cdot 10^{-7}$
C, N, O, F nuclei medi (*M*)	6, 7, 8, 9	0,006	$3{,}7 \cdot 10^{-1}$ { $17 \cdot 10^{-2}$, $8 \cdot 10^{-2}$, $10 \cdot 10^{-2}$, $2 \cdot 10^{-2}$ }	$1{,}3 \cdot 10^{-1}$
nuclei pesanti (*H*)	$10 \leq Z \leq 20$		$\approx 10^{-1}$	$1{,}3 \cdot 10^{-3}$
nuclei molto pesanti (*VH*)	$Z \geq 20$		$3{,}7 \cdot 10^{-2}$	$6 \cdot 10^{-4}$

la composizione media dell'universo, ricavate da osservazioni su meteoriti, atmosfere stellari e specialmente sul Sole e corrette in base a teorie di nucleogenesi. Si nota che mentre le due distribuzioni sono molto simili per quanto riguarda H ed He, esiste una forte differenza per gli elementi leggeri (Li, Be, B) praticamente assenti nell'universo e presenti in quantità apprezzabile nella radiazione cosmica.

Se all'origine la radiazione cosmica ha la stessa composizione dell'universo medio, ciò si può interpretare come derivante dalla frammentazione di nuclei pesanti in collisioni con la materia interstellare; su questa base si ottiene un valore di $(2{,}5 \pm 0{,}5)$ g/cm² per la quantità di materia incontrata dalle particelle durante il loro moto. Supponendo una densità di materia (idrogeno) di ≈ 1 atomo/cm³ per il disco galattico e di $\approx 10^{-3}$ atomi/cm³ per l'alone galattico, l'età media stimata per la radiazione galattica risulta dell'ordine di 10^6-10^7 anni.

Nella tab. II si nota che gli elementi pesanti *H* (Si-Fe) in rapporto a quelli medi (C, N, O) sono 3 volte più abbondanti nella radiazione cosmica che non nell'universo.

Sulla base delle nostre conoscenze sulla evoluzione stellare questa abbondanza di elementi pesanti può indicare o un'origine dei r. c. nelle regioni correlate con stelle e in cui la sintesi degli elementi è molto avanzata: Giganti Rosse, Novae e Supernovae, oppure un meccanismo di accelerazione che favorisce i primari pesanti.

Si vede come nei r. c. i nuclei con Z pari sono più abbondanti dei nuclei con Z dispari, il rapporto pari/dispari essendo di 8:1 per $6 \leq Z \leq 15$. Ciò rende difficile l'ipotesi che siano processi di spallazione negli spazi interstellari o nella sorgente a controllare la presenza dei nuclei di medio Z.

Le particelle dei r. c. con energia maggiore di alcuni GeV sono per la maggior parte di origine extrasolare.

Spettro d'energia della radiazione primaria

La componente nucleonica primaria ha uno spettro di energia conosciuto da $\approx 10^8$ eV (limite inferiore per la radiazione galattica) fino a $\approx 10^{20}$ eV.

Lo spettro integrale dell'energia della radiazione cosmica può essere rappresentato da una legge di potenza:

$$F(> E) = k\, E^{-\gamma} \tag{5}$$

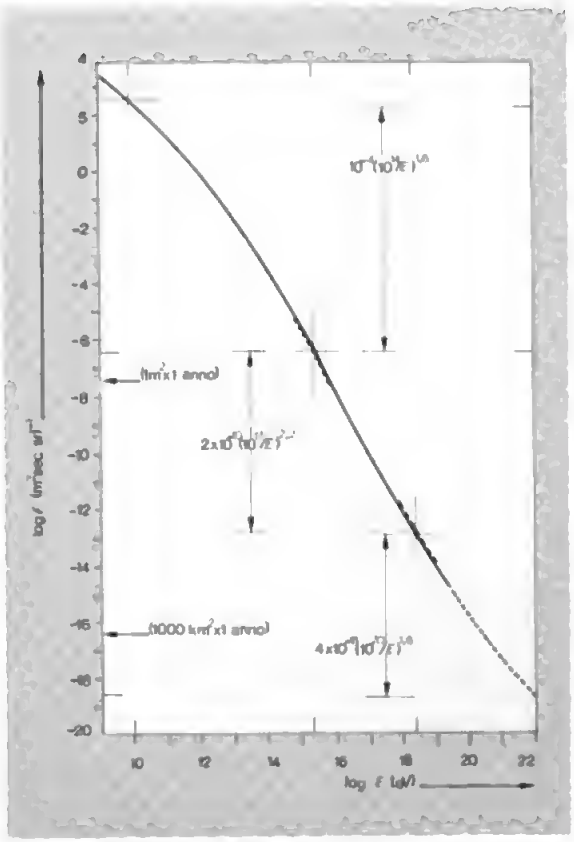


Fig. 1. Spettro integrale di energia dei primari. In ascissa l'energia dei r. c. e in ordinata l'intensità dei r. c. (v. testo).

Digitized by Google

con $1 < \gamma < 2$ ed E (energia totale delle particelle) variante tra 10^9 e 10^{20} eV. Il valore di γ varia nettamente dalle energie minori alle energie più grandi passando dal valore 1,6 al valore 2,2 per poi tornare ad 1,6. La fig. 1 mostra questi valori di γ ed i corrispondenti valori di k.

Fino a $E < 10^{13}$ eV, le misure vengono fatte direttamente sulle particelle primarie e i protoni vengono separati dagli elementi più pesanti; per le energie superiori l'intensità della radiazione primaria scende a valori così bassi $F(E > 10^{13}$ eV) $\approx 10^{-6}/(cm^2 \cdot sec \cdot sr)$, che bisogna ricorrere a misure indirette.

Le particelle di grande energia producono nell'atmosfera enormi sciami (detti sciami estesi atmosferici) attraverso successive interazioni con gli atomi che incontrano lungo il loro cammino. Tali sciami possono contenere milioni di particelle che, al livello del mare, si spargono su un'area $\approx 10^4$-10^6 m^2. Attraverso lo studio degli sciami è possibile determinare l'energia e la direzione di provenienza delle particelle che li hanno prodotti.

La ricerca di r. c. d'alta energia si fa anche sottoterra.

Il limite inferiore dello spettro di energia dei r. c. è posto abitualmente a ≈ 1 GeV per protoni. Però durante un lungo periodo quiescente dell'attività solare (nel suo ciclo di 11 anni) si sono trovati vicino al Polo Nord geomagnetico protoni da 100 MeV, che non dovevano essere solari ma cosmici.

Questo limite inferiore ($\approx 10^8$ eV) per l'energia della radiazione galattica incidente sulla magnetosfera può essere dovuto alla natura delle sorgenti di emissione e dei processi successivi di accelerazione nello spazio galattico, oppure a un effetto di modulazione solare; la composizione della radiazione è costante fino a 10^{12}-10^{13} eV; lo spettro integrale in funzione dell'energia per nucleone o in funzione della rigidità magnetica è identico per tutti gli elementi, ciò che suggerisce una comune origine e un comune meccanismo di accelerazione; a parità di energia totale, i protoni rappresentano circa il 50% della radiazione totale.

Componenti secondarie

La fig. 2 riporta il conteggio di un contatore posto su un missile che dal l.d.m. va fino alla quota di ≈ 130 km: si registra l'intensità della *componente totale ionizzante*, cioè il flusso di particelle cariche (ionizzanti) che penetrano la parete sottile di un contatore, indipendentemente dalla loro natura (totale).

Usando 2 o 3 contatori in coincidenza, si può misurare ancora una *totale ionizzante*, ma con un taglio di penetrazione diverso, e si possono eliminare così, oltre alla radioattività, anche le particelle meno penetranti dei r. c. Al variare del materiale delle pareti del contatore varia la sua efficienza di rivelazione per le particelle di diversa natura: si ha cioè un caso tipico in cui l'individuazione di una certa componente è direttamente legata allo strumento di rivelazione.

La componente totale ionizzante può essere una componente sia primaria che secondaria; essa è la prima componente che è stata rivelata e studiata, al suolo, attraverso e fuori dell'atmosfera: per la semplicità e riproducibilità delle misure essa è usata anche ora per misure di flusso in prima approssimazione su veicoli spaziali.

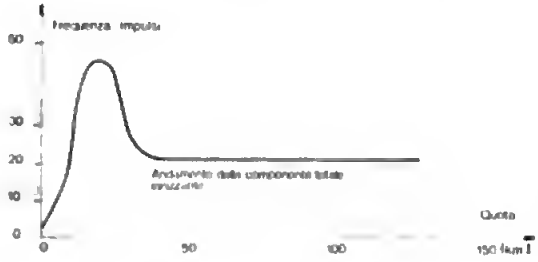


Fig. 2. Conteggio di un rivelatore, posto su di un missile, della componente totale ionizzante.

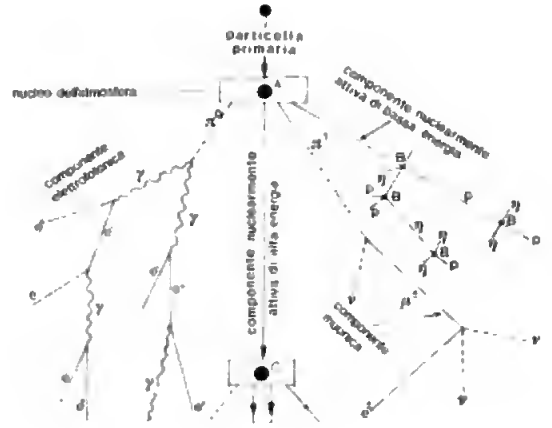


Fig. 3. Sviluppo di uno sciame prodotto da una particella primaria che urta contro un nucleo dell'atmosfera.

Con attrezzature più complicate si sono poi cominciate a distinguere altre componenti di r. c. secondari, in seno alla totale ionizzante.

Una prima distinzione fra *componente dura* (o *penetrante*) e *molle* si fa in base allo spessore di assorbitore che le particelle sono capaci di attraversare (ad es. 10 cm di Pb). Anche qui, in seno alle due componenti le particelle non sono omogenee né per natura né per energia, perché il potere penetrante non è funzione univoca dell'energia per particelle diverse.

Si è allora cercato di individuare le componenti mediante la selezione di particolari gruppi di particelle che hanno tra loro particolari relazioni genetiche come mostra la fig. 3 ove è schematizzata la catena di eventi tipici provocata da un primario. Con A si indicano le interazioni in cui l'energia è superiore alla soglia per creazione di mesoni; con B quelle in cui la soglia non è raggiunta.

Nella prima interazione A, l'energia E_p del primario viene ripartita tra i seguenti secondari:

a) Componente *nuclearmente attiva* (nucleoni, antinucleoni, mesoni). Questa componente può produrre successive interazioni del tipo A se è di alta energia. Se è di bassa energia dà luogo a una catena di reazioni nucleari di tipo B, caratterizzate da emissione di nucleoni lenti senza creazione di mesoni.

b) Mesoni π^0 neutri, che decadono con una vita $\tau \approx 10^{-16}$ sec in due γ, i quali iniziano cascate elettromagnetiche che costituiscono la *componente elettrofotonica*. Un γ, nel campo elettrico di un nucleo, si materializza in una coppia di elettroni, ciascuno dei quali a sua volta, nel campo di un nucleo, dà luogo a γ di *bremsstrahlung*, e così via; il risultato è un aumento progressivo del numero di γ ed elettroni fino a che l'energia delle particelle individuali diventa troppo bassa per sostenere processi generativi e l'assorbimento diventa predominante.

c) Mesoni $\pi^\pm$ che decadono in mesoni $\mu^\pm$ secondo la $\pi^\pm \rightarrow \mu^\pm + \nu$. Il mesone μ interagisce debolmente con la materia e raggiunge la superficie terrestre oppure decade con una vita media $\approx 2 \cdot 10^{-6}$ sec secondo la $\mu^\pm \rightarrow e^\pm + \nu + \nu^-$. Gli elettroni così prodotti vanno ad arricchire la componente elettrofotonica mentre i mesoni μ (o muoni) costituiscono la *componente muonica*. I pioni carichi fanno parte della componente nuclearmente attiva.

In generale se la particella primaria è un nucleo $Z \geq 2$, la prima collisione ne provoca la frantumazione; a ogni interazione di tipo A o B, i nuclei bersaglio dell'aria subiscono trasmutazioni con emissione di frammenti stabili e radioattivi.

A commento di fig. 3 notiamo infine che:

a) la componente elettrofotonica si può identificare all'in-

Digitized by Google

circa con la componente molle, anche se nella stessa è inclusa una parte di muoni e protoni lenti;

b) la componente muonica si può identificare con la componente penetrante. Di questa però fanno parte anche dei protoni molto energici.

Da tutto quanto si è detto risulta che i flussi delle diverse particelle dipendono da latitudine, energia e geometria di misura. Come indicazione generale ricordiamo che se indichiamo con:

F_V = flusso verticale

F_1 = flusso totale attraverso l'unità di area orizzontale

F_3 = flusso totale attraverso una sfera di raggio unitario

abbiamo alle nostre latitudini (in particelle/cm^2 · sec · sr) la situazione mostrata in tab. III.

Circa il 75% delle particelle s.l.m. sono penetranti e sono mesoni μ. Il flusso assoluto dei protoni s.l.m. tra 700-1100 MeV/c è $\approx$ 0,1% di tutte le particelle (cioè $1{,}5 \cdot 10^{-5}$/cm^2 · sec · sr).

Riportiamo in fig. 4 l'intensità verticale di protoni > 400 MeV, muoni di tutte le energie e elettroni > 10 MeV in funzione della profondità atmosferica. Le quote aumentano da destra verso sinistra da s.l.m. (1000 g/cm^2) al limite dell'atmosfera. Notiamo che agli elettroni (che si moltiplicano molto nell'alta atmosfera e poi vengono rapidamente assorbiti) è dovuto il più notevole contributo al massimo della totale ionizzante osservabile in fig. mentre l'andamento costante per altezze > 50 km è quello dei primari prima della loro interazione con l'atmosfera, e la discesa verso le quote basse indica l'assorbimento graduale subito anche dai secondari più penetranti muoni.

S.l.m. c'è un rapporto $\mu/e \approx 4$ e $\mu/P \approx 200$, cioè le abbondanze entro la totale ionizzante risultano all'incirca: $\approx$ 80% muoni o dura; $\approx$ 20% elettroni o molle; < 1% protoni, contributo alla dura.

In alta quota i rapporti variano sensibilmente fino all'inversione del rapporto μ/e intorno alla posizione del massimo, e alla quasi completa assenza di μ ed e nella composizione dei primari.

Componenti primarie rare

Negli ultimi anni (dopo il 1965) si sono sviluppate molte ricerche sulle componenti primarie dei r. c. di bassa intensità o comunque di difficile rivelazione, usando particolari facilitazioni connesse all'uso dei missili e dei satelliti artificiali.

Tra queste componenti rare è ora abbastanza ben nota quella costituita dagli *elettroni primari*.

Questi elettroni primari vengono prodotti negli urti che i nuclei costituenti la radiazione cosmica subiscono contro l'idrogeno interstellare. In questi urti si producono pioni, i quali decadono in muoni che, a loro volta, decadono in neutrini ed elettroni.

Gli elettroni viaggiando nello spazio perdono energia attraverso 3 processi principali (l'effetto di sincrotrone, l'effetto Compton inverso e l'effetto di *bremsstrahlung*) emettendo fotoni. Si può dimostrare, calcolando questi effetti e tenendo conto che lo spettro energetico degli elettroni non presenta alcuna irregolarità fino a 300 GeV, che la loro vita media è di $\approx$ 1 milione di anni e che la densità della materia da loro incontrata nel viaggio interstellare è 1 g/cm^3. Tutto ciò indica che gli elettroni di alta energia sono probabilmente confinati nel disco galattico.

TAB. III. FLUSSI DELLE DIVERSE PARTICELLE ALLE LATITUDINI NOSTRE

	Intensità totale	Componente dura	Componente molle
F_V	$1{,}14 \cdot 10^{-2}$	$0{,}83 \cdot 10^{-2}$	$0{,}31 \cdot 10^{-2}$
F_1	$1{,}79 \cdot 10^{-2}$	$1{,}27 \cdot 10^{-2}$	$0{,}52 \cdot 10^{-2}$
F_3	$2{,}41 \cdot 10^{-2}$	$1{,}68 \cdot 10^{-2}$	$0{,}73 \cdot 10^{-2}$

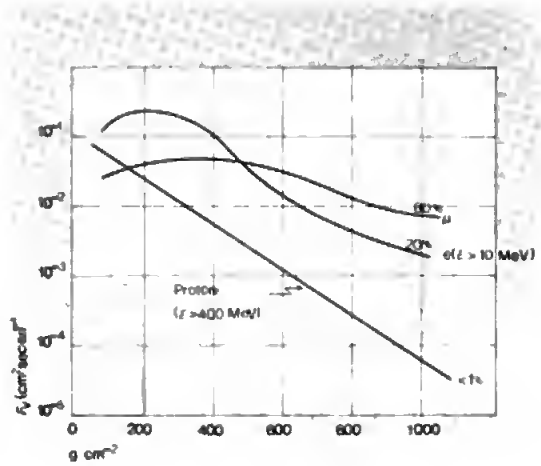


Fig. 4. Intensità verticale di protoni con energia > 400 MeV, di muoni di ogni energia e di elettroni con energia > 10 MeV.

Cinture di radiazione

Tra i risultati più interessanti ottenuti con i satelliti artificiali nel campo dei r. e. va annoverata la scoperta delle *cinture di radiazione* o *fasce di Van Allen*.

Si può dimostrare con la teoria di Störmer del moto delle particelle cariche in un campo magnetico di dipolo (com'è il campo magnetico terrestre) che particelle con particolari caratteristiche dinamiche (energia, parametro d'urto, carica, etc.) possono essere «intrappolate» nel campo stesso.

Così attorno alla Terra e grazie al suo campo magnetico si vengono a creare due fasce (di Van Allen), una *interna* ed una *esterna*, occupate da particelle (elettroni e protoni) di moderata energia.

Si deve alle particelle intrappolate nelle fasce di Van Allen la comparsa delle aurore boreali.

La presenza delle fasce crea alcuni problemi di sicurezza per i cosmonauti, non però gravi.

Origine dei raggi cosmici

Le informazioni sui r. c. primari hanno una evidente importanza astrofisica. Si noti però che i campi magnetici irregolari che esistono negli spazi celesti distruggono ogni informazione direzionale sulla sorgente alterando continuamente e profondamente le traiettorie.

Il problema dell'origine dei r. c. è costituito da tre questioni fondamentali: 1) quali possono essere i meccanismi di propagazione e di accelerazione; 2) quali le sorgenti; 3) quali le regioni di immagazzinamento. Ciascuna di queste questioni è lontana dall'essere risolta in modo soddisfacente, ma negli ultimi anni si sono fatti interessanti progressi.

Le varie ipotesi devono rendere conto dei fatti sperimentali che si sono accertati sui primari della radiazione cosmica, incidenti alla sommità dell'atmosfera e che noi abbiamo enunciato precedentemente.

È evidente poi che vi sono tre ipotesi possibili sulle regioni in cui i r. e. possono essere originati: il Sole e lo spazio vicino, la nostra Galassia, la Metagalassia (cioè l'intero universo). Diremo subito che il Sole, pur essendo una sorgente di una piccola componente dei r. e. (detta più propriamente radiazione corpuscolare solare), non può essere considerata la vera sorgente dei r. e.

È ciò per le seguenti principali ragioni:

a) i campi magnetici del sistema solare non possono trattenere le particelle di maggiore energia, cioè con $E \geq 10^{11}$ eV/nucleone.

b) la composizione chimica della radiazione cosmica (v.

Digitized by Google

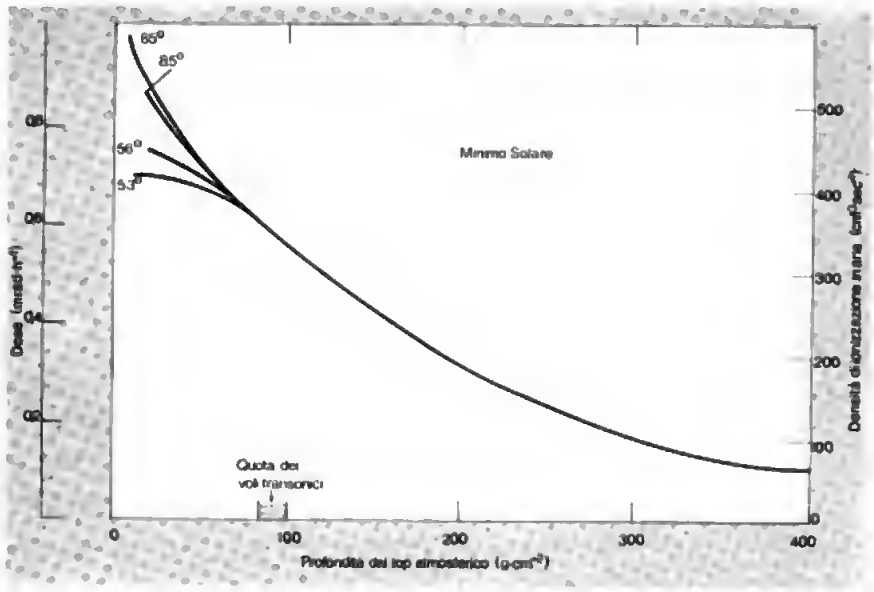


Fig. 5. Variazione della ionizzazione e della dose in funzione della profondità dal *top* atmosferico (secondo Shen). La figura mostra anche la quota di crociera dei voli transonici.

tab. II) differisce fortemente da quella del Sole e da quella della radiazione corpuscolare solare che viene emessa.

Oggi si tende ad accettare un'origine galattica per la radiazione cosmica anche in considerazione dei nuovi tipi di meccanismi di accelerazione e di iniezione di alta energia rappresentati dalle *pulsars*, *quasars*, etc. La componente metagalattica si fa forse sentire nelle zone di energia massima ($\gtrsim 10^{18}$ eV). Infatti, come si vede dalla fig. 1, alle energie di $\approx 10^{15}$ e $\approx 10^{18}$ eV lo spettro dei primari cambia pendenza: ciò viene generalmente interpretato come dovuto a due cause diverse. A 10^{15} eV si ha una fuga di primari « galattici » che non vengono più trattenuti dal campo magnetico galattico. A 10^{18} eV si ha la penetrazione della componente extragalattica. Si noti che lo spettro osservato rappresenta lo spettro misurato dopo che le particelle hanno attraversato la materia interstellare e sono state modulate entro il sistema solare dai campi elettromagnetici e dal vento solare (alle basse energie).

Problemi di protezione dalla radiazione cosmica

Non esistono seri problemi di protezione dalle radiazioni costituenti i r. c. alle *quote in cui si vive abitualmente* o nei voli normali ($\approx$ 8 km). Ha invece interesse verificare le dosi alle quali si è esposti nei voli con *aerei transonici*.

Gli studi hanno permesso di concludere che i livelli di dose prodotti dalla radiazione cosmica primaria (galattica) sono nettamente inferiori ai livelli massimi permessi, mentre invece quelli prodotti dalla radiazione cosmica solare *in qualche rara occasione* possono causare livelli di dose superiore ai normali. E ciò coincide con viatosi fenomeni di *attività solare con emissione di protoni*.

Si noti che le dosi massime sono state fissate dalla International Commission on Radiological Protection basandosi su misure con radiazioni di bassa energia, mentre queste che discutiamo sono di alta energia. Esse possono produrre in più interazioni nucleari (dette convenzionalmente *stelle*) per interazioni con nuclei di atomi dei tessuti. Si pensa però che non più di 50 MeV dell'energia trasferita nella interazione si possano depositare localmente.

La radiazione cosmica galattica produce una dose, funzione della profondità dal *top* atmosferico. Il fenomeno è rappresentato graficamente nella fig. 5. La curva si riferisce ad un periodo di minimo dell'attività solare (1964) ed è dovuta a Shen.

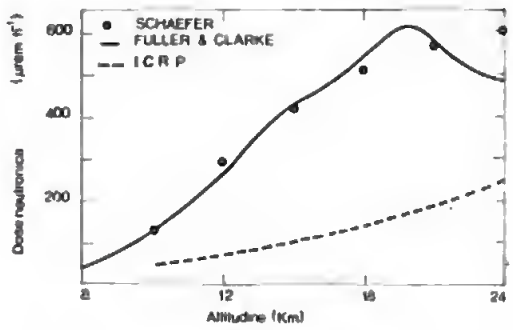


Fig. 6. Dose neutronica in funzione dell'altitudine s.l.m. secondo tre diversi AA.

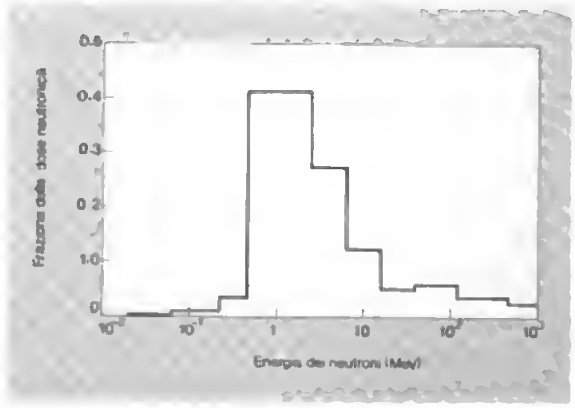


Fig. 7. Distribuzione della dose neutronica in funzione dell'energia dei neutroni alla profondità di 50 g · cm^{-2}.

Digitized by Google

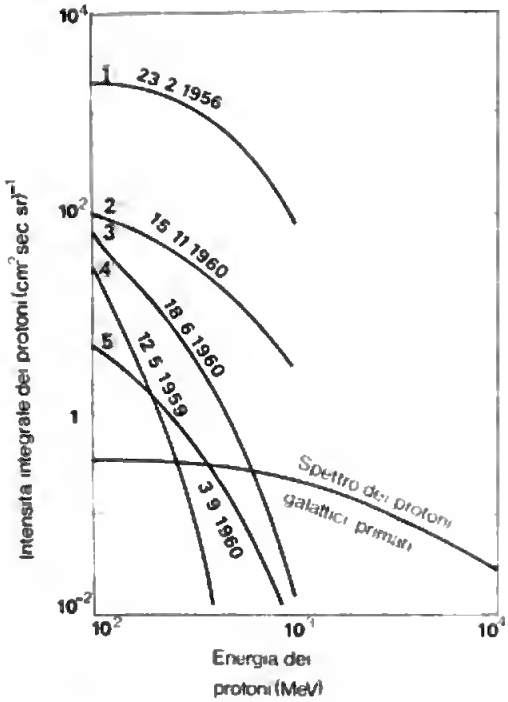


Fig. 8. Flusso integrale dei protoni emessi in eventi solari alle date indicate. Per confronto è mostrato anche lo spettro dei protoni galattici primari.

Si può osservare una sensibile discrepanza fra i valori trovati dai diversi AA. Il disaccordo è particolarmente marcato per la componente neutronica.

La tab. IV mostra il rateo delle dosi dovute ad alcune componenti dei r. c. all'altezza di ≈ 20 km.

La dose neutronica (in condizioni di attività solare normale) in funzione dell'altezza misurata da tre diversi AA. è mostrata in fig. 6. Si noti che questa curva ha un massimo di 0,6 mrem/h proprio all'altezza di crociera degli aerei transonici. La distribuzione della dose neutronica in funzione dell'energia dei neutroni alla profondità di 50 g cm^{-2} è data in fig. 7.

Lo spettro di protoni emessi negli eventi solari sopraddetti è rappresentato da una legge di tipo esponenziale in funzione del tempo t:

$$N(t) = N_o \exp(-P/P_o)$$

ove N_o e P_o sono parametri caratteristici dell'evento.

Spettri di energia protonica emessi in 5 eventi solari sono mostrati in fig. 8 ove per confronto si è messo anche lo spettro dei protoni primari. Sono questi eccessi di ca. 3 ordini di grandezza che rendono critiche le dosi a quote di volo transonico.

TAB. IV. RATEO DELLE DOSI DOVUTE A RAGGI COSMICI ALLA QUOTA DI 18 KM

(secondo AA. diversi)

Componente ionizzante	0,65-1,0	m rad/h
» »	0,7 -1,0	m rem/h
» neutronica	0,13-1,2	m rem/h
Interazioni nucleari (*stelle*)	20 -30	*stelle*/g_m.h

Bibliografia

Hayakawa S., *Cosmic Ray Physics*, 1970, Wiley-Interscience, New York.

Rossi B., *I raggi cosmici*, 1968, Einaudi, Torino.

Wilson J. G., Wouthuysen S. A., *Progress in Elementary Particle and Cosmic Ray Physics*, 1961-1973, North Holland, Amsterdam.

CARLO CASTAGNOLI

COSTITUZIONE

F. *constitution*. - I. *constitution*. - T. *Konstitution*. - S. *costitución*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1242). - **Precedenti storici** (col. 1243). - **Scuole costituzionalistiche e rispettive classificazioni tipologiche** (col. 1245). - **Procedimenti usati per la valutazione delle costituzioni** (col. 1255). - **Osservazioni sulle premesse dottrinali** (col. 1255). - **Considerazioni conclusive** (col. 1259).

Definizione

Con il termine costituzione, al quale conviene aggiungere l'aggettivo *individuale*, si suole comunemente intendere, in senso biologico, l'insieme delle caratteristiche che, sotto gli aspetti morfologico, fisiologico e psichico, contraddistinguono quell'unità irripetibile che, in natura, è il singolo individuo.

Dirò anzitutto che l'aggiunta dell'aggettivo *individuale* potrebbe sembrare pleonastica in quanto la rilevazione e la valutazione dei vari caratteri non possono essere effettuate se non sull'organismo individuale; tale aggiunta, però, si rende necessaria per precisare l'argomento, dato che il concetto di c. è stato riferito alle specie, alle razze, ai sessi, alle diverse età, etc. In verità, nel caso delle specie si tratta di piano strutturale e funzionale; nel caso delle razze, della prevalente frequenza relativa di alcune varianti tra quelle riscontrabili nell'ambito della specie; nel caso delle età si tratta di più limitate variazioni indotte nell'organismo individuale dalle modificazioni dovute alla cronologia stessa dei fenomeni del ciclo ontogenetico.

Ma pur limitando l'argomento alla c. individuale, la definizione sopraenunciata, apparentemente così semplice nella sua schematicità, racchiude invece un concetto molto complesso. A chiarimento riporto da G. Viola e F. Schiassi, autorevoli esponenti delle scuole italiane, le definizioni date per i seguenti termini che sono strettamente collegati con il concetto di c. individuale e ne completano il significato.

Individuo: sistema vitale a sé stante, in perpetua reazione con l'ambiente, composto di parti tutte fra loro coordinate in un'unità psicofisica indivisibile, comprendente tutti gli attributi anatomici e funzionali, fisici e psichici propri della specie cui l'individuo appartiene.

Individualità fisica o costituzione: speciale combinazione correlata delle varianti dei caratteri fisici che sono comuni a tutti gli individui della specie.

Individualità psichica o persona: speciale combinazione individuale delle varianti dei caratteri psichici propri della specie, che si estrinsecano sul fondamento dei caratteri fisici e sono con essi correlati.

Habitus: speciale combinazione di alcuni caratteri dominanti anatomici, i quali impartiscono un determinato aspetto morfologico esteriore all'organismo individuale. È sinonimo di tipo morfologico.

Digitized by Google

Temperamento: speciale combinazione di alcuni caratteri dominanti dell'individualità psichica o persona, i quali poggiano in gran parte su una speciale combinazione di caratteri fisico-funzionali e determinano un modo speciale e spontaneo di reazione psichica all'ambiente.

Carattere: è il temperamento non più spontaneo e istintivo, ma educato secondo principi generali.

Invece, secondo Th. Brugsch, famoso costituzionalista tedesco, il termine *persona* esprime l'unità dell'io singolo nella sua totalità vitale, mentre il termine *c.* si riferisce alla determinazione e valutazione dell'io singolo quale risulta dai suoi segni corporei e psichici.

Senza dilungarmi con altre citazioni, dirò che il concetto di c. individuale, pur essendo stato il lievito di molte importanti osservazioni e pregevoli ricerche, è stato ed è tuttora oggetto di discussione per quanto concerne la sua stessa essenza, ma, soprattutto, nei riguardi della fondatezza scientifica delle premesse dottrinali e dell'aderenza alla realtà biologica delle conseguenti implicazioni e classificazioni.

Per meglio comprendere il significato ed i fondamenti dei diversi punti di vista è opportuno ricordare brevemente i precedenti storici che hanno portato al concetto di c. e all'origine delle varie scuole costituzionalistiche.

Precedenti storici

« L'origine del concetto unitario dell'organismo umano — di cui espressioni non del tutto empiriche si trovano già nei più antichi testi della civiltà indiana (Libri di Manu, Mahābhārata, Rāmāyana) — può farsi risalire alla filosofia ionica. Rappresentata, infatti, nella scuola di Mileto da Talete (VII sec. a. C.), da Anassimandro e da Anassimene (verso la metà del sec. VI a. C.), questa filosofia dalla profonda concezione del cosmo come *uno e tutta* (*èis kài pân*), deduce che anche l'organismo animale debba intendersi come una *unità vivente*.

Nella grande scuola filosofica fondata a Crotone, e detta « italica » da Aristotele, rifulge Pitagora di Samo (580-500 ca. a. C.), cui si deve la legge del *numero*, come idea di proporzione e relazione quantitativa.

Ispirandosi a questa filosofia, pure la medicina antica cerca il *primum movens* della c. umana. E, come la visione cosmica dei filosofi si estende ai quattro elementi fondamentali del macrocosmo: terra, acqua, aria, fuoco, così la medicina considera i quattro umori fondamentali del microcosmo: sangue, flemma, bile gialla e bile nera (o *atrabile*) come plasmatori dell'organismo umano.

Ma spetta ad Alcmeone crotoniate (vissuto intorno al 500 a. C.), filosofo naturalista e certo il più insigne fisiologo dell'epoca preippocratica, il merito di avere — applicando la sua legge dell'isonomia e quella pitagorica della proporzione — insegnato che il corpo umano procede nel proprio sviluppo sospinto da forze opposte: le une sollecitatrici, le altre ritardatrici del movimento e dell'organizzazione: da siffatto ritmico contrasto scaturiscono le speciali caratteristiche dinamiche delle singole parti e l'armonia più o meno perfetta del tutto.

Come accordo di contrari fattori intende la vita normale anche un altro illustre fisiologo, Filolao (vissuto intorno alla metà del V sec. a. C.), appartenente alla scuola di Alcmeone. E dallo stesso criterio del sommo crotoniate deriva il sistema del grande Empedocle agrigentino (nato nel 483 a. C.), il cui principio fondamentale consiste nel contrasto e insieme nell'accordo delle varie parti della natura: nel duplicismo, cioè, e nell'equilibrio. Di questo eminente siciliano fu discepolo Erodico di Leontini, medico ginnico, maestro a sua volta — insieme con il suo celebre fratello Gorgia — del più sapiente tra i medici dell'antichità, Ippocrate di Coo (460-390 a. C.?). Questi, acuto osservatore e profondissimo ricercatore, assimilando così e sviluppando i principi dottrinali precedenti, considera l'uomo come parte indissolubile del cosmo, legato ad esso intimamente e sottoposto alle sue leggi; opina che — parallelamente ai quattro elementi fondamentali del macrocosmo — i quattro umori fondamentali del microcosmo su ricordati, mescolandosi in giuste proporzioni, diano origine al perfetto temperamento individuale, mentre, predominando uno piuttosto che un altro, generino i diversi temperamenti umani; ed infine, alterandosi nei loro rapporti, provochino le anomalie della crescenza e le malattie.

Nella medicina postippocratica la dottrina del sapiente di Coo si diffonde con Tessalo e Dracone suoi figli, con Polibo suo genero, con i discepoli, come Diocle di Caristo, ed anche attraverso i sommi filosofi Platone (427-347 a. C.) e Aristotele (384-322 a. C.).

Quando poi — in seguito alle vittorie di Alessandro il Grande e ai mutamenti politici che ne derivano — la Grecia perde insieme con la libertà il primato nel mondo civile, la dottrina ippocratica passa nella scuola alessandrina, dove la medicina si avvia verso la ricerca e gli studi che devono completare il sistema del sommo di Coo e dargli il necessario fondamento anatomico e fisiologico. Ivi, difatti, Erofilo di Calcedone (vissuto intorno al 300 a. C.) fonda l'anatomia scientifica, studiando soprattutto il cervello e il midollo spinale; mentre Erasistrato (III sec. a. C.) insegna che il corpo umano è formato di atomi, i quali vivono solo per la forza del calore; e la sua scuola si mantiene in Roma, dopo la decadenza delle scuole alessandrine, fino al II sec. d. C.

Ma spetta a Galeno (138-201 d. C.?), il medico più grande di Roma antica e il fondatore della medicina sistematica, sia il merito di avere, sviluppando ampiamente il principio umorale ippocratico, insegnato che il predominio di uno dei quattro umori nella crasi umorale generale dell'organismo è il fattore determinante di tutto il complesso dei caratteri morfologici, fisiologici, psicologici dell'individuo; sia il merito di aver descritto i quattro temperamenti umani: *sanguigno*, *linfatico* o *flemmatico*, *bilioso* o *collerico*, *atrabiliare* o *melancolico*, e ricercata la causa predisponente delle malattie nell'alterata proporzione (*intemperies*) degli umori stessi.

Dopo Galeno, la medicina fuorvia dal concetto della c. umana, che va dissolvendosi (insieme con la filosofia dominante) nel nichilismo del pensiero e dello spirito nel corso dei tempi immediatamente seguenti e durante il letargo del Medioevo; sebbene debba riconoscersi che in quest'ultima epoca (e precisamente intorno al sec. XIII) S. Alberto Magno (1193-1280), maestro del *doctor angelicus* S. Tommaso d'Aquino (1226-1274), abbia tracciato una chiara descrizione dei quattro temperamenti galenici, descrizione che corrisponde esattamente a quella dei temperamenti endocrini (ipertiroideo, ipotiroideo, ipersurrenalico e iposurrenalico).

Inoltre, sebbene nella filosofia tomistica si difenda la dottrina dell'unità sostanziale fisicopsichica dell'organismo, il centro in cui le tradizioni antiche hanno particolare continuità è la scuola di Salerno, che può inserire sul suo sigillo il motto *Civitas Hippocratica* e dove l'insegnamento della medicina classica — di cui la traccia non si era cancellata presso di noi neppure nelle epoche più torbide — è conservato gelosamente. Si inizia poi, anche nel campo medico, una feconda rinnovazione del pensiero, che culmina, durante il Rinascimento, nel naturalismo scientifico del Galilei (1564-1642).

Nel periodo che segue al Rinascimento e fino ai primi tempi del secolo passato gli uomini di scienza, non più soddisfatti della dottrina umorale del temperamento, formulano teorie ora esclusivamente fisiche e chimiche, ora mancanti di ogni controllo sperimentale. Si alternano così la iatromeccanica (fondata da Santoro Santorio da Capodistria [1561-1636] e di cui un caposcuola è Gian Alfonso Borelli [1608-1679]) e la iatrochimica (fondata da François de la Boe Sylvius [1614-1672]); l'irritabilità (Francis Glisson [1597-1677], Albrecht von Haller [1708-1777]), l'animismo (Georg Ernest Stahl [1660-1734]) e il vitalismo (Paul-Joseph Barthez [1734-1806]).

Di fronte a queste diverse tendenze, che si orientano verso costruzioni teoriche ed in parte metafisiche, gigantesca si leva la figura del padre del pensiero anatomico, Giovan Battista Morgagni (1682-1771), profondo osservatore, instancabile indagatore ed insigne maestro, il quale, ispirandosi alle tradizioni naturalistiche delle antiche scuole mediche, isola la biologia dalla filosofia, e nella sua opera monumentale intitolata *De causis et sedibus morborum per anatomen indagatis*, pubblicata nel 1761, pone lo studio della c. umana su basi anatomiche. Un poco più tardi anche la scuola medica di Parigi, con a capo un giovane insigne, François-Xavier Bichat (1771-1802) — cui si deve, com'è noto, la netta distinzione tra sistema vegetativo

Digitized by Google

e sistema animale — afferma la concezione anatomica nello studio dell'individualità, di cui considera soprattutto la forma corporea esterna o *habitus*. Allo stesso principio anatomico-organicistico di Morgagni e Bichat si ispirano specialmente Jean-Nôel Hallé (1754-1822) e Léon Rostan (1780-1845) ne) descrivere i primi temperamenti anatomici, ossia tre temperamenti generali: *vascolare*, *muscolare*, *nervoso* ed alcuni temperamenti parziali: *cefalico*, *toracico*, *addominale*. Però essi cadono nell'errore di voler indurre il tipo funzionale e persino morale dell'individuo dal predominio di un dato apparato organico; anzi, il secondo di questi AA. vuole moltiplicare i temperamenti all'infinito, ritenendo infinite le possibili predominanze, tra loro combinate, dei diversi apparati. Ma già nel 1680 il decano della facoltà medica della famosa università di Montpellier, Lazzaro Riverio, aveva descritto mirabilmente i quattro temperamenti classici, indagandone i caratteri morfologici, funzionali e psichici; premettendo che la conoscenza del temperamento umorale dell'individuo è necessaria per diagnosticare la specie dell'affezione morbosa e la causa che la produce, e ritenendo che il temperamento sia, al tempo stesso, di origine ereditaria e condizionale, endogeno ed esogeno, appunto come ammettono oggi i costituzionalisti.

In tempi a noi più vicini il clinico toscano Maurizio Bufalini (1787-1875), levandosi contro il vitalismo, difende, sia le tradizioni ippocratiche, sia gli insegnamenti del Morgagni, e studia a fondo il temperamento e la diatesi, quale terreno individuale predisponente alle manifestazioni morbose. Ancor più ligi all'umoralismo ippocratico e all'anatomismo morgagnano si mostrano i medici della famosa scuola napoletana, che vanta i nomi di Francesco Serao (1702-1783), Domenico Cirillo (1739-1799), Domenico Cotugno (1736-)822), Salvatore De Renzi (1800-1872) e molti altri.

Intanto ci avviciniamo all'epoca moderna, la quale, per quanto concerne il nostro argomento, comincia allorché la medicina entra nel suo prospero periodo di scienza positiva con la fisiologia di Claude Bernard (1813-1878), il naturalismo di Salvatore Tommasi (1813-1888) e Arnaldo Cantani (1837-1893), l'endocrinologia di Charles Edward Brown-Séquard (1818-1894), la patologia cellulare di Rudolf Virchow (1821-1902) e l'umoralismo di Charles Bouchard (1837-1915).

Nonostante, però, il chiaro orientamento di tale fioritura scientifica verso la comprensione del substrato fondamentale della c. umana, quest'ultima, destituita o quasi di ogni pregio etio-fisio-patogenetico durante il prevalere dell'etiologismo esterno dei cultori della batteriologia (Agostino Bassi [1773-1856], Louis Pasteur [1822-1895], Robert Koch [1843-1910], etc.), non giunge a concretarsi in un sistema organico se non per opera delle scuole costituzionalistiche moderne (Francesco Landogna Cassone).

Scuole costituzionalistiche e rispettive classificazioni tipologiche

Come è stato ricordato nei precedenti storici, le origini delle moderne scuole costituzionalistiche si riscontrano nelle acute osservazioni di naturalisti, medici, anatomici e fisiologi europei i quali, con le loro intuizioni, ebbero il ruolo di precursori richiamando l'attenzione su vari aspetti del problema senza inquadrarli in un sistema organico come, invece, si proposero di fare le varie moderne Scuole costituzionalistiche, cominciate a fiorire nel secolo XIX.

Le premesse dottrinarie delle moderne Scuole costituzionalistiche derivano e poggiano in massima parte sui molti pregevoli contributi di clinici e patologi e si può dire che abbiano inizio con le osservazioni e le pubblicazioni di A. De Giovanni, di F. W. Benecke e di C. Sigaud, capi-scuola rispettivamente per l'Italia, per la Germania e per la Francia.

Scuole costituzionalistiche sono fiorite, come si vedrà, anche in altri paesi e tutte si sono proposte di identificare le caratteristiche di diversi tipi somatici principali, da servire quali termini di paragone per classificare i singoli individui nell'intento di valutarne il grado di robustezza e di scoprirne le eventuali disposizioni morbose.

1. *Scuole costituzionalistiche italiane*. – Achille De Giovanni (1838-1916), clinico medico a Padova, con lavori pubblicati dal 1876 al 1891, introdusse ed elaborò una monumentale dottrina di morfologia clinica che consente di valutare le capacità funzionali e le disposizioni morbose di un singolo individuo sulla

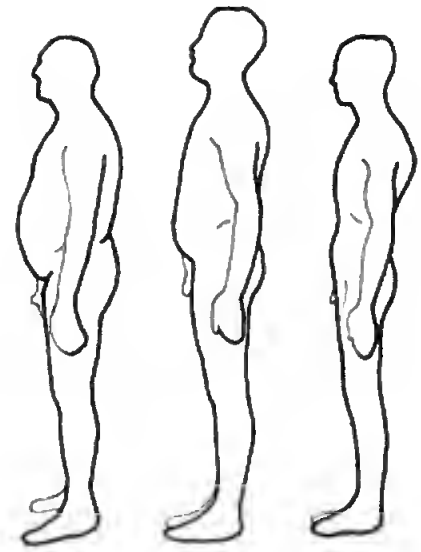


Fig. 1. Le tre combinazioni morfologiche di De Giovanni. (*Da De Giovanni, ridisegnata*).

base della sua forma corporea esterna alla quale — per la correlazione tra le parti — corrisponde una determinata morfologia interna. La forma corporea esterna, che l'A. per primo concepì quale risultante di particolari modalità dell'evoluzione ontogenetica dell'individuo, è distinta in funzione del tipo di proporzioni delle grandi parti del corpo. In tal modo, secondo il De Giovanni, possono essere identificate tre principali *combinazioni morfologiche* delle quali: la 1ª caratterizzata da deficienza del torace e dell'addome e da eccedente lunghezza degli arti (la deficienza e l'eccedenza sono giudicate rispetto alle proporzioni medie); la 2ª caratterizzata da torace largo con sistema cardioarteriale e muscolatura bene sviluppati; la 3ª da eccedenza dell'addome e del sistema venoso-linfatico (fig. 1).

Pietro Castellino (1864-1933), clinico medico a Napoli, abbracciò la dottrina di De Giovanni e mise in evidenza l'importanza che, ai fini della determinazione della c., rivestono il sistema nervoso vegetativo, l'evoluzione incompleta dell'organismo e il grado di maturità dei sistemi di collegamento (sistemi nervoso, muscolare, endocrino, reticoloendoteliale). Spetta al Castellino la dimostrazione dell'ipoevolutismo dei megalosplancnici, per la prevalenza funzionale del vago, e dell'iperevolutismo dei microsplancnici, per la prevalenza funzionale del simpatico.

Giacinto Viola (1870-1944), clinico medico a Bologna, sviluppò l'antropometria clinica mettendo a punto un metodo nel quale, a parte qualche osservazione critica, come si dirà in seguito, la valutazione delle dimensioni e delle proporzioni è statisticamente corretta. Il Viola applicò alla costituzione la legge degli errori di Quételet e distinse due tipi morfologici: il *microsplancnico* e il *megalosplancnico* (rispettivamente con deficienza o eccedenza del volume dei visceri), introducendo il concetto che essi sono da considerare varianti estreme e antitetiche (per antitetica prevalenza delle funzioni della vita di relazione oppure di quelle della vita vegetativa) del tipo con proporzioni medie e medio volume dei visceri (*normosplancnico*). È, infine, da sottolineare che il Viola, oltre ai tipi estremi (o ectipi), identificò anche i tipi misti.

Nicola Pende (1880-1972), allievo del Viola e poi clinico e patologo a Bari, Genova e Roma, valorizzò nello studio della c. i fattori endocrini servendosi della grande competenza che gli derivava dalle sue ricerche e osservazioni in campo endocrinologico. Egli suddivide ciascuno dei due ectipi del Viola, se-

Digitized by Google

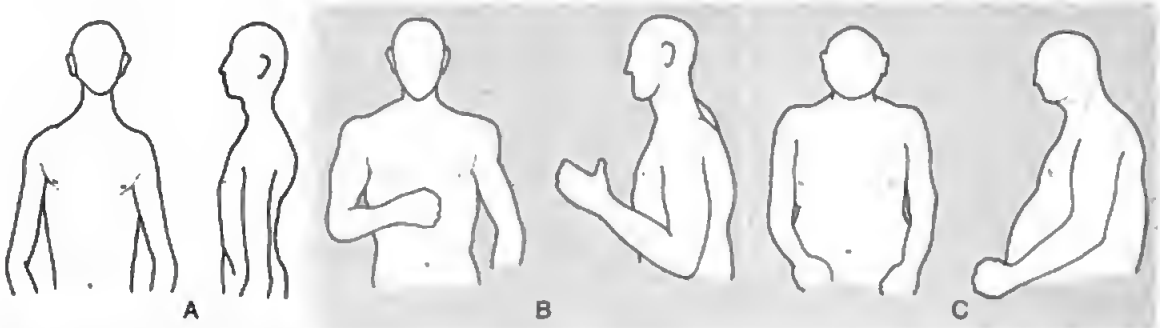


Fig. 2. I 3 tipi morfologici di Kretschmer. *A*) Tipo astenico. *B*) Tipo atletico. *C*) Tipo picnico. (*Figurazione schematica dalle fotografie originali di Kretschmer*).

condo che la c. corporea sia solida o debole, distinguendo sia il *longilineo* (o microsplancnico) sia il *brevilineo* (o megalosplancnico) in *tonico-stenico* e *atonico-astenico*, portando così a 4 i tipi somatici fondamentali. Di ciascun tipo fondamentale esistono, secondo questo A., varietà in relazione al livello di attività del sistema endocrino, del sistema neurovegetativo, delle reazioni affettive volitive e della *forma mentis* (v. BIOTIPOLOGIA UMANA).

Mario Barbàra (1887-1959), allievo del Pende e cattedratico di Scienza delle c. umane all'Università di Genova, distinse i tipi fondamentali tenendo conto non solo del tipo di proporzioni ma anche della grandezza delle dimensioni corporee. Rispetto al tipo medio, che ritenne un'astrazione, considerò: due ectipi antitetici solo per proporzioni (ma con dimensioni medie) e cioè il *longitipo con antagonismo* (per deficienza del tronco ed eccedenza degli arti) e il *brachitipo con antagonismo* (per deficienza degli arti ed eccedenza del tronco); due ectipi antitetici solo per grandezza di dimensioni (ma con proporzioni medie) e cioè il *macrosomico armonico* (con dimensioni eccedenti) e il *microsomico armonico* (con dimensioni deficienti). Accanto a questi 4 ectipi considerò 4 varietà: due con proporzioni longitipiche (ma con grandezza corporea rispettivamente eccedente e deficiente) e due con proporzioni brachitipiche (ma con dimensioni corporee rispettivamente superiori o inferiori alla media). Riconobbe anche l'esistenza di 4 forme di passaggio e precisamente due con proporzioni longitipiche e due con proporzioni brachitipiche, nelle quali però le dimensioni di una delle due parti (tronco o arti) sono di grandezza media. Analoga classificazione tipologica fu proposta dal Barbàra per il cranio, tenendo conto delle proporzioni e dimensioni delle parti facciale e neurale.

Altri studiosi italiani che, pur non avendo finalità cliniche, hanno proposto nomenclature tipologiche sono: Fabio Frassetto (1876-1953), antropologo di Bologna, il quale ha distinto un tipo *macroplastico* e un tipo *euriplastico*, e Luigi Castaldi (1890-1945), anatomico dell'Università di Cagliari, che ha distinto tipi puri (*stenotipo* e *platitipo*) e tipi misti.

I principi informatori delle scuole costituzionalistiche italiane hanno dato impulso a molte ricerche e applicazioni in vari campi, e veramente ingente è il numero di studiosi italiani che dovrebbero essere ricordati. Un'esauriente rassegna si trova nell'opera « La costituzionalistica nel suo sviluppo e negli aspetti antropologici », di Francesco Landogna Cassone, che fu cattedratico di antropologia nell'Università di Messina e che della Scuola italiana fu un valoroso esponente.

2. *Scuole costituzionalistiche tedesche.* – F. W. Benecke (1824-1882), patologo a Marburg, con una serie di pubblicazioni che vanno dal 1878 al 1881 mise in evidenza, in base ad un gran numero di misurazioni viscerali su cadaveri, che le variazioni dimensionali dei visceri sono correlate con la morfologia esterna del corpo e le loro nette deviazioni quantitative, in un senso o nell'altro, si accordano con due tipi di combinazione anatomica che il Benecke riconobbe come opposti e che chiamò l'uno gracile (c. scrofolosa-tisica) e l'altro largo (c. carcinomatosa apoplettica).

Nel 1895, B. Stiller, clinico di Budapest, identificava uno stato patologico dovuto ad astenia universale congenita, stato che successivamente (1907) mise in relazione con un particolare tipo somatico (*astenico*) di cui elencò le caratteristiche. È qui da avvertire che il tipo astenico di Stiller, pur essendo stato erroneamente considerato corrispondente al longitipo, non è simile a questo perché l'astenia può riscontrarsi anche nel brevitipo.

F. Kraus (1897), clinico di Berlino, e F. Martius (1900), clinico di Vienna, sottolineano l'importanza che, ai fini costituzionalistici, hanno il concetto di capacità funzionale e i criteri per valutarla. Il Martius, però, e tutti i costituzionalisti della Scuola viennese (J. Bauer, 1921; L. Borchardt, 1924, etc.) valorizzano il concetto di c. parziali che, riferendosi all'architettura di singole parti e al dinamismo funzionale di singoli organi, faciliterebbero l'analisi e renderebbero più dettagliate le classificazioni.

Th. Brugsch, clinico di Halle, servendosi delle proporzioni tra le principali dimensioni e la statura, di alcuni indici della testa (cefalico orizzontale, cefalico vertico-longitudinale, facciale totale e nasale) e di rilevazioni fisiometriche riguardanti i vari apparati (1918), adottò lettere e simboli per indicare le singole modalità di ciascuno dei caratteri considerati: l'insieme dei simboli riguardanti un dato individuo ne esprimeva la formula corporea. In tal modo il Brugsch, che riconobbe l'esistenza di due tipi principali antitetici tra loro rispetto al tipo medio, convenzionalmente indicati secondo le proporzioni tra perimetro toracico e statura, con l'introduzione delle formule individuali elimina il problema della classificazione.

E. Kretschmer, psichiatra di Tubinga, attraverso l'osservazione dei vari stadi tra temperamento schizoide e schizofrenia da un lato e temperamento cicloide e psicosi maniacodepressiva dall'altro, rilevò (1921) l'esistenza di correlazioni tra le manifestazioni schizoidi e il tipo morfologico *leptosomico* o *astenico* e rispettivamente tra le manifestazioni maniacodepressive e il tipo morfologico *picnico*; il Kretschmer riconobbe anche un terzo tipo che chiamò *atletico* (v. fig. 2), mentre indicò con il nome di *displastici* le varianti estreme dei tre tipi principali.

L'antropologo F. Weidenreich, estendendo il concetto di c., sostenne che i vari tipi morfologici s'incontrano in tutte le razze umane e confrontò da questo punto di vista l'uomo con altri mammiferi.

L. Mathes (1924), con riferimento all'organismo femminile, distinse una forma giovanile (*Jugendform*) più adatta alla maternità e più antica filogeneticamente (con morfologia ben differenziata che richiama la forma brevilinea) antitetica di una « forma del futuro » (*Zukunftsform*) più recente filogeneticamente e sessualmente meno differenziata.

In merito all'organismo femminile, conviene ricordare qui B. Skerlj, antropulogo di Lubiana, che propose di distinguere (1928) sei diversi tipi di distribuzione del pannicolo adiposo sottocutaneo.

K. Conrad propose (1921; 1963) di integrare la tipologia di Kretschmer distinguendo ciascun tipo in ipoplastico o iperplastico secondo il valore di alcune dimensioni corporee.

Digitized by Google

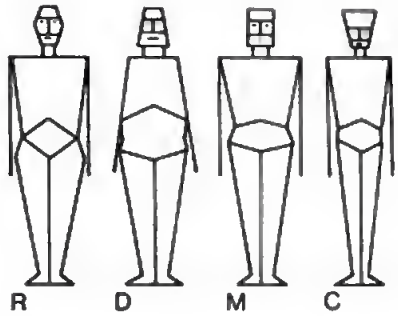


Fig. 3. I tipi di Sigaud: respiratorio (R); digestivo (D); muscolare (M); cerebrale (C). (*Da Theoris, ridisegnato*).

Con riferimento a soggetti in età scolare e durante la pubertà, W. S. Schlegel distinse (1961) quattro tipi: *andromorfo*, *astenico*, *atletico* e *ginecomorfo*, dei quali il primo e l'ultimo, esprimono, come indicano gli stessi nomi, le morfologie estreme rispettivamente del soma maschile e del soma femminile.

Per le scuole tedesche dovrebbero essere anche ricordati molti altri AA.: per essi si rimanda al trattato di antropologia di R. Martin e K. Saller.

3. *Scuole costituzionalistiche francesi.* – Claude Sigaud (1862-1921), specialista gastroenterologo di Lione, riferendosi largamente agli scritti di J.-N. Hallé (1797), F. Thomas De Troisvèvre (1821) e di L. Rostan (1826), espose (1904) una dottrina tipologica impostata sulla predominanza che nell'individuo si riscontra di una delle relazioni tra un grande apparato organico e un fattore dell'ambiente. Più precisamente: il tipo *respiratorio* è il risultato della dominante relazione (instauratasi, dalla nascita in poi, per cause genetiche e condizioni ambientali), tra apparato respiratorio e fattore atmosferico; il tipo *digestivo* dalla dominante relazione tra apparato digerente e fattore alimentare; il tipo *muscolare* risulta dalla relazione prevalente tra sistema muscolare e fattore fisico e il tipo *cerebrale* dalla relazione tra reazioni cerebrali e fattore sociale (fig. 3). In ciascun tipo si riscontrano dimensioni maggiori dell'apparato prevalente e delle corrispondenti parti della testa (regione naso-malare nel tipo respiratorio, mascella e mandibola nel tipo digestivo, neurocranio nel tipo cerebrale).

Il Sigaud, inoltre, attribuì la diversità dei tipi anche a diversi gradi di reattività cellulare che condizionano la struttura corporea e distinse: un tipo *fronco* con reattività media, un tipo *tondo* e un tipo *cubico*, entrambi con iporeattività, un tipo *piotto* e un tipo *bozzuto* entrambi con ipereattività. Questi concetti furono sviluppati da L. Mac Auliffe (1923), e A. Thooris (1924).

Più recentemente M. Martiny (1948), in base alla prevalente attività nell'ontogenesi dell'uno o dell'altro foglietto embrionale, distingue i seguenti 4 tipi: *endoblastico*, *mesoblastico*, *ectoblastico* e *cordoblastico* (chiamato successivamente *ortoblastico*), i quali corrisponderebbero rispettivamente ai brevilinei (astenico e stenico) e ai longilinei (astenico e stenico) del Pende (fig. 4).

Può qui essere ricordato J. A. Baumann, anatomico di Ginevra, che ha approfondito (1955) lo studio delle cosiddette c. parziali.

Per molti altri studiosi francesi che si sono occupati di c. si rimanda al « Traité de médecine biotypologique », di N. Pende e M. Martiny.

4. *Scuole costituzionalistiche russe.* – Dopo il Virenius, che aveva distinto (1904) 4 tipi fondamentali (*epitellale*, *connettivale*, *muscolare* e *nervoso*), gli studiosi russi proposero classificazioni delle quali alcune seguono i principi delle scuole tedesche e particolarmente del Kretschmer. V. Bounak, antropologo di Leningrado, classificò (1923) i tipi come segue: *stenoplastico*, *euriplastico*, *mesoplastico* e *subplastico*.

W. P. Krylov, anatomopatologo di Charcov, in base all'esame esterno del cadavere, distinse (1926) 3 tipi: *gracile*, *fibromotaso*, *lipomatoso*.

T. S. Galant, con riferimento al sesso femminile, propose (1925; 1927) i seguenti 3 gruppi fondamentali di c. (che successivamente ammise anche per il sesso maschile): gruppo *stenosomo* (comprendente i tipi astenico e stenoplastico), gruppo *mesosomo* (comprendente i tipi picnico e mesoplastico) e gruppo *megalosomo* (comprendente i tipi atletico, subatletico e euriplastico).

S. Saltikof, allievo del Krylov, distinse 4 c. principali: *gracile*, *fibromatosa*, *astenica*, *picnica* (ciascuna delle quali può avere un'impronta linfatica o adiposa) e tipi misti. Altri contributi di studiosi russi sono quelli di Nicolaeff e Ignatoff (antropologi), di M. S. Maslow, Stefko, W. Hackel, W. E. Makarow e M. J. Breitmann, Schewkunenko, etc.

5. *Scuole costituzionalistiche nordamericane.* – Dopo che J. Bryant aveva distinto (1913) 2 tipi morfologici fondamentali, che chiamò rispettivamente carnivoro ed erbivoro, per sottolineare l'importanza del fattore alimentare, è a W. Mills che si deve (1917) una classificazione basata sulle relazioni tra la morfologia degli organi addominali (studiata radiologicamente) e la morfologia generale corporea. Il Mills ammise l'esistenza di 4 tipi fondamentali (*astenico*, *ipostenico*, *stenico*, *iperstenico*) i quali, attraverso sottotipi intermedi, mostrano un graduale passaggio di forme. R. B. Bean considerò (1923) 2 tipi principali: l'*iperentomorfo* e il *mesoentomorfo* che, successivamente, riferendosi all'interpretazione filetica delle loro differenze chiamò *iperfilomorfo* e *mesofilomorfo*. Anche Ch. R. Stockard distinse (1923) due tipi principali antitetici che chiamò *tipo lineare* e *tipo laterale* e ai quali attribuì significato biologico generale in quanto espressioni della prevalenza di uno dei due processi auxologici (differenziazione di forme e aumento di massa).

Nel 1940 W. H. Sheldon, con la collaborazione di S. S. Stevens e di W. B. Tucker, pubblicò un libro dal titolo « The Varieties of Human physique. An Introduction to Constitutional Psychology ». Questo libro, nell'intento di cercare la corrispondenza tra varietà di c. fisica e varietà di temperamento, presenta una classificazione dei tipi somatici (somatotipi) e il metodo per conseguirla (somatotipizzazione), metodo che ancora oggi gode il favore degli studiosi di lingua inglese. Secondo lo Sheldon, poiché ogni corpo risulta dall'insieme di tessuti e organi derivanti rispettivamente da uno dei tre foglietti embrionali (ectoderma, mesoderma ed entoderma), il riconoscere nel soma individuale le proporzioni e quindi, conseguentemente, l'eventuale prevalenza di una delle tre suddette componenti (*ectomorfismo*, *mesomorfismo*, *endomorfismo*), consente di pervenire alla classificazione dei tipi. La grandezza e lo sviluppo dei tessuti ed organi derivati da ciascuna componente vengono graduati, convenzionalmente, con i numeri da 1 a 7; consegue da ciò che le combinazioni e permutazioni teoriche possibili assommano a 343. In base all'esame di 4000 soggetti, in gran parte studenti delle università di Chicago e di Harward, delle 343 possibilità teoriche sono stati identificati, nella realtà, soltanto 76 somatotipi, tra i quali uno estremo in *endomorfia*

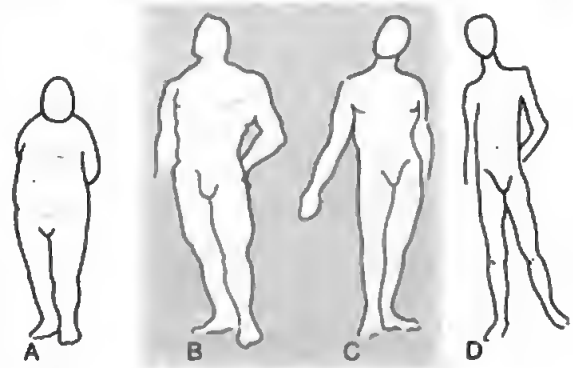


Fig. 4. I tipi di Martiny: A) endoblastico; B) mesoblastico; C) cordoblastico; D) ectoblastico. (*Da Martiny, ridisegnata*).

Digitized by Google

SCHEMA RIASSUNTIVO DEI TIPI SOMATICI FONDAMENTALI RICONOSCIUTI DA ALCUNI TRA I PIÙ NOTI STUDIOSI DELLE VARIE SCUOLE (1)

Ippocrate	*habitus phtisicus*					*habitus apoplecticus*
Costituzionalisti italiani:						
A. De Giovanni	I combinazione morfologica		II combinazione morfologica			III combinazione morfologica
G. Viola	longitipo microsplancnico		normotipo normosplancnico			brachitipo megalosplancnico
P. Castellino		iperevoluto-simpaticotonico			ipoevoluto-vagotonico	
F. Frassetto		macroplastico			euriplastico	
N. Pende		longilineo-catabolico: tonico-stenico e atonico-astenico			brevilineo-anabolico: tonico-stenico e atonico-astenico	
L. Castaldi		stenotipo			platitipo	
M. Barbàra	longitipo con antagonismo (I combinazione): varietà eccedente (A) e varietà deficiente (D)		tipo armonico: macrosomico (II combinazione) e microsomico (IV combinazione)			brachitipo con antagonismo (III combinazione): varietà eccedente (B) e varietà deficiente (C)
Costituzionalisti tedeschi:						
F. W. Benecke	costituzione scrofolosa-tisica					costituzione carinomatosa-apoplettica
I. Tandler (Austria)		tipo ipotonico			tipo ipertonico	
T. Brugsch	tipo con torace stretto		tipo con torace medio			tipo con torace largo
J. Bauer (Austria)	*habitus* astenico					*habitus* artritico
E. Kretschmer	tipo leptosomico (astenico)		tipo atletico			tipo picnico
L. Mathes		forma del futuro (*Zukunftsform*)			forma giovanile (*Jungendform*)	
W. Jaensch		tipo B (basedovoide)			tipo T (tetanoide)	
F. Weindenreich	tipo leptosomo				tipo eurisomo	
H. Rautmann		ipostenico o leptosomo	mesostenico o mesosomo		iperstenico o picnosomo	
K. Conrad	tipo leptomorfo: ipoplastico e iperplastico		tipo normomorfo: ipoplastico e iperplastico			tipo picnomorfo: ipoplastico e iperplastico
W. S. Schlegel	tipo andromorfo	tipo astenico		tipo atletico		tipo ginecomorfo
Costituzionalisti francesi:						
J.-N. Hallé	tipo cerebrale	tipo respiratorio		tipo muscolare		tipo addominale
F. Thomas De Troisvèvre	tipo cefalico	tipo toracico				tipo addominale

Digitized by Google

L. Rostan	tipo neurocerebrale	tipo circolatorio-respiratorio	tipo muscolare	tipo digestivo
C. Sigaud	tipo cerebrale	tipo respiratorio	tipo muscolare	tipo digestivo
L. Manouvrier	macroscele	mesatiscele		brachiscele
L. MacAuliffe	tipo piatto ipereattività	tipo bozzuto	tipo franco reattività media	tipo eubico iporeattività	tipo tondo
A. Thooris	tipo cerebrale	tipo respiratorio	tipo muscolare	tipo digestivo
E. Schreider	tipo verticale			tipo orizzontale
M. Martiny	ectoblastico	cordoblastico	mesoblastico	endoblastico
Costituzionalisti russi:				
Virenius	tipo neurale	tipo epiteliale	tipo muscolare	tipo connettivale
V. K. Bounak	tipo stenoplastico	tipo subplastico	tipo mesoplastico	tipo euriplastico
W. P. Krylov	tipo gracile		tipo fibromatoso	tipo lipomatoso
J. S. Galant	gruppo stenosomo: tipo astenico e tipo stenoplastico		gruppo mesosomo: tipo mesoplastico e tipo picnico	gruppo megalosomo: tipo atletico, tipo subatletico, tipo euriplastico
Serebrovskaia	tipo dolicomorfo			tipo brachimorfo
S. Saltikov	e. gracile	c. astenica	c. fibromatosa	e. picnica
M. W. Tschernorutzky	tipo astenico		tipo iperstenico	
Costituzionalisti nordamericani:				
J. Bryant	tipo carnivoro		tipo erbivoro	
W. Mills	tipo astenico	tipo ipostenico	tipo stenico	tipo iperstenico
C. B. Davenport	biotipo sottile	biotipo medio		biotipo corpulento
R. B. Bean	iperontomorfo o iperfilomorfo		mesoontomorfo o mesofilomorfo	
C. H. Stockard	tipo lineare		tipo laterale	
W. H. Sheldon	somatotipo ectomorfo	somatotipo equilibrato	somatotipo mesomorfo	somatotipo endomorfo

(1) Gli AA. sono stati raggruppati per paese o per lingua e nell'ambito di ciascun gruppo è stato osservato l'ordine cronologico. Le nomenclature che figurano in una stessa colonna non sono da considerare del tutto equivalenti come se fossero veri sinonimi: l'incolonnamento ha lo scopo di indicare solo affinità più o meno parziali.

(con formula 711), uno estremo in *mesomorfia* (171), uno estremo in *ectomorfia* (117) ed uno *equilibroto* (con formula 444); tutte le altre combinazioni, risultate in pratica, sono state dall'A. riunite in 15 gruppi e dovrebbero essere considerate come forme miste o intermedie.

Il metodo di Sheldon non è sfuggito a critiche sostanziali ed anche dal punto di vista dell'impostazione è da ricordare che in Germania Huter (citato da J. Comas) aveva distinto (1888), sulla base di una diversa attività dei foglietti embrionali, un tipo sensitivo (*Empfindungsnaturell*), un tipo motorio (*Bewegungsnaturell*) e un tipo nutritivo (*Ernährungsnaturell*).

6. *Studi costituzionalistici in altri paesi.* – Contributi in vari campi della costituzionalistica sono stati portati, specie nel periodo di fioritura delle scuole già ricordate, anche da studiosi di altri paesi.

In *Spagna*, da G. Marañon sull'età critica, sessualità e accrescimento; da M. Ruiz-Funes su endocrinologia e criminalità, etc.

In *Portogallo*, da A. de Caires, che ha seguito i principi della Scuola italiana.

In *Romania*, da G. Marinesco e dai suoi allievi sull'aspetto costituzionale delle miopatie, della morfologia dei capillari, etc.

In *Argentina*, da A. R. Rossi sul diabete; da M. R. Castex sulle applicazioni sociali della dottrina costituzionalistica.

In *Brasile*, da J. Rocha-Vaz e dai suoi allievi sulla semeiologia degli ectipi costituzionali, sulle correlazioni somatopsichiche, etc.

Digitized by Google

Al termine di questi sintetici cenni storici ci sembra doveroso avvertire che molti altri studiosi non sono stati ricordati non perché le loro pubblicazioni non fossero degne di menzione, ma soltanto per ragioni di spazio; tuttavia, per alcuni sono state riportate le classificazioni nello schema che servirà a facilitare la comprensione del commento critico comparativo.

Procedimenti usati per la valutazione delle costituzioni

In termini generali si può dire che i procedimenti usati per valutare la c. sono stati di volta in volta basati sull'osservazione clinica, sull'esame ectoscopico, su rilevazioni antropometriche, sulla rilevazione di dati funzionali, sull'esecuzione di prove farmacodinamiche, sull'applicazione di test psicologici e, in alcuni casi, sull'uso di più procedimenti insieme.

Le osservazioni cliniche e l'esame ectoscopico furono i procedimenti più originari e più originali e permisero di constatare che determinate manifestazioni morbose si presentavano più frequentemente in soggetti aventi una morfologia corporea più o meno simile. Questa constatazione portò al riconoscimento di due antitetiche morfologie ciascuna delle quali si associava o era predisposta ad uno stesso gruppo di malattie.

Alla subiettività insita nelle valutazioni basate sull'osservazione clinica e sull'esame ectoscopico seguì l'obiettività derivante dalle rilevazioni antropometriche. Queste però non furono applicate sistematicamente, non furono riferite, dai vari studiosi, alle stesse parti del corpo, non sempre furono espressione di dimensioni o proporzioni significative, non sempre la loro elaborazione fu statisticamente corretta, per cui, nonostante la loro intrinseca obiettività, non portarono ai risultati che si erano attesi per rendere le valutazioni attendibili e comparabili. Fece eccezione la metodologia proposta e adottata dal Viola; ma anche per il metodo di questo grande e geniale clinico è da osservare che mentre la grandezza del tronco è espressa da un valore cubico, quella degli arti è espressa da un valore lineare.

Senza dubbio, le rilevazioni antropometriche rappresentano il procedimento più idoneo per valutare le variazioni tipologiche, almeno limitatamente alle dimensioni e proporzioni corporee, sempre che l'elaborazione sia corretta e i limiti delle categorie proposte siano scelti e basati su criteri scientificamente attendibili.

La rilevazione di dati funzionali e l'esecuzione di prove farmacodinamiche resero più complete e obiettive le valutazioni riguardanti l'orientamento endocrino e l'orientamento neurovegetativo, ma non permisero di avviare a soluzione, razionalmente e universalmente, i problemi delle classificazioni tipologiche.

L'esecuzione di test psicologici non ha portato grandi contributi alla questione delle correlazioni somatopsichiche le quali, in base alle classiche osservazioni di E. Kretschmer, appaiono tuttora valide nel caso di manifestazioni psichiche schizoidi o maniacodepressive, più o meno conclamate, associate rispettivamente ai due tipi morfologici estremi leptosomico e picnico.

Osservazioni sulle premesse dottrinali

1) Un primo gruppo, fondamentale, di considerazioni si riferisce all'obiettivo delle valutazioni costituzionali e al significato delle corrispondenti tipologie. E precisamente: le valutazioni costituzionali si propongono di determinare il genotipo oppure il fenotipo?

È incontestabile che il fenotipo è l'unico oggetto della nostra osservazione ed è anche pienamente riconosciuto che esso è il composto risultato dell'azione di premesse genetiche e delle varie condizioni ambientali, dal che consegue, al limite, che due fenotipi più o meno diversi possono essere portatori di uno stesso genotipo e, viceversa, due genotipi diversi possono essere espressi da due fenotipi simili ma non identici; inoltre, mentre il genotipo non cambia durante la vita, il fenotipo sì. E ciò senza voler tirare in ballo un terzo concetto, quello di criptotipo, termine con il quale K. Saller, antropologo di Monaco di Baviera, volle comprendere l'insieme di tutte le potenzialità non ancora realizzatesi. Ora, se l'obiettivo delle valutazioni costituzionali è quello di identificare le caratteristiche di un dato individuo e di predire in un certo senso le sue possibilità e il suo destino biologico, è evidentemente più importante conoscere il genotipo, mentre diventa scarsamente significativa la determinazione del fenotipo.

2) Un secondo gruppo di considerazioni riguarda i tipi fondamentali riconosciuti dalle varie classificazioni e le caratteristiche attribuite ai tipi stessi. L'esame dello schema riassuntivo consente di fare alcune osservazioni.

a) Anzitutto, nei riguardi della terminologia, si rileva che essa risente dei vari criteri adottati e dei caratteri distintivi di cui si sono serviti i singoli studiosi. Alcuni termini esprimono chiaramente dimensioni o proporzioni corporee esterne o viscerali, altri valorizzano situazioni e orientamenti di tipo funzionale, sia generali sia localistici; altri ancora sono basati su condizioni embrionali e di sviluppo; alcuni AA. hanno messo in primo piano le predisposizioni morbose; altri, invece, hanno sottolineato la diversa intensità di spinta evolutiva; etc.

b) Per quanto concerne il numero dei tipi fondamentali si osserva che essi variano da 2 a 5 e che mentre in alcune classificazioni è ammessa l'esistenza, oltre che di tipi estremi, anche di un tipo medio, ideale, di dimensioni medie e con proporzioni armoniche (come ad es., nella classificazione del Viola), in altre esiste un tipo centrale, intermedio tra gli altri tipi. In alcune classificazioni sono esplicitamente ammessi tipi misti.

c) Nei riguardi delle diverse classificazioni è da rilevare che non si può riconoscere una comparabilità dei tipi dell'una con quelli di un'altra; solo per alcune si può ammettere l'esistenza di affinità più o meno parziali tra i tipi che rispettivamente comprendono.

« Per differenti che siano — ha scritto E. Schreider, che ha compiuto molte originali ricerche sull'argomento — quasi tutti i sistemi (di classificazione) hanno in comune un solo e identico difetto; essi non si fondano sullo studio preliminare delle variazioni ma sul riconoscimento essenzialmente intuitivo delle categorie, metodo questo che ricorda l'atteggiamento dell'artista piuttosto che quello dello sperimentatore ».

3) Un terzo gruppo di considerazioni si riferisce all'accoglienza fatta alle singole classificazioni e alle possibilità della loro applicazione pratica. Si può dire che nessuna delle varie classificazioni è stata esente da critiche più o meno numerose e per tutte l'applicazione pratica, quasi sempre limitata al paese di origine, ha mostrato scarsa aderenza alla realtà biologica, soprattutto perché la grande variabilità dei tipi individuali non può essere catalogata in poche categorie e perché la presunta associazione tra determinati aspetti morfologici, funzionali e psichici si riscontra, nella pratica, solo come una tendenza tanto più debole e ipotetica quanto maggiore è il numero degli aspetti considerati. Peraltro, l'impossibilità di catalogare esattamente tutti i soggetti in esame è stata ben notata, e anche precocemente, dagli stessi costituzionalisti, alcuni dei quali riconobbero l'esistenza di tipi misti, altri introdussero il concetto di c. parziale per indicare appunto che le caratteristiche di una o più parti del corpo deviano da quelle ritenute proprie di uno dei tipi fondamentali.

Io stesso da molti anni (1960) ho sostenuto l'utilità di procedere ad una revisione di alcuni concetti informatori della tipologia costituzionale, ancora basata in gran parte sulla morfologia descrittiva che, se può convenire alle esigenze dell'intuizione clinica, non permette di obiettivare le gradazioni dei fenomeni.

Del resto, molte delle considerazioni esposte precedentemente in questo paragrafo sono riassunte in alcune

Digitized by Google

frasi scritte dal Dobzhansky (1962) in merito ai « somatotipi e tipi corporei », che mi sembra valga la pena di riportare.

« Nel 1775 Kant scriveva: la tassonomia accademica divide in classi: non fa che ordinare secondo simiglianze; mentre la tassonomia naturale ordina secondo le parentele determinate dalla generazione. La prima fornisce un sistema scolastico da mandarsi a memoria, l'altra un sistema naturale da comprendere; l'una si propone soltanto di inquadrare le creature sotto una serie di etichette, ma l'altra cerca di inquadrarle in un sistema di leggi (citato secondo Count, 1950). I tentativi di distinguere gli uomini di tipo « apoplettico » (bassi e grassi) e « tisico » (alti ed esili) risalgono ad Ippocrate di Coo (460-375 a. C.); tuttavia non ne è emersa né una tassonomia « naturale », né una « accademica »; né una serie soddisfacente di etichette, né una comprensione della variazione umana ».

« La tassonomia proposta parecchie decadi or sono dallo psichiatra Kretschmer (una delle più recenti edizioni è del 1951) è ancora in voga, specialmente in Europa. Kretschmer, i suoi predecessori ed i suoi seguaci distinguono tre « tipi di c. » cioè il picnomorfo (basso, grasso, arrotondato), l'atletico (muscoloso, angolare, di spalle larghe), il leptomorfo o astenico (alto, snello, stretto di petto). Ogni tipo di c. è associato ad un certo tipo di personalità e ad una tendenza a certe forme di disturbi psichici. Il sistema di Kretschmer è soggetto alle deficienze fatali di tutti gli schemi tipologici della biologia, in cui tipi estremi o « puri » sono stabiliti ad arbitrio. Tali estremi si presentano assai raramente fra la gente del mondo reale; la generalità degli uomini gode del dubbio onore di esser considerata intermedia, mista e anche discorde (displasica). L'idea implicita nella maggior parte degli schemi tipologici, che i « tipi puri » fossero una volta gli unici esistenti e gli intermedi ne siano discesi per incrocio, non ha base: è come supporre che tutte le abitazioni umane siano venute fuori da una mescolanza fra l'Empire State Building e l'igloo eschimese ».

Ma le osservazioni di un così noto biologo, pur valide a promuovere la più attenta meditazione, non devono essere fonte di scetticismo per l'ulteriore studio dei problemi della c.

Lo stesso A., infatti, così conclude il suo pensiero: « Eppure, nel complesso, sembra ancora che sotto le variazioni che si osservano nel fisico e nel temperamento umano, esistano costanti biologiche importanti: il compito urgente è di trovare metodi che permettano di scoprirle e misurarle ».

Nell'ultimo quarantennio, ad opera di diversi AA. sono state compiute ricerche che hanno affrontato lo studio della morfologia corporea applicando l'analisi fattoriale nell'intento di isolare i fattori che determinano le morfologie individuali. Sono da ricordare i lavori di J. I. Cohen (1938), C. H. Macloy (1940), W. H. Hammond (1942), C. Burt (1944), W. L. L. Rees e H. J. Eysenck (1945), L. L. Thurstone (1946), W. W. Howells (1951; 1952), E. Schreider (1951), J. P. Guilford (1957).

Così, ad es., W. W. Howells (1952), antropologo dell'Università di Wisconsin, nell'intento di accertare la fondatezza delle premesse che Sheldon pose a base del suo metodo (nel quale si ammette l'indipendenza di tre componenti: endomorfia, mesomorfia ed ectomorfia), isolò, con l'uso dell'analisi fattoriale applicata alle dimensioni corporee di tre gruppi di individui aventi le caratteristiche dei tre tipi estremi, tre diversi fattori. Il I fattore, più generale, appare in relazione con il diverso grado di « imbottitura » (*padding*) che si riscontra tra le ossa e la pelle (cioè con la quantità dei tessuti molli), grado di imbottitura che varia da un minimo ad un massimo; ne consegue che i due tipi ectomorfo ed endomorfo dello Sheldon non sono l'espressione della prevalenza rispettiva di due diverse componenti ma le varianti estreme di una stessa condizione che si estrinseca in direzione bipolare. Il II fattore sembra collegato con un'antitetica prevalenza della pesantezza (*heaviness*) degli arti superiori o degli arti inferiori. Il III fattore sembra collegato con un'antitetico maggiore sviluppo (*development*) del tronco o degli arti. Howells pertanto sostenne che la morfologia individuale può essere graficamente rappresentata da una sfera nella quale ai tre assi principali, ortogonalmente orientati e che rappresentano i tre fattori (ciascuno con direzione bipolare), altri possono aggiungersene corrispondentemente a nuovi eventuali fattori.

B. Skerlj, direttore dell'Istituto di antropologia dell'Università di Lubiana, in un lavoro pubblicato nel 1959, in base a sue ricerche morfologiche sulla c., ha illustrato alcuni concetti che rispecchiano i moderni indirizzi secondo i quali può essere ulteriormente approfondito lo studio dell'argomento. L'A. ha ricordato anzitutto che, non potendo accettarsi il concetto statico di tipo, B. Skerlj, J. Brozek ed E. E. Hunt jr., su proposta di quest'ultimo, introdussero (1953) il concetto di « vettore », che appare più dinamico; il vettore può essere concepito come un asse lungo il quale possono essere indicate sia le graduali varianti della morfologia individuale sia le modificazioni cui va incontro uno stesso individuo; ai due estremi del vettore si trovano i due poli (— e +) che raffigurano le estreme antitetiche espressioni del tipo per quell'insieme di caratteri al quale il vettore si riferisce. Si possono anche concepire semivettori per indicare caratteri le cui intensità non presentano un andamento bipolare ma si distribuiscono solo in una metà della curva binomiale, come è il caso, ad es., della steatopigia. Anche lo Skerlj ha affermato l'opportunità di utilizzare, per la rappresentazione grafica, una sfera nella quale disporre, come vari diametri, i diversi vettori continui incrociantisi al centro e formanti fra loro angoli variabili secondo l'intensità delle interrelazioni. L'A. ha ammesso l'esistenza di vettori continui bipolari rappresentanti rispettivamente i progressivi gradi di antiteticità morfologiche: tra maschio (M) e femmina (F), per l'intensità di espressione dei caratteri del sesso, tra leptosomo (L) ed eurisomo (E) per il tipo di proporzioni dell'impalcatura scheletrica; tra iperplastico (H) e ipoplastico (h) per lo sviluppo quantitativo complessivo dei tessuti molli; tra prevalenza superiore (S) e prevalenza inferiore (I) per la topografica distribuzione dei tessuti molli stessi. Un quinto vettore continuo è stato proposto dall'A. per l'antitetica prevalenza dimensionale del tronco (Tr) o delle estremità (Ex).

Ma, nonostante le speranze riposte nell'analisi fattoriale (la cui applicazione, se opportunamente sviluppata e condotta con uniformità di criteri, avrebbe, forse, potuto rendere più maneggevole la complessità dei problemi della c. e permettere di descriverne i vari aspetti in maniera meglio comprensibile), i dati da essa forniti, in quanto riferentisi a gruppi diversi per sesso ed età nei quali non sono state considerate le stesse dimensioni, non risultano correttamente comparabili e quindi non consentono di fare una sintesi conclusiva.

Un altro indirizzo di studio che si è andato sviluppando (J. Brozek e A. Henschel, 1961; J. Brozek, 1963-1965), sebbene in misura tuttora insufficiente per consentirne una completa conoscenza, è quello rivolto all'esame della « composizione corporea o *somatolisi*, consistente nel-

Digitized by Google

l'analisi del corpo umano nel suo insieme in funzione degli elementi che lo compongono ». Per raggiungere tale obiettivo sono stati seguiti vari metodi e precisamente: quello antropometrico, usato per primo dall'antropologo cecoslovacco J. Matiegka, che propose (1921) formule per calcolare la quantità delle componenti scheletrica, muscolare e adiposa; quello idrometrico, tendente a valutare in base al principio della diluizione di alcune sostanze (deuterio, tritio, ^{42}K) il contenuto idrico totale del corpo (TBW = *total body water*) dal quale poter calcolare la massa corporea priva di grasso e la quantità totale di grasso; quello densitometrico, basato sul principio di Archimede, che porta a distinguere nel peso corporeo la componente dovuta al grasso e quella della rimanente massa senza grasso. Per tutti questi metodi esiste il problema, non ancora risolto, di disporre di formule idonee rispetto alle variazioni del sesso e dell'età.

Considerazioni conclusive

Come si è visto, il concetto di c. è molto complesso e deve comprendere i vari aspetti (morfologico, fisiologico, psichico, ecologico, patologico) secondo i quali sogliono essere considerati i caratteri che si studiano nell'organismo individuale. Ciò mostra, con la massima evidenza, l'enorme, e forse insormontabile, difficoltà di poter raggiungere una sintesi.

Conviene anzitutto prendere atto di alcune premesse:

a) l'ostinarsi a discutere se lo studio della c. debba essere condotto ai fini di identificare il genotipo oppure il fenotipo — considerandoli tra loro in contrapposizione — è, a mio avviso, vano perchè il genotipo (la cui diagnosi darebbe informazioni più valide) non può essere studiato in pratica se non attraverso il fenotipo che ne è il portatore e che, in un certo senso, in parte, lo maschera (concetto di criptotipo del Saller);

b) a differenza del genotipo, d'altra parte, il fenotipo varia durante il ciclo vitale individuale, in diverso grado e a seconda della sua reazione all'ambiente;

c) è riconosciuta la notevole difficoltà di studiare geneticamente i cosiddetti caratteri poligenici, quali si ammette siano quelli usati comunemente nelle classificazioni dei tipi morfologici;

d) data l'esistenza del polimorfismo, constatata anche nella specie umana, e a causa del meccanismo della segregazione mendeliana, i tipi individuali sono teoricamente infiniti; tra questi (anche solo limitatamente alle proporzioni generali corporee), secondo le leggi della probabilità, sono rarissimi, com'è noto, i tipi portatori di determinate associazioni di geni che esprimono combinazioni rispettivamente antitetiche e si dispongono perciò ai poli della distribuzione, mentre tutto il resto della popolazione (cioè la quasi totalità) è portatore di combinazioni geniche miste che si esprimono con manifestazioni fenotipiche intermedie; tali manifestazioni formano un «continuum» con andamento più o meno gaussiano, che a guisa di ponte collega i tipi estremi;

e) anche lo studio delle correlazioni, sia tra caratteri fisiologici sia tra questi e quelli morfologici, ha messo in evidenza che in gran parte di esse, i valori del coefficiente di correlazione non differiscono significativamente da zero.

Da quanto sopra consegue chiaramente che l'originario concetto di tipo costituzionale, inteso come tipo globale fondamentale, oggi non è più sostenibile. A questo proposito lo Schreider scrive (1973) che il concetto classico di « tipo » suppone l'integrazione abbastanza stretta di una pluralità, se non della totalità dei caratteri, per cui « alla luce delle conoscenze attuali, è poco probabile che si possano definire tipi globali che allo stesso tempo siano morfologici, fisiologici e psichici, se si intendono per tipi gli insiemi integrati di caratteri che si combinano nei singoli individui ».

In fondo, si ritorna al vecchio concetto di Broca (1884), che, a seguito dei suoi profondi studi craniologici, scrisse: « il cranio assolutamente tipico — tutti lo sanno — esiste solo allo stato virtuale ».

È perciò con soddisfazione che vediamo accettate le nostre vedute anche da parte di un noto costituzionalista, autore egli stesso di un sistema di classificazione tipologica, M. Martiny, il quale, a differenza di altri, ha il merito di aver riconosciuto, in una sua comunicazione alla Società di antropologia di Parigi (1973), che « in ogni modo, nel 1973, la validità dei biotipi di base resta criticabile. Non soltanto la loro interpretazione è difficile, ma ancora, se essi esistono, la mixotipia è tale che i gruppi entoblastici, mesoblastici, cordoblastici, ectoblastici sono di qualificazione molto approssimativa. Essi rispondono tuttavia a predominanze di forme molto evidenti all'antroposcopia... Si constata, si constaterà spesso che le nozioni di longilineo, di brevilineo, hanno perduto i loro significati assoluti per contentarsi di un aspetto più sfumato, cioè relativo ».

Si dovrà allora concludere, con scetticismo, per l'inutilità dello studio della c.?

Mi richiamo alla citata conclusione del Dobzhansky che riconosce urgente il compito di trovare metodi nuovi.

Lo studio della variabilità intraindividuale, considerata distintamente per i caratteri morfologici, fisiologici e psichici e, successivamente, lo studio delle correlazioni tra le ampiezze di variabilità di vari caratteri, potrebbero forse essere vie da intraprendere per identificare le tendenze riscontrabili negli individui e nei gruppi. Negli individui, in quanto è presumibile che genotipi simili, anche se fenotipicamente diversi, reagiscano in modo simile ad uno stesso ambiente; nei gruppi, in quanto il polimorfismo varierà in essi di grado e di tipo.

Il cammino è lungo e difficile. Ricordando la metafora di Th. H. Huxley (1863) sul paragone tra il progresso mentale dell'uomo e la metamorfosi del bruco in farfalla, si può forse pensare che il dottrinale dell'antropologia differenziale stia per lacerare — come fa il bruco per diventare farfalla — i suoi vecchi paludamenti per rivestirne di nuovi.

Per le relazioni tra c. e malattie, v. DIATESI e voci relative alle malattie costituzionali.

Bibliografia

Barbàra M., *I fondamenti della biotipologia umana*, 1929, Ist. Ed. Scientifiche, Milano.

Barbàra M., *I fondamenti della craniologia costituzionalistica*, 1933, Pozzi, Roma.

Battaglia R., *Longitipia e brachitipia in rapporto all'evoluzione ortogenetica etc.*, 1939, Atti Ist. Veneto di Scienze, Lettere ed Arti.

Bauer J., *Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre*, 1921, Springer, Berlin.

Bauer J., *Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten*, 1924, Springer, Berlin.

Bean R. B., *Amer. J. Anat.*, 1923, **31**, 259.

Benedetti P., *La valutazione della costituzione individuale*, 1935, in *Relaz. XLI Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, Cappelli, Bologna.

Beneke F. W., *Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen*, 1878, Elwert, Marburg.

Beneke F. W., *Konstitution und konstitutionelle Krankheiten des Menschen*, 1881, Elwert, Marburg.

Broca P., *Mém. Anthrop. (Paris)*, 1884, vol. IV.

Brozek J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, **110**.

Brozek J., *Human Body Composition: Approaches and Applications*, 1965, Pergamon, Oxford.

Brugsch Th., *Z. Aerzl. Fortbild.*, 1934, **22**, 3.

Burt C., *Man*, 1944, **44**, 82.

Digitized by Google

Burt C., *Biotypologie*, 1946, **8**, 42.
Burt C., Banks Ch., *Ann. Eugen.*, 1947, **13**, 238.
Castaldi L., *Accrescimenta corporeo e castituzione dell'uomo*, 1928, Niccolai, Firenze.
Castellino P., *La costituzione individuale*, 1926, Idelson, Napoli.
Chaillou A., MacAuliffe L., *Morphologie médicale. Étude des quatre types humains*, 1912, Doin, Paris.
Cohen J. I., *J. Ment. Sci.*, 1938, **84**, 495.
Cohen J. I., *Brit. J. Med. Psychol.*, 1941, **18**, 323.
Comas J., *Manual de antropologia fisica*, 1966, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico, *bibl.*
Conrad K., *Der Konstitutionstypus*, 1963, Springer, Berlin, Heidelberg.
Correnti V., *Riv. Antrop.*, 1953, **40**
Correnti V., *Riv. Antrop.*, 1959, **46**.
Correnti V., *Riv. Antropol.*, 1966, **47**.
De Giovanni A., *Morfologia del corpo umano*, 1904-09, Hoepli, Milano.
Dobzhansky Th., *Mankind Evolving. The Evolution of the Human Species*, 1962, Yale Univ., New Haven, London.
Eysenck H. J., *Dimensions of Personality*, 1947, Routledge & Kegan, London.
Guilford J. P., *Biotypologie*, 1957, **18**, 88.
Hammond W. H., *Man*, 1942, **42**, 4.
Heath H. A., *A Factor Analysis of Women's Measurements Taken for Garment and Pattern Construction*, 1950, Department of Psychology, Univ. Chicago, Chicago.
Howells W. W., *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 1951, n. s., **9**, 159.
Howells W. W., *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 1952, **39**.
Huxley Th. H., *Il posto dell'uomo nella natura ed altri scritti*, 1956, Feltrinelli, Milano.
Jaensch W., *Körperform, Wesensart und Rasse*, 1934, Thieme, Leipzig.
Jaensch W., *Konstitution und Erbbiologie in der Praxis der Medizin*, 1934, Barth, Leipzig.
Kraus F., *Die Ermüdung als ein Mass der Konstitution*, 1897, Fischer, Cassel.
Kretschmer E., *Körperbau und Charakter*, 1941, Springer, Berlin.
Landogna Cassone F., *Il sistema endocrino neuro-vegetativo nel diabete giovanile*, 1940, Pozzi, Roma.
Landogna Cassone F., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1941, **50**, 7.
Landogna Cassone F., *Policlinico (Med.)*, 1941, **48**.
Landogna Cassone F., *La sindrome ipertimica di Pende*, 1945, Pinnarò, Roma.
Landogna Cassone F., *Riv. Morfol.*, 1946, **22**.
Landogna Cassone F., *Deficienze di sviluppo sessuale nei fanciulli e negli adolescenti*, 1946, Bonacci, Roma.
Landogna Cassone F., *Costituzione ed educazione fisica*, 1946, *Relaz. I Congr. Naz. Educazione Fisica*, A.N.E.F., Roma.
Landogna Cassone F., *Costituzione femminile ed esercizi ginnico-sportivi*, 1948, in *Reloz. II Congr. Noz. Educazione Fisica*, A.N.E.F., Roma.
Landogna Cassone F., *Paramorfismi e ginnastica medica correttiva*, 1948, in *Relaz. Conger. Int. Amici dell'Educazione Fisica, Venezia*, A.N.E.F.
Landogna Cassone F., *La persona umana integrale*, 1948, Accad. Peloritana, Messina.
Landogna Cassone F., *La costituzionalistica nel suo sviluppo e negli aspetti antropologici*, 1955, Bonacci, Roma, *bibl.*
Macloy C. H., *Child Develop.*, 1940, **11**, 249.
Marañon G., *La edad critica*, 1925, Ruiz, Madrid.
Marañon G., *Los estados intersexuales en la especie humana*, 1929, Morata, Madrid.
Marinesco G., *Med. Sci. Accad. Rum.*, 1932, **9**, 1.
Marinesco G., *Bull. Soc. Roum. Neurol.*, 1933, **14**, 62.
Martin R., Saller K., *Lehrbuch der Anthropologie*, 1957, 3 ed., Fischer, Stuttgart.
Martiny M., *Essai de biatypologie humaine*, 1948, Peyronnet, Paris.
Martiny M., *Bull. Mém. Soc. Anthrop. Paris*, 1973, XII S., 10.
Martius F., *Pathogenese innerer Krankheiten*, 1900, Deuticke, Lipzig.
Martius F., *Konstitutionsanomalien und konstitutionelle Krankheiten*, 1900, Deuticke, Leipzig.
Martius F., *Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie*, 1914, Springer, Berlin.
Moore T. V., *Hum. Biol.*, 1946, **18**, 133.
Mullen F. A., *Child Develop.*, 1940, **11**, 27.
Pende N., *Le debolezze di costituzione*, 1927, 2 ed., Bardi, Roma.
Pende N., *Trattata di biatipologia umana individuale e sociale*, 1939, Vallardi, Milano.
Pende N., *La scienza moderna della persona umana*, 1947, Garzanti, Milano.
Pende N., Martiny M., *Traité de médecine biotypologique*, 1955, Doin, Paris.
Rautmann H., *Untersuchungen über die Norm*, 1921, Fischer, Jena.
Rees W. L. L., Eysenck H. J., *J. Ment. Sci.*, 1945, **91**, 8.
Schreider E., *Biotypologie*, 1951, **12**, 26.
Schreider E., *Evolut. Psychiat. (Paris)*, 1954, **3**, 539.
Schreider E., *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 1968, **28**, 223.
Schreider E., *Bull. Mém. Soc. Anthrop. Paris*, 1973, XII s., 10.
Schunck de Goldfiem F., *Anthropotechnie*, 1948, Colmann-Lévy, Paris.
Sbeldon W. H., Stevans S. S., Tucker W. B., *The Varieties af Humau Physique. An Introduction to Costitutional Psychology*, 1940, Harper, New York, London.
Skerlj B., *Acta Anat.*, 1959, **39**.
Skerlj B., Brozek J., Hunt E. E. jr., *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 1953 **11**.
Sigaud C., *La forme humaine et sa signification*, 1914, Paris.
Stiller B., *Die astenischen Konstitutionskrankheiten*, 1907, Enke, Stuttgart.
Stockard Ch. R., *The Physical Basis of Personality*, 1931, Norton, New York.
Stratz C. H., *Der Körper des Kindes und seine Pflege*, 1921, 4 ed., Enke, Stuttgart.
Thooris A., *La vie par le stade*, 1924, Legrand, Paris.
Thurstone L. L., *Psychimetriko*, 1946, **11**, 15.
Thurstone L. L., *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 1947, **5**, n. s., 15.
Tschernoruizky M. W., *Z. Konstitutionslehre*, 1930, **15**, 134.
Viola G., *La costituzione individuale*, 1933, Cappelli, Bologna.

VENERANDO CORBENTI

COSTOLA: v. TORACE.

COSTOLA CERVICALE

F. *côte cervicale*. - I. *cervical rib*. - T. *Halsrippe*. - S. *costilla cervical*.

Costola soprannumeraria sviluppata dalla VII vertebra cervicale nella regione sopraclaveare; presente, per lo più bilateralmente, nell'1 % ca. della popolazione, è più frequente nella donna e assume varia morfologia, attraverso gradi intermedi tra il tipo molto sviluppato con processo distale ipertrofico (formante una vera articolazione con la I costa toracica o lo sterno) ed il tipo ridotto ad un semplice fascio fibroso, teso dal processo trasverso al tubercolo degli scaleni. La costola cervicale è l'espressione più evidente di una malformazione dei piani retroclaveari, che, aggravandosi col passare degli anni o per attività che elevano o retrospingono la spalla, può giungere a stirare le ultime due radici del plesso brachiale e/o a comprimere l'arteria succlavia, con punto critico a livello del muscolo scaleno anteriore. Quivi la stenosi della succlavia può dar luogo a flusso turbolento, fenomeno apprezzabile con l'ascoltazione locale. Esso provoca una dilatazione fusiforme segmentaria a valle ed in continuità col restringimento. Ad ogni sistole il sangue, eiettato ad alta velocità dal tratto stenotico, forma, nel lume vasale a valle, vortici e flussi laminari, sicché possono formarsi coaguli, che a lungo andare esitano in trombosi locale od in embolie a valle. La parete dell'arteria può ispessirsi, o degenerare e rendersi così fragile da rompersi nelle manovre chirurgiche. Quando vi è sintomatologia neurologica le radici CVII e DI (oppure il tronco inferiore del plesso brachiale) risultano stirate in alto ed angolate e quivi appiattite e pallide oppure edematose ed iperemiche.

Sintomatologia

Data la complessità e la variabilità della malformazione (cfr. la trattazione complementare nella voce SCALENO ANTERIORE, SINDROME DELLO) e la sua evolutività nel tempo, la clinica è molto variabile; nella maggioranza dei casi vi è sintomatologia vascolare oppure sintomatologia neurologica; infatti, quando la c. c. è incompleta, la banda fibrosa distale patogenetica (che talvolta sostituisce completamente la costa), stira e angola i nervi; mentre, quando la costola soprannumeraria è ben sviluppata o ipertrofica, può soffrire soltanto l'arteria succlavia, perché le radici nervose

Digitized by Google

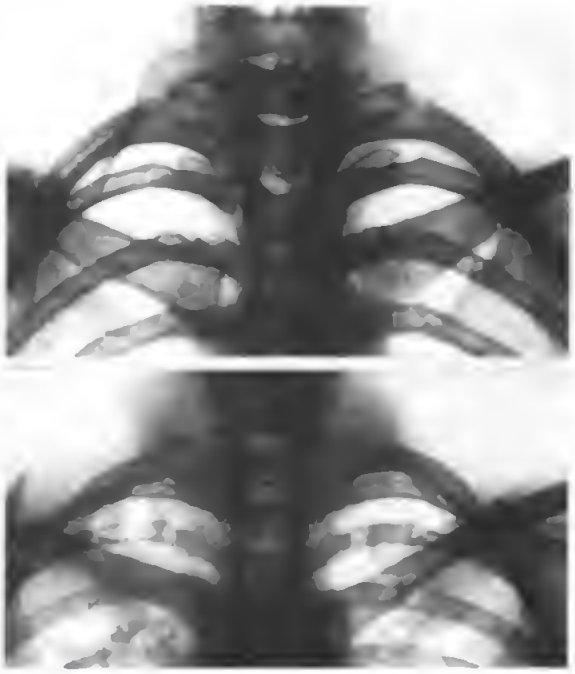


Fig. 1. *In alto*: c. c. soprannumeraria unilaterale. *In basso*: c. c. soprannumerarie bilaterali.

emergono un segmento più in alto. Il sintomo, che non manca quasi mai, è il dolore proiettato incompletamente nei territori CVII e/o DI, ma a volte irradiato alla spalla, eccezionalmente al capo (cefalea), quasi sempre aggravato dai movimenti (soprattutto l'elevazione) dell'arto superiore.

1. *Sintomatologia neurologica.* – Consiste in non costante deficit segmentario della sensibilità, soprattutto tattile e dolorifica nella parte distale dei dermatomeri CVII e/o DI e soprattutto nell'ipotrofia (con ipostenia) dei piccoli muscoli della mano, e quindi in impaccio nei movimenti delle dita. Caratteristica di grande valore diagnostico, quando c'è, è la riduzione volumetrica della metà infero-esterna dell'eminenza tenare. Ipotrofia ed ipostenia possono a volte estendersi *anche* ai flessori delle dita e/o al flessore ulnare del carpo oppure ai rispettivi estensori, raramente ai muscoli della faccia flessoria del braccio e/o al deltoide.

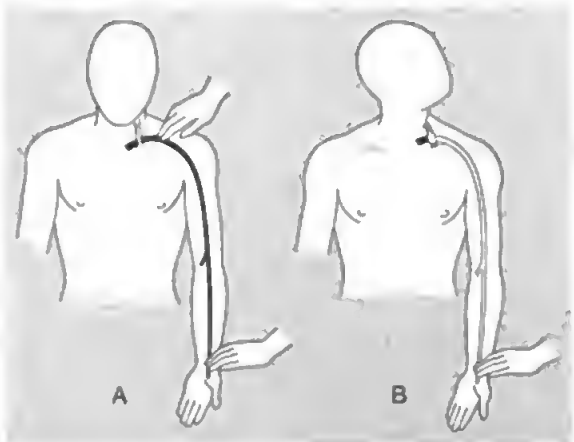


Fig. 2. Prova vascolare. *A*) Localizzazione delle arterie succlavia e radiale. *B*) La pulsazione delle arterie risulta impedita nell'ispirazione dalla elevazione del torace e dalla rotazione della testa dal lato interessato, in questo caso il sinistro. (*Da Adson, modificata*).

A parte il dolore e le sue ripercussioni psicologiche, la sintomatologia neurologica è sempre discreta. A volte aprono la scena e rimangono isolate, od associate al solo dolore intermittente, parestesie ulnari della mano e dell'avambraccio per lo più aggravate dai movimenti (soprattutto l'elevazione della mano oltre il capo), oppure a tipo di acroparestesia notturna. Questo fatto e l'estensione al territorio del mediano comportano la diagnosi differenziale con la sindrome del canale carpale (v. CANALICOLARI SINDROMI).

2. *Sintomatologia locale.* – Quando la patologia è determinata da una costa ben sviluppata ed ancor più quando vi è un processo articolare, si vede e si palpa una tumefazione ossea sopraclavicolare. Se l'arteria succlavia è dilatata si può ascoltarne il soffio sistolico massimamente all'uscita dallo spazio interscalenico ed a volte vederne e palparne la tumefazione pulsante, che simula un aneurisma. Infine la palpazione del tendine dello scaleno anteriore può determinare un dolore elettivo.

3. *Sintomatologia vascolare e neurovegetativa.* – Assai importante per escludere l'ernia discale, consiste nel quadro d'insufficienza vascolare dell'arto, che va da modesti disturbi (più frequenti) via via fino alla eccezionale gangrena di qualche dito, attraverso quadri che passano per il Raynaud, ma monolaterale, e per le ostruzioni emboliche a sintomatologia discreta delle arterie dell'arto superiore ricco di circoli collaterali. L'elenco dei sintomi comprende l'iperidrosi palmare, l'ipotermia della mano, la riduzione del polso, della pressione arteriosa e dell'indice oscillometrico tutti nel solo arto colpito e aggravantisi nell'elevazione del braccio (mano sul capo), l'aumento o la comparsa di pallore nella mano elevata e nel rossore con o senza componente cianotica della mano declive. Quando l'arteria succlavia è trombosata ed il circolo collaterale è discreto si ha *claudicatio intermittens* soprattutto della mano; rare le ulcere periungueali o dei polpastrelli.

Diagnosi

Winsor e Brow (1966) danno la metodica per la diagnosi differenziale tra le sindromi: *a*) costoclavicolare; *b*) dello scaleno; *c*) da pettorale minore; *d*) di Wright; rimangono tuttavia casi pseudopositivi e casi pseudonegativi, sicchè per decidere la terapia chirurgica, quando esista sintomatologia vascolare, si deve effettuare lo studio angiografico. L'arteriografia della succlavia può dimostrare la dilatazione epistenotica dell'arteria all'uscita dallo spazio interscalenico, o la sua eventuale trombosi o quella (anche insospettata!) di rami a valle. Ma soprattutto l'arteriografia con la dimostrazione della stenosi funzionale della succlavia (cioè nella *sola abduziane del braccia*) consente la diagnosi esatta e certa di sede della stenosi e quindi la diagnosi differenziale di certezza con la sindrome da pettorale minore e con quella di Wright. Con la stessa metodica la flebografia della vena succlavia consente la diagnostica differenziale con la compressione costoclavicolare: essendo la vena succlavia anteriore agli scaleni, può essere compressa soltanto quando diventa patogenetica anche la clavicola (che può col tempo provocarne l'ostruzione).

Digitized by Google

Terapia

Se la sintomatologia è costituita dal solo dolore e/o da parestesie, il 75% dei pazienti guarisce col riposo. Ma se compaiono ipotrofia progressiva della mano e/o dell'avambraccio, oppure disturbi di circolo dell'arto, è necessario operare, perchè l'ipotrofia non regredisce e perché nell'insufficienza circolatoria dell'arto superiore la sola terapia chirurgica consente di prevenire le complicanze trombotiche ed emboliche.

È merito di Adson l'aver dimostrato come la semplice sezione dello scaleno anteriore sia sufficiente, nella grande maggioranza dei casi, ad abolire ogni disturbo; solo raramente bisognerà asportare *in toto*, o parzialmente, la c.c. o un eventuale ligamento fibroso teso fra c. c. e I costola. Ciò può essere fatto agevolmente per la stessa via seguita per la scalenotomia (v. SCALENO ANTERIORE, SINDROME DELLO).

L'intervento comprende schematicamente i seguenti tempi: incisione, lievemente obliqua, un dito trasverso al disopra della clavicola, parallelamente ad essa, e sezione del capo clavicolare dello sternocleidomastoideo. Retrazione all'esterno o sezione dell'omoioideo, scoprimento della scaleno anteriore, isolamento del frenico e retrazione mediale di esso. Sezione dello scaleno subito al disopra della sua inserzione alla I costola.

Qualora, a causa di una c. c. assai sviluppata o di un ligamento fibroso di unione fra c. c. e I costola, non si ottenga sufficiente decompressione del plesso o della succlavia, le sopraddette strutture possono essere demolite con pinza ossivora. In casi di gravi disturbi vascolari del braccio può essere opportuno associare anche l'asportazione dello stellato e del II ganglio dorsale. Non sono necessarie particolari cure postoperatorie.

V. anche: NEUROVASCOLARI SINDROMI; SCALENO ANTERIORE, SINDROME DELLO.

Bibliografia

Allen E. V., Barker N. W., Hines E. A., *Peripheral Vascular Diseases*, 1962, 3 ed., Philadelphia.
Eiter L. R., *Amer. J. Roentgen.*, 1944, 51, 359.
Henry Arnold K., *Extensile Exposure*, 1967, 2 ed., Williams & Wilkins, Battimore.
Pionnier R., Depraz A., *Radiol. Clin.*, 1956, 170.
Paterson Ross J., *Ann. Surg.*, 1969, 340.
Winsor T., Brow R., *J.A.M.A.*, 1966, 196, 697.

FABIO COLUMELLA

COSTOVERTEBRALE ARTICOLAZIONE: v. COLONNA VERTEBRALE.

COTARD, SINDROME DI

Questa sindrome è stata descritta inizialmente da Cotard nel 1880 come una forma particolarmente grave del delirio ipocondriaco nella melanconia ansiosa e successivamente dallo stesso A. denominata «delirio di negazione» (1882) e «delirio d'enormità» (1888). Negli anni immediatamente successivi, prima Séglas e poi Regis ritornarono su alcuni aspetti psicopatologici e clinici di questa sindrome con lavori che consacrarono definitivamente la significazione psicopatologica e l'importanza euristica dell'individuazione di una tale tipologia morbosa nell'ambito delle forme distimiche. La sindrome di Cotard viene comunemente intesa come espressione di rilevante gravità clinica della psicosi depressiva. La sua incidenza rispetto alle altre modalità di configurarsi della sintomatologia delirante nelle forme depressive è piuttosto bassa; essa o rappresenta un'evoluzione peggiorativa della psicosi depressiva che può in seguito evidenziare o accelerare processi cerebrali organici subliminari, specie qualora si presenti nell'età presenile e senile, ovvero costituisce l'espressione, seppure rara, di un processo schizofrenico. Questa sindrome presenta le seguenti caratteristiche: una fase iniziale di ansietà diffusa a forte coloritura melancolica, imponente tendenza all'autosoppressione, idee di negazione del mondo circostante, idee di negazione riguardanti il proprio esistere, sia come individualità psichica che, soprattutto, come esserci somatico. L'impostazione radicalmente e fatalmente nichilistica del soggetto può giungere finanche alla certezza dell'impossibilità della propria morte; qui il rifiuto del cibo risponde coerentemente alla «logica» nientificante del malato. Pur essendo possibile dal punto di vista clinico una remissione della sintomatologia, di fronte ad un quadro di stato che giunge a configurarsi come tipico delirio di negazione la prognosi deve rimanere riservata, specie quando insorge in età tardiva. In genere il delirio di negazione di Cotard non appare nelle prime fasi di una psicosi depressiva, ma piuttosto nelle fasi ulteriori, allorché nel disturbo della vita endotimica incidono, in senso peggiorativo, i processi involutivi. D'altro canto nell'ambito di questa grave tipologia delle psicosi distimiche, i processi cerebralorganici, anche di modesta entità e tali da non assumere una rilevanza sintomatologica, possono agire come scatenanti nel senso di evidenziare un perturbamento profondo in seno all'ordinamento endogeno della vita psichica, sul fondo di una multicategorialità causale che sfugge ad un ulteriore e più preciso discorso analitico. Nel delirio di negazione di Cotard la convinzione delirante di distruzione e di sfacelo somatico si staglia, più spesso, sul fondo di sentimenti corporei angosciosamente negativi, espressi, talora, in maniera simbolico-concretistica nell'inesauribile sintassi di allucinazioni cenestopatiche, più raramente sulla base di trovate deliranti ulteriormente irriducibili. Questa condizione inamovibile di annientamento del proprio esistere, in particolare nell'enfatizzazione dell'esistere come corpo, precede, in un contesto psicosemiogenetico, l'esperienza dell'inabissamento del mondo circostante, della sparizione dell'orizzonte oggettuale. Questi due momenti, separabili solo in un discorso strutturalgenetico, ma fenomenologicamente interdipendenti e speculari, si pongono, sul piano dell'*Erlebnis*, come espressione radicale ed ultima del dissolversi della coscienza dell'Io corporeo in quanto «corpo vissuto e mondanizzato», al cui fondo si colloca — appunto — l'unica modalità di coscienza ormai possibile, quella del non-esserci. Come ultima notazione è importante sottolineare la particolare coloritura autosarcastica o patibolare nell'orientamento della *Stimmung*, coloritura che avvicina questa sindrome alla depressione autosarcastica e quindi agli stati distimici misti secondo Kraepelin.

Bibliografia

Cargnello D., *Nosografia delle depressioni. Le sindromi depressive*, in *Atti Sympos. Rapallo 23-24 aprile 1960*, Geigy, Genova.
Cotard J. *Ann. Médicopsychol.*, 1880.
Cotard J., *Arch. Neurol.*, 1882.
Cotard J., *Ann. Médicopsychol.*, 1888.
Séglas J., *Progr. Méd.*, 1887.

ANTONIO CASTELLANI

COTARNINA: v. OPPIO.

COTONE

F. *coton*. - I. *cotton*. - T. *Baumwolle*. - S. *algodòn*.

È costituito dai peli che rivestono i semi di alcune piante del genere *Gossypium* (famiglia Malvacee): *G. barbadense* L., *G. herbaceum* L., *G. hirsutum* L., *G. arboreum* L., etc.

Digitized by Google

Le piante del cotone sono largamente coltivate in tutte le regioni tropicali e subtropicali del globo. Il c. viene raccolto in diversi periodi dell'anno, secondo le zone di coltura, sottoposto a trattamenti meccanici atti a separare i semi e, quindi, messo in commercio come *c. greggio*. Di esso si distinguono diverse qualità, in rapporto alla specie della pianta di origine, al luogo di coltivazione, ai sistemi di raccolta e di lavorazione, etc.

Il *c. greggio* contiene cellulosa (87-91 %), acqua (7-12 %) e tracce di altre sostanze (1 % di sostanze minerali, 0,4 % di grassi, 0,2-0,4 % di sostanze azotate, etc.). Da esso, mediante opportuni trattamenti meccanici (battitura, cardatura) che ne allontanano le ultime grossolane impurezze (terriccio, frammenti di semi e di foglie, etc.) e ne dispongono convenientemente le fibre, si ottiene il *c. cardato*, che ha lo stesso contenuto di grassi del precedente e assorbe l'acqua con notevole difficoltà (*c. idrofugo*). Questo si usa nella tecnica microbiologica (chiusura di provette, matracci, etc.), in quella chirurgica (rivestimento esterno di fasciature), etc. Il c. trattato coi procedimenti meccanici suddetti e purificato delle sostanze grasse dà luogo al c. idrofilo o ovatta (v.) che ha notevoli proprietà assorbenti.

La *garza* è un tessuto di c. idrofilo. Se ne distinguono tipi diversi in rapporto alla compattezza del tessuto, ai caratteri dei fili che lo costituiscono (spessore, resistenza, etc.), alla sua altezza, lunghezza e peso (v. GAAZE).

Il c. idrofilo, come tale o tessuto in garza, ha un vastissimo impiego in terapia come materiale di medicazione. Si usa sterile (medicazione asettica) o bagnato con sostanze medicamentose diverse (medicazione antisettica).

Olio di cotone. – Si estrae dai semi di c. È un liquido di color giallo chiaro (*d* 0,922 – 0,930, a + 15 °C; numero di saponificazione 190 – 198; numero di iodio 101 – 117; punto di solidificazione e p. f. degli acidi grassi, rispettivamente, + 30 – 35 °C e + 34 – 40 °C), solubile nei solventi dei grassi, poco solubile in alcol. Contiene, principalmente, gliceridi degli acidi palmitico, oleico, e linoleico.

L'olio di c. trova particolare impiego nell'industria dei saponi, dei grassi idrogenati, etc.; viene usato anche come commestibile e per sofisticare altri oli (di oliva, di semi diversi, etc.). In terapia può essere impiegato all'esterno, come emolliente, in alcune affezioni cutanee (eczema, psoriasi, etc.) e, per clistere, come lassativo; si usa anche come eccipiente nella preparazione di linimenti.

I semi, privati dell'olio, vengono, tra l'altro, utilizzati per l'alimentazione del bestiame (panelli di c. per foraggio, farina di panelli di c.); in questo caso possono dar luogo a fenomeni tossici (anuressia, diarrea, dimagrimento, edema polmonare, nevriti e paralisi), per la presenza di tracce di una sostanza cristallina, il *gossipolo* ($C_{30}H_{30}O_8$). Questa sostanza nurmalmente contenuta nei semi nella proporzione dello 0,6 % ca. viene, in genere, allontanata da essi o inattivata in seguito all'estrazione dell'olio di c. e ai procedimenti messi in atto nella preparazione della farina e dei panelli. In qualche caso, tuttavia, tracce di gossipolo possono residuare nell'alimento, a meno che questo non venga, in precedenza, sottoposto a trattamenti particolari (riscaldamento in autoclave, processi di ossidazione, etc.).

RED.

COWPER, GHIANDOLA DI: v. URETRA.

COWPERITI: v. URETRITI.

COXALGIA

F. *coxalgie*. - I. *coxalgia*. - T. *Koxalgie*. - S. *coxalgia*.

Etimologicamente tale termine sta ad indicare qualsivoglia sindrome dolorosa a carico dell'articolazione coxofemorale. Per gli AA. francesi esso è invece sinonimo della osteoartrite tubercolare dell'anca. V. anche: ANCA (I, 1692); COXITE; OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI.

RED.

COXA PLANA

Sin.: osteocondrite dell'anca; epifisite femorale; *malum coxae*; *caput planum*; discondroplasia della testa del femore.

Descritta da Legg a Boston, nel 1902, la *coxa plana* è un'affezione acquisita, di origine oscura, che colpisce i ragazzi fra i 5 e i 10 anni, attribuita variamente dagli AA. a processi infettivi, traumatici o specifici. Il processo patogeno, partendo dalla superficie epifisaria della cartilagine di coniugazione, attacca il nucleo osseo epifisario frammentandolo e distruggendolo parzialmente. Di conseguenza, la cartilagine, rammollita e privata parzialmente del suo substrato osseo, sembra cedere sotto il peso che subisce nella stazione eretta e si appiattisce. Clinicamente l'affezione si manifesta con coxalgia, zoppia e limitazione dei movimenti; tale sintomatologia, che non ha nulla di caratteristico, si attenua in pochi mesi, sia spontaneamente, sia, e più rapidamente, osservando il riposo. L'immagine radiologica, che giustifica il termine *c. p.*, è invece molto caratteristica e indispensabile per la diagnosi; essa dimostra la deformazione della testa femorale, che appare appiattita e schiacciata, simile ad un berretto basco o al cappello di un fungo, mentre il nucleo epifisario appare frammentato e la cartilagine di coniugazione è irregolare. V. anche: ANCA (I, 1692); OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI.

RED.

COXARTROSI: v. ARTROSI (II, 1297); ANCA, *chirurgia* (I, 1773); ARTICOLAZIONI (II, 1084).

COXA VALGA

È una deformità determinata dall'aumento, oltre i 130°, dell'angolo di inclinazione del collo del femore. Si distinguono: la varietà congenita, dovuta ad un arresto di sviluppo, spesso associata a displasia dell'anca, e la varietà acquisita. Quest'ultima si riscontra come esito di diverse affezioni: poliomielite, paralisi spastiche, miopatie posttraumatiche, etc.

V. anche: ANCA (I, 1692); OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI.

RED.

COXA VARA

La denominazione di *coxa vara* è stata applicata, da Hofmeister e da Kocher, ad un'entità patologica costituita da una deviazione al di là dei limiti normali del collo femorale. Nei soggetti normali l'asse del collo femorale forma con l'asse della diafisi un angolo d'inclinazione la cui apertura può variare fra i 115° e i 130°. Si dirà che esiste *c. v.* quando l'apertura di questo angolo è inferiore ai 115°. Talvolta nella *c. v.* si può anche notare una riduzione dell'angolo di declinazione formato dal piano frontale condiloideo e dal piano frontale cervicocefalico che, nell'individuo normale, misura 12°. Si distinguono le varietà di *c. v.* essenziale dell'infanzia e dell'adolescenza da quella rachitica e dalle sintomatiche che possono aver origine da un trauma o da processi infiammatori acuti e cronici dell'anca. La *c. v.* si riscontra sovente in soggetti portatori di deformità di origine congenita, quali: il piede piatto, il labbro leporino, la scoliosi e la lussazione congenita dell'anca.

Digitized by Google

V. anche: ANCA (I, 1692); OSTEOCONDRITI E OSTEOCONDROSI.

RED.

COXIELLA GENERE: V. RICKETTSIE.

COXITE

F. *coxite (tuberculeuse)*. - I. *coxitis*. - T. *Coxitis (tuberculosa)*. - S. *coxitis*.

SOMMARIO

Etiologia (col. 1269). - **Anatomia patologica** (col. 1269). - **Sintomatologia clinica** (col. 1272). - **Sintomatologia radiografica** (col. 1274). - **Diagnosi e diagnosi differenziale** (col. 1275). - **Prognosi** (col. 1275). - **Terapia** (col. 1275).

Per coxite si intende letteralmente un processo infiammatorio a carico dell'articolazione coxofemorale. Questo riconosce cause svariate come agenti batterici (stafilococco, streptococco, gonococco, etc.), lue, miceti, etc. Molti AA. però limitano il significato del termine c. usandolo come sinonimo di c. tubercolare ed è in questo senso che è stato svolto l'argomento (v. anche: TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE).

Per i processi infiammatori non tubercolari si rimanda alla voce ANCA.

Etiologia

La localizzazione tubercolare all'articolazione dell'anca difficilmente si osserva prima dell'età di 2 anni. Il massimo della frequenza si osserva nell'infanzia, tra i 3 e i 6 anni; è pure frequente nella pubertà; rara invece nei vecchi.

Fra le localizzazioni osteoarticolari della tbc la c. occupa il secondo posto, seguendo immediatamente la spondilite. Non si osservano differenze sostanziali riguardo al sesso ed al lato colpito; secondo le statistiche si può avere, in ca. l'1% dei casi, una localizzazione bilaterale.

Più che l'ereditarietà giocano in questa malattia, come cause predisponenti, l'ambiente e le condizioni di vita. Comunque si ha sempre nelle diverse statistiche una percentuale del 20-25% con gentilizio tarato per tbc. Le *malattie esantematiche* sono sicuramente causa predisponente; dubbia è l'azione del *trauma*, che deve piuttosto essere considerato una concausa, quale agente localizzatore, o, più spesso, rivelatore dell'affezione. La c. è dovuta al bacillo di Koch. È ancora discusso se sia più frequente il tipo umano o quello bovino. Nella grande maggioranza dei casi la localizzazione primitiva è nell'apparato respiratorio: una statistica (Zanoli) basata su controlli radiografici sistematici dà positività di reperto nel 75% dei casi: pregresse pleuriti, lesioni apicali, complessi primari passati inosservati perchè a decorso clinicamente silente.

Con minor frequenza la localizzazione primitiva può interessare il tubo gastroenterico, soprattutto le ghiandole mesenteriche. Sempre nella statistica di Zanoli, nel 5% dei casi la c. è secondaria a spondilite o sacroileite e, più precisamente, è conseguenza di un ascesso psoico che, migrando dalla fossa iliaca nel canale femorale, passa al davanti dell'articolazione, invade la borsa sierosa, spesso comunicante con l'articolazione, e la contamina. Particolarmente degna di ricordo è la frequenza di numerose associazioni tubercolari osteoarticolari nei coxitici (20-25%) quale indubbia espressione di un osteotropismo del bacillo di Koch, almeno in questi casi.

Anatomia patologica

Nella grande maggioranza dei casi il focolaio è osseo; raro quello sinoviale. È ancora difficile precisare se sia più frequente il focolaio propriamente femorale o quello cotiloideo. L'embolo batterico, sia esso cotiloideo, dell'epifisi o del collo femorale, invade l'articolazione e la usura, favorito dall'ulcerazione compressiva e dal carico. La cartilagine, sia essa di rivestimento o di coniugazione, offre una certa resistenza, ma, prima o poi, finisce anche essa per essere danneggiata o distrutta. Il processo specifico, di solito granulofungoso, più raramente caseoso, corrode progressivamente l'epifisi e il collo femorale, scava e svasa il cotile in modo che spesso si osserva residuare un piccolo moncone di collo del femore che nuota in una cavità cotiloidea, migrata in alto per progressiva distruzione, ed eccessivamente ingrandita.

Fortunatamente, non sempre il processo specifico svolge un'azione tanto distruttiva; specialmente nell'adulto il processo sovente è limitato e, di conseguenza, è ridotto il disastro articolare. In casi particolarmente favorevoli si hanno erosioni limitate ai capi articolari. La formazione di sequestri ossei non è frequente nell'anca; se ne osservano nel collo femorale e, talvolta, a tipo di infarto triangolare, nell'epifisi.

Una particolare complicazione dei processi di tipo granulofungoso dell'infanzia è la *lussazione precoce*, per fortuna di frequenza piuttosto rara. Si forma nei primi stadi della malattia e, talvolta, è rivelatrice del processo coxitico: si produce per un trauma o per un brusco movimento dell'arto. L'anca si fa dolentissima e si presenta contratta, in atteggiamento di adduzione o di flessoadduzione. Il processo granulofungoso, invasa l'articolazione e riempito il cotile, provoca una reazione sierosa o sierofibrinosa della sinoviale distendendo la capsula e sospingendo fuori del cotile la testa. Questo processo di lussazione è, talvolta, favorito dallo stato di degenerazione in cui si possono trovare i muscoli periarticolari.

Nell'ulteriore evoluzione delle lesioni di tipo caseoso si nota la comparsa di *ascessi freddi*. In un primo tempo essi sono intracapsulari; a seconda della perforazione della parete capsulare la loro migrazione segue diverse vie: la più comune è quella anteriore con affioramento dell'ascesso nel triangolo di Scarpa. La particolare conformazione della fascia aponeurotica, cribrosa, favorisce la superficializzazione di questi ascessi. Una perforazione capsulare superiore favorisce la migrazione posteriore, per lo più nella regione glutea o nella regione trocanterica. Nella perforazione capsulare inferiore l'ascesso prende la via degli adduttori. Si può, infine, osservare una quarta modalità di migrazione degli ascessi nella fossa iliaca interna, dovuta sia all'usura del fondo cotiloideo, sia alla risalita lungo lo psoas iliaco. La possibilità di apertura di questi ascessi nel retto, nella vescica, nella vagina è fortunatamente rara. Nella casistica di Zanoli di oltre 600 casi la frequenza degli ascessi freddi, durante l'evoluzione della malattia, è stata del 46%. Questi ascessi diedero una discreta percentuale di fistolizzazioni: ca. in 1/3 dei casi. Con i mezzi terapeutici oggi a disposizione la fistola non rappresenta più « una porta aperta

Fig. 1. *A sinistra*: c. guarita con anchilosi fibrosa. *A destra*: c. guarita con anchilosi ossea.

Digitized by Google

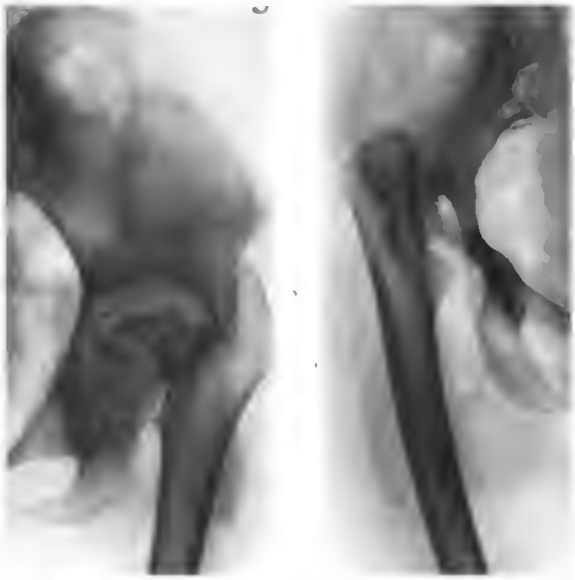


Fig. 2. *A sinistra:* pseudartrosi intracotiloidea. *A destra:* pseudartrosi extracotiloidea.

alla morte» (Calot); è però sempre una complicazione che può assumere aspetto di gravità per le possibilità di inquinamento dall'esterno.

La *riparazione* del processo tubercolare nell'anca avviene con la sostituzione fibrosa del granuloma. Le modalità di guarigione sono diverse a seconda dell'evoluzione del processo distruttivo.

Nei casi, rari purtroppo, in cui la lesione è rimasta circoscritta all'ambito sinoviale, si può osservare una guarigione con *restitutio ad integrum*. Nei casi a processo distruttivo limitato si ha un'anchilosi fibrosa (70% dei casi) che successivamente e lentamente, per metaplasia, si fa ossea (fig. 1). L'anchilosi ossea compare con maggior rapidità nei casi in cui si sono avute una fistolizzazione e un'infezione associata a comuni germi patogeni.

Evenienza pure frequente (perché, purtroppo, nell'anca il processo tubercolare ha spesso carattere distruttivo) è la guarigione con una certa mobilità ed insufficienza articolare. È questo il caso della *pseudartrosi intracotiloidea* (28%) di Ménard (fig. 2, *a sinistra*): l'esile moncone epifisario residuo gioca in un ampio cotile. Invece, nel caso in cui si abbia risalita, più o meno pronunciata, del gran trocantere per distruzione totale della testa e del collo femorali, si osserva il quadro patologico della *pseudartrosi extracotiloidea* (2%) in cui persistono un'ampia mobilità dell'articolazione ed una grave instabilità di essa (fig. 2, *a destra*).

Meritano altresì di essere ricordate le *lesioni secondarie* conseguenti al processo coxitico.

Si ricordano, in primo luogo, le atrofie di tutto lo scheletro dell'arto interessato. Il rallentamento dell'osteogenesi dell'arto, unito alla distruzione provocata dalla malattia, è la causa dei forti accorciamenti che si possono osservare in conseguenza di molte c. infantili ad evoluzione grave.

L'accorciamento, che nella media dei casi è contenuto in 3-5 cm, può raggiungere anche i 10-15 cm.

Nel *ginocchio* non è raro osservare atrofia grave di tutta la trabecolatura ossea di entrambe le epifisi e, conseguente a disordini statici per atteggiamenti deformi assunti dall'anca, ginocchio valgo o, meno frequentemente, sublussato, con notevole lassità legamentosa, che, se pur bene tollerato nell'adolescenza, nell'età adulta finisce col provocare disturbi cospicui per fatti di artrosi deformante secondaria. Anche il *piede* può deformarsi, per modificazioni statiche, in equinismo, complicato spesso da cavismo e varismo. È noto il *bacino avalare* in dipendenza della sofferenza della cartilagine a Y e per l'alterata statica dell'anca che, nella donna, può essere causa di distocia.

Sintomatologia clinica

L'inizio è lento e subdolo, i primi segni sono: dolore, zoppia e limitazione funzionale. Il malato riferisce dapprima un senso di facile stanchezza dell'arto che, nei bambini piccoli, si traduce in un rifiuto a camminare, in una richiesta di stare seduti o nel voler essere insolitamente portati in braccio. In seguito viene riferito dolore sordo, vago, in corrispondenza dell'anca. Nei bambini è soprattutto frequente la gonalgia: un dolore, cioè, riferito al ginocchio. Il dolore si fa progressivamente più frequente e più acuto, legato però sempre al carico o ai movimenti articolari. A volte, soprattutto nella prima infanzia, il segno che richiama l'attenzione del medico è la zoppia. È un particolare modo di zoppicare, dovuto al fatto che il malato, per abbreviare il periodo di carico sull'arto malato, istintivamente accorcia l'appoggio su questo portando il passo sull'arto sano, eseguendo come un piccolo salto. È una caduta del tronco nel piano anteroposteriore, raramente in quello laterale. Altro reperto importante è lo stato funzionale dell'anca: se, nei primissimi stadi, sono ancora possibili movimenti entro i limiti dell'escursione fisiologica, ben presto si constata una limitazione funzionale più o meno pronunciata, importante ai fini diagnostici, di tutti i movimenti: flessione, estensione, abduzione, adduzione e rotazioni. Sempre inizialmente, a questi segni, di primaria importanza, se ne aggiungono altri: ipotrofia e ipotonia dei muscoli della coscia e della natica, dolori alla pressione sull'epifisi, sia al triangolo di Scarpa sia nella regione retrotrocanterica; talvolta segni di risentimento delle condizioni generali come febbricola vespertina.

Col progredire della malattia il dolore si fa più acuto, la zoppia più manifesta e la limitazione funzionale si trasforma, talvolta gradatamente, talvolta bruscamente, in una *rigidità*. Tutti i movimenti attivi e passivi sono aboliti. Spesso, in questo stadio, si possono instaurare deformità di atteggiamento dell'arto in funzione antalgica. La più frequente è la flessione cui si può associare un'abduzione-rotazione esterna o un'adduzione-rotazione interna. Gli atteggiamenti viziosi che può assumere un'anca coxitica non possono essere catalogati così come si usava nei vecchi trattati; l'osservazione clinica dimostra come questi atteggiamenti possono essere i più vari e differiscano da caso a caso; alcune volte è una deformità semplice in flessione o in extrarotazione; altre volte la deformità è complessa (in flesso-abduzione-rotazione esterna o in flesso-adduzione-rotazione interna). Se non interviene la cura questi atteggiamenti si fanno definitivi. L'invasione dell'articolazione rende ben presto impossibili il carico e la deambulazione; ogni piccolo movimento risveglia acutissime sofferenze, con frequente peggioramento dello stato generale del malato. È questo lo stadio di piena evoluzione della malattia, l'epoca, cioè, dell'eventuale comparsa di raccolte ascessuali. Talvolta l'ascesso si limita a provocare tumefazione nella zona del triangolo di Scarpa, talaltra è tutta la radice della coscia che si fa tumida, con cute tesa, calda, lucida, pallida, solcata da un evidente reticolo venoso. È un processo infiltrativo e reattivo. A questa fase fa seguito solo in un secondo tempo la delimitazione dell'ascesso e la fluttuazione. In questo conflitto tra azione infiltrativa, poteri di difesa dell'organismo e virulenza dell'infezione sta l'avvenire dell'ascesso: la sua demarcazione o la sua fistolizzazione. Fistolizzazione unica o multipla, in ragione anche di eventuali associazioni batteriche.

Questa è l'acme della malattia, il periodo critico, che

Digitized by Google

Fig. 3. Quadro iniziale radiografico della c. nell'infanzia. Evidente osteoporosi dell'articolazione.

si trascinerà più o meno a lungo a seconda della gravità dell'infezione, delle difese dell'organismo e dell'effetto delle cure. Come in tutto il processo coxitico, lentamente subentra il processo di riparazione. Le fistole si chiudono; spesso, dopo alternative di chiusura e riapertura, la tumefazione regredisce, l'articolazione ritorna indolente, le condizioni generali rifioriscono. La riparazione avviene con le modalità più sopra riferite: *restitutio ad integrum*, anchilosi fibrosa, pseudartrosi intracotiloidea, pseudartrosi extracotiloidea.

Sintomatologia radiografica

1. *Fase iniziale*. – Il quadro è vario. Più frequentemente si constata un'osteoporosi dei capi articolari (fig. 3). Osteoporosi dapprima modesta, che poi, pian piano, va facendosi più intensa e determina una velatura del normale disegno della trabecolatura della spongiosa. La rima articolare, per lo più, si presenta ristretta ed un po' irregolare. Alle volte è possibile vedere un panno sinoviale periarticolare e cioè un'opacità più marcata intorno ai capi ossei, prodotta dalla capsula distesa ed ispessita dal processo infiammatorio. Nella prima infanzia, talvolta, si osserva un nucleo epifisario femorale osteoporotico, ma molto più voluminoso di quello del lato opposto: lo stimolo infiammatorio ha eccitato l'osteogenesi. Assai meno frequente è un quadro iniziale rappresentato da osteite della testa, del collo femorale o del cotile: processi di rarefazione ossea circoscritta, per lo più ad aspetto pseudocistico, delimitati da un cercine osteosclerotico di lieve entità.

2. *Fase di evoluzione* (fig. 4). – L'atrofia ossea si fa più marcata, proporzionata all'intensità del processo infiammatorio. Raggiunge a volte quadri di intensissima decalcificazione, simili all'atrofia acuta di Südeck. Si ha forte trasparenza con scomparsa totale della disposizione trabecolare. La rima articolare è sfumata, a volte scomparsa. Seguono presto i fatti erosivi e distruttivi a carico della testa e del cotile, così che è frequente constatare una progressiva migrazione in alto dell'estremo femorale. Gli eventuali sequestri spiccano per la loro eburneizzazione nel grigiore circostante. Anche le corticali diafisarie si assottigliano ed il canale midollare aumenta i suoi diametri.

3. *Fase di riparazione*. – È rappresentata dal quadro

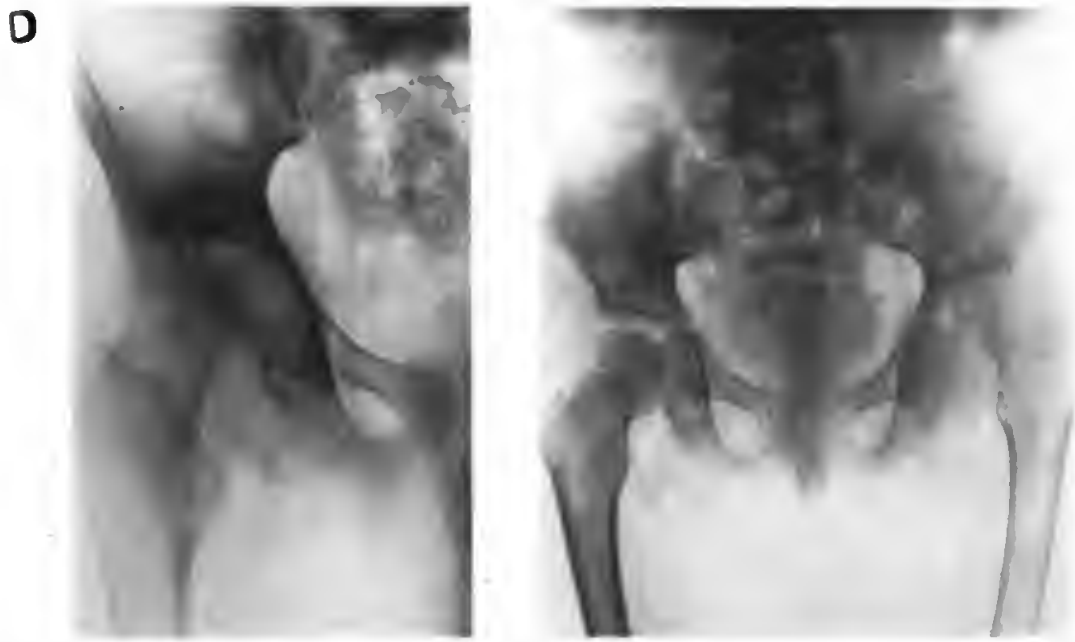


Fig. 4. *A sinistra*: c. dell'adulto in fase evolutiva; forte atrofia ossea e totale scomparsa della rima articolare. *A destra*: c. infantile in piena evoluzione; decalcificazione intensa, scomparsa della rima articolare ed inizio di migrazione del cotile.

Digitized by Google

di *osteoporosi cronica*. Si va osservando un graduale ripristino della normale opacità con ricomparsa della trabecolatura ossea, per ricalcificazione delle trabecole residue e neoformate, irregolari per forma, direzione e dimensioni. I capi ossei regolarizzano i loro contorni ed il loro profilo è più nitido. I sequestri ossei o sono riassorbiti, o attenuano il loro contrasto di opacità. Compaiono le ombre degli eventuali ascessi in via di calcificazione.

Diagnosi e diagnosi differenziale

Negli stadi iniziali la diagnosi non è facile. Delicata soprattutto è la diagnosi precoce che preme particolarmente perchè, se non sempre riesce ad abbreviare la durata della malattia, rende più certa la guarigione. Si tenga presente che nella grandissima maggioranza dei casi non esistono lesioni gravi, ma lesioni aggravate. I segni iniziali sono scarsi e nessuno patognomonico; le varie reazioni di accertamento proposte non danno alcun affidamento. Bisogna quindi, soprattutto, discriminare i vari dati anamnestici, clinici, radiografici, tenendo presente che la tbc predomina nella patologia dello scheletro giovanile. Occorre soprattutto differenziarla dall'*osteocondrite dell'anca* o *morbo di Calvè-Perthes*; i dati più importanti di differenziazione di quest'ultima distrofia sono: dal lato clinico, la riduzione dei movimenti limitata all'abduzione e rotazione esterna; dal lato radiografico, la localizzazione circoscritta alla testa femorale e, in stadi più avanzati, frammentazione del nucleo epifisario. Con le *osteoartriti acute* ed *osteomieliti* la distinzione deve basarsi sul rialzo termico e sullo stato settico; va tenuto inoltre presente che, se nel primo anno la c. è rara, è relativamente frequente, in quest'età, la localizzazione osteomielitica. Nel *reumatismo articolare acuto* è eccezionale che non siano colpite diverse articolazioni. La *sifilide* dell'anca è rara; per lo più è un'osteite epifisaria o metafisaria, che solo tardivamente interessa l'articolazione. L'esame radiografico mette in evidenza reazioni ossee, di tipo addensante, e periostali che non si osservano mai nella tbc. L'indagine sierologica, da eseguirsi sempre nei casi sospetti, può precisare la natura della lesione.

L'esame radiografico permetterà di evitare ogni confusione con la *coxa vara* dell'infanzia, degli adolescenti, con le sublussazioni congenite e le artrosi deformanti.

Prognosi

Il ciclo evolutivo di questa localizzazione tubercolare è sempre lungo: in media si può considerare un triennio, quando non è molto più lungo, e dipende dalle condizioni generali, locali, età e cura. La percentuale di guarigioni o di stabilizzazioni, a seconda delle statistiche, oscilla tra l'80 e il 90% dei casi. La morte, evenienza ora rara, avveniva in passato a distanza di anni, anche molti, per degenerazione amiloide, per disseminazione miliare, per meningite, etc.

Terapia

Nella cura della c. tubercolare, come in quella di ogni manifestazione osteoarticolare specifica, si devono considerare sia lo stato generale del paziente, sia la lesione articolare; sono indispensabili perciò, per ottenere la guarigione della forma morbosa, un'intensa terapia ricostituente climatica, una cura specifica generale e locale ed un trattamento ortopedico ed in certi casi anche chirurgico.

La terapia della c. tubercolare, con l'avvento degli antibiotici e dei chemioantibiotici antitubercolari, ha subito un radicale mutamento in quanto essi consentono di attuare quelle terapie chirurgiche focali che permettono successi più rapidi e sicuri evitando il pericolo di processi infettivi secondari un tempo spesso mortali.

1. *Cura generale*. – Le condizioni generali del paziente traggono indubbio beneficio da cure ricostituenti a base di vitamine C e D, calcio, etc.

Zanoli, per larga esperienza, afferma però che è soprattutto sull'azione climatica che si deve fare il massimo assegnamento. La cosa preferibile sarebbe sfruttare un'azione climatica alternata: monti e mare o viceversa; comunque, senza voler dare regole fisse, bisogna considerare di capitale importanza questo fattore terapeutico per il miglioramento delle condizioni generali dei malati affetti da c.

La cura specifica generale si basa essenzialmente sulla somministrazione della streptomicina, antibiotico principe nella terapia della tbc, dell'isoniazide, chemioterapico ad azione sinergica con la streptomicina e l'etambutolo. All'occorrenza si possono somministrare anche altri antibiotici antitubercolari quali cicloserina, kanamicina, rifampicina, etc., la cui azione antitubercolare, pur se di minor efficacia, può essere valida per evitare fenomeni di resistenza batterica ed ovviare a fenomeni di intolleranza individuale (v. anche: TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE). I chemioantibiotici antitubercolari debbono essere usati anche localmente: l'azione antitubercolare viene portata cioè direttamente nella cavità articolare mediante infiltrazioni locali con cicli opportunamente stabiliti, in modo che non si instaurino intolleranze da iperdosaggio e che il micobatterio sia sempre esposto all'azione di più farmaci antitubercolari in associazione per evitare resistenze batteriche.

2. *Cura locale ortopedica*. – Durante il periodo evolutivo della forma morbosa è indispensabile attuare lo scarico dell'articolazione malata e la sua immobilizzazione. Il paziente deve perciò essere tenuto rigorosamente a letto ed eventuali atteggiamenti viziosi dell'arto vanno corretti con trazioni a peso. In casi particolarmente gravi si potrà ricorrere all'immobilizzazione in apparecchio gessato pelvipodalico che, nel periodo di regressione della malattia, dovrà però essere abbandonato per consentire graduali movimenti attivi e passivi dell'articolazione: attualmente si tende infatti ad ottenere la guarigione del processo morboso evitando il più possibile la rigidità articolare. Con il progressivo miglioramento della lesione si permetterà al paziente di abbandonare il letto attuando però sempre lo scarico dell'articolazione mediante staffa di Thomas per sottrarre l'anca ad ogni stimolo meccanico durante la stazione eretta. Indi, in fase di guarigione, sarà consentito progressivamente il carico.

Quando i danni della lesione si siano potuti limitare ad alterazioni sinoviali od ossee, che non abbiano però modificato la morfologia articolare, si possono ottenere ripristini funzionali pressochè completi. In caso contrario la guarigione si attua con una rigidità dell'anca di grado variabile, raramente con una vera anchilosi.

3. *Cura degli ascessi e fistole*. – La raccolta ascessuale va punta sistematicamente con un trequarti piuttosto grosso, avendo l'avvertenza di pungere in direzione contro gravità e di non fare coincidere la puntura cutanea con la puntura della parete ascessuale, facendo percorrere al trequarti un tragitto sottocutaneo. Occorre svuotare l'ascesso ogni qualvolta la sacca si riformi e fino alla sua completa estinzione. I vari liquidi modificatori proposti non hanno dimostrato una reale efficacia; attualmente si iniettano antibiotici antitubercolari nell'intento di agire sulla parete tubercologena e sul focolaio osseo, con risultati abbastanza favorevoli.

Non si deve mai incidere un ascesso freddo: solo se si riscalda per l'associarsi di un'infezione da piogeni si deve

Digitized by Google

aprirlo e drenarlo ampiamente. Le fistole così formate, o quelle che si producono spontaneamente per superficializzazione dell'ascesso rispondono brillantemente alla chemioterapia antitubercolare.

4. *Cura chirurgica.* – Ogni intervento chirurgico dovrebbe essere definitivamente bandito nella cura della c. durante il periodo di evoluzione della malattia. Il focolaio coxitico non si apre impunemente, anche nella fase di regressione. L'articolazione dell'anca è profonda e non la si può dominare con le comuni incisioni artrotomiche. La pulizia non risulta completa e l'intervento chirurgico fallisce. Lo dimostrano chiaramente gli esiti disastrosi dei tentativi fatti all'inizio di questo secolo; nell'anca è consentita solo la resezione di drenaggio nei casi gravissimi, plurifistolizzati, con ristagno di pus e sepsi; quando, cioè, ogni altra risorsa terapeutica è esaurita. Serve a salvare la vita del malato ma può compromettere seriamente la funzione dell'arto.

Anche i tentativi di terapia chirurgica focale nell'anca hanno dato risultati incostanti e sono da considerare interventi che, permettendo di introdurre i chemioanti-

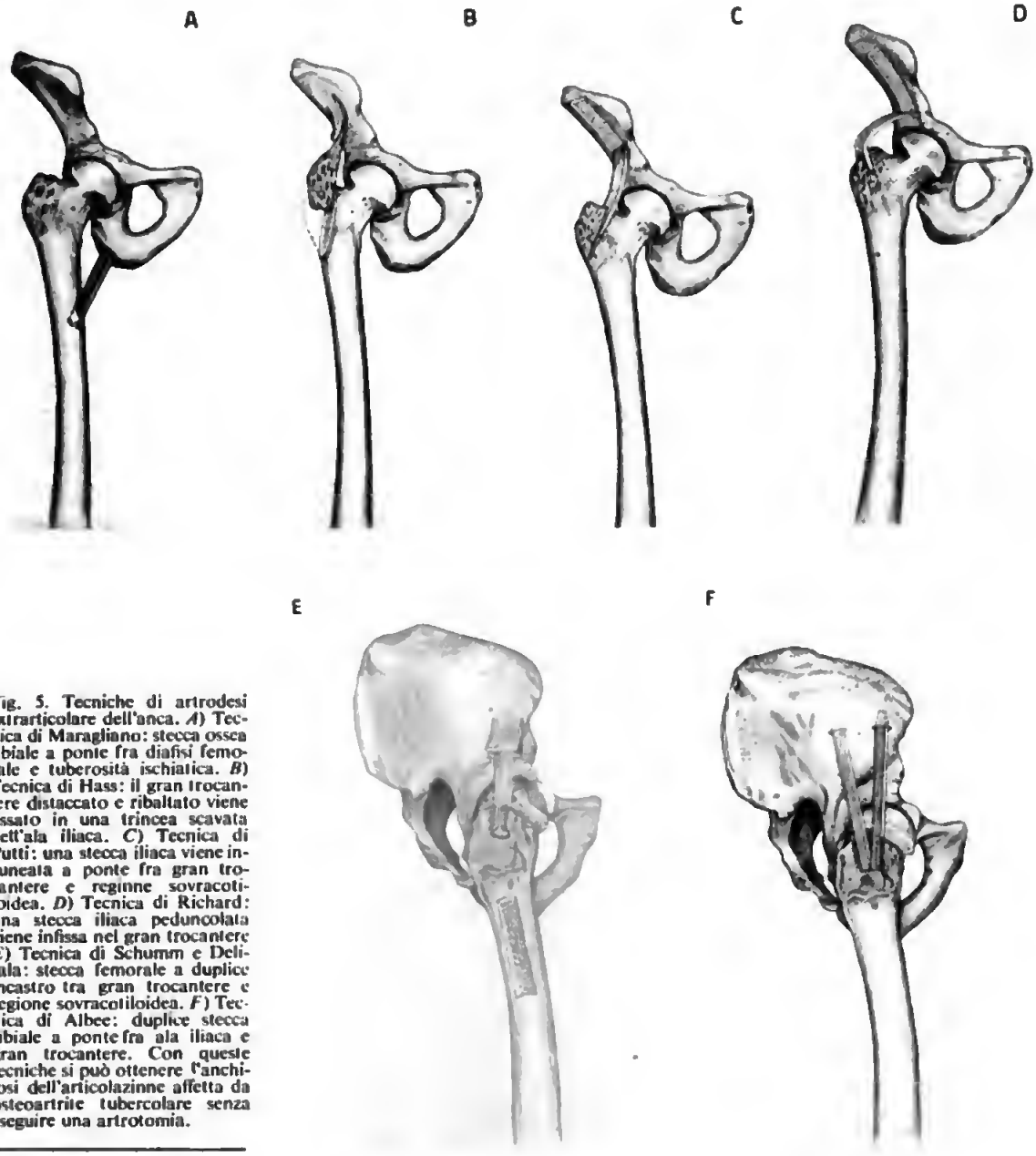


Fig. 5. Tecniche di artrodesi extrarticolare dell'anca. *A*) Tecnica di Maragliano: stecca ossea tibiale a ponte fra diafisi femorale e tuberosità ischiatica. *B*) Tecnica di Hass: il gran trocantere distaccato e ribaltato viene fissato in una trincea scavata nell'ala iliaca. *C*) Tecnica di Putti: una stecca iliaca viene incuneata a ponte fra gran trocantere e regione sovracotiloidea. *D*) Tecnica di Richard: una stecca iliaca peduncolata viene infissa nel gran trocantere *E*) Tecnica di Schumm e Delitala: stecca femorale a duplice incastro tra gran trocantere e regione sovracotiloidea. *F*) Tecnica di Albee: duplice stecca tibiale a ponte fra ala iliaca e gran trocantere. Con queste tecniche si può ottenere l'anchilosi dell'articolazione affetta da osteoartrite tubercolare senza eseguire una artrotomia.

Digitized by Google

Fig. 6. Artrodesi a ponte: esito a distanza di 15 anni.

biotici direttamente nella cavità articolare in quantità sicura e costante, consentono una più rapida evoluzione del processo infiammatorio senza peraltro modificare il risultato finale.

Ancora oggi, a garanzia della guarigione definitiva del processo tubercolare, ci si affida all'anchilosi; tanto più che un'anchilosi dell'anca in atteggiamento di lieve flessione ed intermedio per le altre posizioni dà risultati estetici migliori di un'anca mobile ma con possibilità di carico insufficiente. L'anchilosi, nella c., col semplice trattamento ortopedico, non è sempre perseguibile perché la tbc dell'anca ha caratteri eminentemente distruttivi e porta frequentemente a notevoli incongruenze articolari. Esistono quindi notevoli indicazioni al blocco chirurgico dell'articolazione: questa fissazione chirurgica prende il nome di *artrodesi*. La si tentò dapprima mediante anchilosi intrarticolare, cruentando cotile e testa femorale in modo da affrontare le più ampie superfici ossee possibili. Ma questa tecnica fu ben presto abbandonata per i risultati incostanti ed incompleti, per la difficoltà di ottenere un sufficiente affrontamento degli estremi ossei e per le deficienze osteogenetiche locali, create dalla tbc. Si ricorse allora alle artrodesi extrarticolari nelle quali si crea un ponte osseo tra femore e bacino completamente estraneo all'articolazione.

Le tecniche sono numerose. Quella di Maragliano (fig. 5, *A*) ricorre ad un trapianto tibiale impiantato nell'estremo superiore della diafisi femorale e nella tuberosità ischiatica. Recentemente il metodo é stato valorizzato e semplificato da Brittain e Trumble.

Nel metodo di Hass (fig. 5, *B*) il gran trocantere viene spinto in un solco dell'ala iliaca come un catenaccio. Putti preleva un lembo osseo di lunghezza sufficiente e, per scorrimento, lo porta a ridosso dell'articolazione e lo incunea in una fessura del gran trocantere (fig. 5, *C*). Richard utilizza un trapianto di osso iliaco a peduncolo sovracotiloideo, che abbassa a ponte levatoio infiggendolo nel gran trocantere (fig. 5, *D*). Albee, Clavé e Sorrel ricorrono ad un trapianto tibiale a duplice incastro, mentre Schumm e Delitala (fig. 5, *E*) si servono di una stecca prelevata dalla corticale femorale.

Nei casi in cui sia prudente mantenersi molto distanti dall'articolazione, si può ricorrere alla tecnica pararticolare di Albee, con la quale si provoca un'anchilosi me-

Fig. 7. *A sinistra*: artrodesi pararticolare secondo Albee con doppia stecca tibiale controllata a distanza di 18 anni; si noti l'ottima fusione dei trapianti e la mancanza di segni di focolai attivi a carico dell'articolazione coxofemorale. *A destra*: pseudartrosi extracotiloidea operata di artrodesi a ponte con stecca prelevata dall'ala iliaca e osteotomia sottotrocanterica di appoggio, controllata a distanza di 12 anni. Notare come l'osteotomia abbia avuto il duplice scopo di distribuire parte del carico sulla cavità cotiloidea e di migliorare l'asse dell'arto.

Digitized by Google

diante una duplice stecca tibiale infissa tra ala iliaca e gran trocantere (fig. 5, *F*). Nelle pseudartrosi extracotiloidee la tecnica che ha meglio risposto (Zanoli) è stata l'artrodesi a ponte con largo lembo iliaco associata ad osteotomia d'appoggio.

Questi interventi di fissazione chirurgica hanno notevolmente migliorato la prognosi funzionale della tbc dell'anca (oltre 400 artrodesi: Zanoli; figg. 6 e 7).

L'osteotomia sottotrocanterica dà la possibilità di correggere atteggiamenti viziati assunti dall'arto, o per mancanza di un'attenta assistenza ortopedica, o per azione del carico durante il periodo di accrescimento scheletrico.

Bibliografia

Borsay J., Joos M., Nyul-Toth P., *Einige Probleme der Beweglichkeit in der operativen Behandlung der Coxitis tuberculosa*, in *Atti IV Convegno Naz. Studio Tbc osteoarticolare, Cortina d'Ampezzo* 1967, Castaldi, Feltre.

Colombani S., Allaria A., *Trattamento conservativo della tbc osteoarticolare*, in *Relaz. XXXV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Roma*, 1960.

Coste F., *Coxites tuberculeuses*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale, Appareil locomoteur*, agg. 1970, 14319 A10, Ed. Techniques, Paris.

Gaeta A. P., Batini, *Aspetti epidemiologici e medica-sociali della tubercolosi osteoarticolare*, in *Relaz. XXXV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Roma*, 1960.

Gardemin H., *Coxitis tuberculosa*, 1950, Urban & Schwarzenberg, Berlin.

Goidanich I. F., *Compendio di ortopedia e traumatologia*, 1961, Calderini, Bologna.

Marconi S., Mirabella P., *Trattamento chirurgico della tubercolosi asteoarticolare (esclusa la spondilite)*, in *Relaz. XXXV Congr. Soc. Itol. Ortop. Traum., Roma*, 1960.

Monaldi V., Blasi A., *La tubercolosi*, IV, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.

Paltrinieri M., Cesari M., *Trattamento degli ascessi e delle fistole*, in *Relaz. XXXV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Roma*, 1960.

Valente G., *La terapia precoce della coxite tubercolare*, in *Atti IV Convegno studio tbc osteo-articolare, Cortino d'Ampezzo*, 1967, Castaldi, Feltre.

RAFFAELE ZANOLI E SILVIO ZANOLI

COXOFEMORALE ARTICOLAZIONE: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1215); v. anche: ANCA (I, 1692); ARTICOLAZIONI (II, 1023); COXITE.

COXSACKIOSI

F. *coxsackiase*. - t. *coxsackiosis*. - T. *Caxsackiosis*. - S. *coxsackiasis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1281). - **I virus coxsackie** (col. 1281): *Generalità*. - *Morfologia e caratteristiche fisicochimiche*. - *Resistenza agli agenti fisici e chimici*. - *Azione patogena sperimentale*. - *Struttura antigenica e tipi sierologici*. - *Replicazione in colture di cellule in vitro*. - *Attività emagglutinante*. - *Isolamento e identificazione*. - **Epidemiologia** (col. 1291). - **Forme cliniche** (col. 1291): *Malattia di Bornholm (mialgia epidemica, pleurodinia epidemica)*. - *Herpangina*. - *Miocardite neonatale*. - *Miocardite infantile e degli adulti*. - *Meningite asettica*. - *Altre forme*.

Definizione

Si definiscono come *coxsackiosi* tutte le forme morbose, a carattere epidemico o sporadico, provocate nell'uomo dall'infezione con *virus coxsackie*.

I virus coxsackie

Generalità

I virus coxsackie vennero scoperti nel 1947 da Dalldorf e Sickles in seguito all'inoculazione nel topo neonato delle feci di due bambini affetti da sindrome poliomielitica paralitica.

I virus così isolati avevano la proprietà di determinare paralisi nei topi e nei criceti lattanti ed erano differenti da tutti i virus ad eliminazione intestinale fino ad allora noti. Dalldorf e Sickles proposero di chiamare questi nuovi agenti *virus Coxsackie* dal nome della cittadina sul fiume Hudson dove vivevano i due piccoli pazienti.

La scoperta venne rapidamente confermata ed in breve volger di tempo furono isolati numerosi altri ceppi di virus presentanti le fondamentali caratteristiche di quelli ritrovati da Dalldorf e Sickles.

Dal punto di vista della classificazione (argomento che, nel campo dei virus, è ancora in fase di discussione ed evoluzione), secondo la suddivisione proposta dall'International Committee on Nomenclature of Viruses i virus coxsackie sono attribuiti alla famiglia *Picornaviridae*, che comprende 3 generi: *Enterovirus*, *Rhinovirus* e *Calicivirus* (v. anche: PICORNAVIRUS).

Tutti i membri di questa famiglia hanno virioni costituiti da un capside nudo con tipo di simmetria cubica, formato da 32 capsomeri, il quale racchiude una molecola di RNA monocatenario con p. m. di 2,5-2,8 $\times 10^6$ dalton. I virioni hanno un diametro di 20-40 nm, sono resistenti all'etere e si replicano nel citoplasma delle cellule ospiti.

I virus coxsackie, insieme ai virus ECHO e al virus della poliomielite, appartengono al genere *Enterovirus* (v.). Sono piccoli virus ad RNA, sprovvisti di involucro ed a simmetria cubica. Il diametro dei virioni è di 28-30 nm. Sono resistenti al trattamento con etere etilico, conservabili a lungo a +4 °C in soluzione di glicerolo al 50% oppure allo stato di congelazione (da —20 a —80 °C). Riguardo alla patogenicità, caratteristica distintiva dei coxsackievirus rispetto agli altri enterovirus è che essi sono elettivamente patogeni soltanto per alcuni animali neonati (topo albino, criceto) e non per gli adulti delle medesime specie; sono suddivisi in 2 gruppi, A e B, in base al tipo di paralisi ed alle lesioni che provocano nel topo neonato.

Sembra che il numero dei rappresentanti dei due raggruppamenti di coxsackievirus sia destinato a rimanere invariato se verrà accolta la proposta di designare tutti gli *Enterovirus* di nuovo isolamento ed identificazione con un numero progressivo, a prescindere dalla possibile appartenenza ai gruppi finora considerati.

Un'ulteriore suddivisione è fatta in base alla struttura antigenica: sono noti 24 sierotipi di gruppo A e 6 sierotipi di gruppo B. Alcuni tipi (A7, A14) sono patogeni per la scimmia cinomolgo nella quale determinano lesioni del S.N.C. simili a quelle della poliomielite ed a volte paralisi.

Sono patogeni per l'uomo che li elimina prevalentemente con le feci, per cui si trovano ampiamente diffusi nell'ambiente esterno.

Quasi tutti i tipi (ad eccezione di A1, 5, 6, 19, 22) si replicano più o meno facilmente in cellule coltivate *in vitro*, nelle quali provocano un effetto citopatico caratteristico.

Morfologia e caratteristiche fisicochimiche

La morfologia del virione appare sferica ad una normale osservazione al microscopio elettronico (fig. 1). Le preparazioni virali trattate con ac. fosfotungstico mostrano però una forma a triacontaedro rombico con 32 capsomeri.

Sul numero dei capsomeri esiste tuttavia qualche incertezza, dato che l'estrema compattezza del capside rende difficile la

Digitized by Google

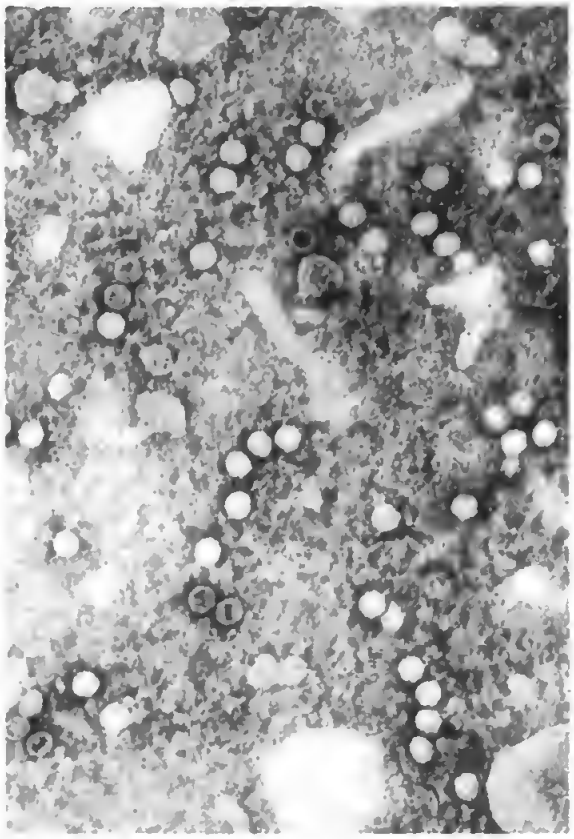


Fig. 1. Particelle di virus coxsackie B5, viste al microscopio elettronico in contrasto negativo. Alcune delle particelle sono parzialmente o completamente vuote, cioè prive del nucleo centrale; 160.000 ×. (*Osservazione Archetti*).

penetrazione del fosfotungstato e la risoluzione delle subunità morfologiche.

Nelle preparazioni virali concentrate è possibile mettere in evidenza anche particelle meno dense, probabilmente prive di ac. nucleico. Le particelle complete presentano in cloruro di cesio una densità di 1,33-1,34 g/cm³. L'ultracentrifugazione analitica ha fornito costanti di sedimentazione comprese tra 100 S e 180 S, valori che corrispondono a quelli di particelle approssimativamente sferiche con diametro compreso tra 24 e 32 nm. La misura del diametro, effettuata mediante microscopia elettronica e raggi X, ha dato valori di 28 e 30,5 nm, rispettivamente.

I virioni risultano costituiti solo da proteine ed RNA. L'analisi elettroforetica delle proteine capsidiche mette in evidenza da 4 a 5 polipeptidi, per la maggior parte con p.m. variabile tra 27.000 e 40.000 dalton. L'ac. ribonucleico è una molecola lineare monocatenaria con p.m. di ca. $2 \cdot 10^6$ dalton; rappresenta ca. il 30-32% in peso dell'intero virione. La sua capacità di codice è pertanto piuttosto limitata potendo specificare polipeptidi per un p.m. complessivo non superiore a 270.000 dalton. Su queste basi è stato calcolato che l'insieme delle proteine funzionali e strutturali virus-codificate non dovrebbe superare le 12 unità. La composizione in basi dell'RNA differisce sensibilmente da quella dei poliovirus soprattutto per quanto riguarda il contenuto di guanina (28% ca. di fronte a 24% ca. per i poliovirus). Il p.m. del virione è compreso tra 6,4 e $8,8 \times 10^6$ dalton.

La purificazione è stata ottenuta in vari ceppi con differenti metodi. Mattern e Du Buy (1956) hanno purificato, concentrato e cristallizzato un ceppo di A10 partendo da un omogenato di carcasse di topi, impiegando successivamente salature con solfato d'ammonio, precipitazioni con etanolo ed ultracentrifugazione. Dopo conservazione a +4 °C per 1-2 settimane le particelle virali formano cristalli dodecaedrici grandi ca. 100 nm che hanno un'infettività di 10^{11}-10^{12} DL_{50}.

Resistenza agli agenti fisici e chimici

I coxsackievirus hanno una notevole resistenza nell'ambiente e di fronte ai vari agenti fisici e chimici.

Nei tessuti di topi infetti sospesi al 50% in glicerolo od in siero normale l'infettività si mantiene per ca. 70 giorni a temperatura ambiente e per oltre un anno a +4 °C. Allo stato di congelazione (da —20 a —70 °C) sia le sospensioni di tessuti animali infetti, sia i materiali fecali umani conservano inalterato il titolo infettante per anni, sebbene possano esservi differenze da ceppo a ceppo.

Sia i ceppi di gruppo A che quelli di gruppo B resistono all'esposizione a 53-55 °C per 1/2 h, ad eccezione di un ceppo A2 che si dimostra meno resistente; la sospensione in latte aumenta la termostabilità.

I virus coxsackie sono anche notevolmente resistenti alle variazioni della concentrazione idrogenionica, risultando stabili tra pH 2,3 e 9,4 a temperatura ambiente per 1 giorno e tra pH 4,0 ed 8,0 per 7 giorni. Inoltre resistono a certi antisettici di uso corrente, quali alcol, etere etilico, lisoformio, mertiolato, etc. Sono invece inattivati dal trattamento con HCl 0,1 N, con formaldeide 0,3% o con cloro. In linea generale, i coxsackievirus B (non gli A) sono inibiti da 2-(α-idrossibenzil)-benzimidazolo.

Azione patogena sperimentale

Si è già detto che la caratteristica biologica saliente dei virus coxsackie è quella di essere patogeni per i topi ed i criceti neonati (ed anche per i furetti ed i merioni) ma non per gli animali adulti. Tuttavia, in opportune condizioni sperimentali, è possibile osservare un certo grado di patogenicità anche per gli animali adulti.

L'identificazione dei virus coxsackie si basa essenzialmente, come già accennato, sul tipo di malattia e di lesioni che essi determinano nel topo neonato. Gli animali infettati possono presentare segni generici e segni specifici di malattia; i segni generici sono: ritardo dello sviluppo, tremori della testa e degli arti, spasmi generalizzati o circoscritti, cianosi; i segni specifici consistono nella paralisi degli arti che può essere di tipo flaccido o di tipo spastico, generalizzata o localizzata. Ai due differenti tipi di paralisi corrispondono caratteristici reperti anatomo- ed istopatologici che hanno consentito a Dalldorf di suddividere i virus nei due gruppi: A (paralisi flaccide, miosite diffusa) e B (paralisi spastiche, miosite circoscritta).

La suddivisione in gruppi è molto utile nelle applicazioni della virologia alla clinica poiché vi sono malattie sostenute sempre da virus di gruppo A (*herpangina*) o di gruppo B (malattia di Bornholm; miocardite del neonato) e per le quali è sufficiente a scopo diagnostico la definizione del solo gruppo. Unica fonte di confusione può essere la simultanea presenza, nel materiale in esame, di due virus, uno di gruppo A e uno di gruppo B.

Le lesioni possono variare a seconda della via di inoculazione, essendo i virus coxsackie patogeni per il topo per le vie di inoculazione sottocutaneo-muscolare, endoperitoneale ed endocerebrale. Così, ad es., negli animali

Digitized by Google

inoculati per via cerebrale con ceppi di gruppo B prevalgono le lesioni cerebrali su quelle muscolari e pancreatiche.

I virus di gruppo A si dimostrano patogeni per i topi fino a 7 giorni dalla nascita. Dopo una breve incubazione (1-3 giorni), in cui si notano debolezza e ritardo di sviluppo, gli animali presentano paralisi flaccide localizzate o generalizzate e di regola muoiono dopo 2-4 giorni dalla loro comparsa.

Alla necroscopia si osservano delle striature biancastre in quasi tutti i muscoli scheletrici mentre sono risparmiati lingua e cuore; non si notano lesioni negli organi interni, nel S.N.C. e nel cuscinetto grasso interscapolare. All'esame istologico dei muscoli scheletrici si rilevano i segni di una degenerazione ialina estensiva tipo Zenker con contemporanei processi di riparazione. L'interessamento diffuso della muscolatura scheletrica, in assenza di lesioni in altre sedi, è caratteristico dei virus coxsackie di gruppo A.

Il processo miositico s'inizia nelle fibre muscolari che dapprima risultano mal definite; si hanno poi degenerazione ialina, frammentazione ed ammassamento (fig. 2).

I virus di gruppo B provocano malattia nei topi soltanto entro i primi 2 giorni di vita. L'incubazione, nei topi, è piuttosto lunga (3-6 giorni) e la sintomatologia è dominata dalla comparsa di tremori, spasmi generalizzati e paralisi spastiche; gli animali non sempre muoiono e possono lentamente ristabilirsi.

All'esame necroscopico non si rilevano di solito alterazioni grossolane della muscolatura striata mentre spesso è visibile una modificazione del cuscinetto grasso interscapolare e della regione del pancreas.

Le lesioni istologiche dei muscoli scheletrici sono simili a quelle provocate dai virus di gruppo A; sono però circoscritte ed in genere di modesta intensità. I processi riparativi predominano su quelli degenerativi. Le lesioni muscolari sono presenti in un'alta percentuale degli animali inoculati per via sottocutaneomuscolare (in oltre i 2/3, secondo Dalldorf e Gifford).

I virus di gruppo B determinano frequentemente lesioni cerebrali; sebbene esse si ritrovino più spesso negli animali inoculati per via cerebrale (ca. nell'85% degli animali), sono tuttavia presenti anche in quelli inoculati per via periferica (ca. nel 25% degli animali inoculati per via peritoneale).

Le lesioni cerebrali sono caratterizzate da un processo circoscritto di dissoluzione della corteccia per necrosi dei neuroni, cui fa seguito una colliquazione diffusa la quale può residuare in grosse masse cistiche. Si riscontrano anche alterazioni dei vasi cerebrali consistenti principalmente in dilatazione ed in ispessimento degli endoteli vasali; l'infiltrazione perivascolare è modesta. Le lesioni si riscontrano più frequentemente nei lobi frontali, nel talamo e nel mesencefalo, mentre i lobi olfattivi sono risparmiati; sono anche presenti nel ponte e nel midollo.

Caratteristica e decisiva agli effetti della definizione del gruppo è la lesione del grasso bruno dei cuscinetti interscapolari; il processo s'inizia alla superficie dei lobuli e la degenerazione delle cellule progredisce provocando nette zone di necrosi con contemporanei fenomeni di rigenerazione e di deposizione di calcio.

Nelle infezioni da coxsackie B si possono avere lesioni miocardiche, lesioni epatiche e lesioni del pancreas con necrosi dell'epitelio degli acini, mentre le isole di Langerhans ed i dotti sono risparmiati. Lesioni del pancreas si possono rilevare anche nei topi adulti, ma in tal caso ha importanza la storia del ceppo virale nel senso che il pancreotropismo è una caratteristica comune a tutti i ceppi di coxsackie B all'atto dell'isolamento; tale caratteristica può essere perduta se i ceppi vengono mantenuti in laboratorio con passaggi in serie da cervello a cervello di topo.

Struttura antigenica e tipi sierologici

Ciascun virus coxsackie è caratterizzato da almeno un antigene tipospecifico che permette di distinguere 24 membri di gruppo A e 6 membri di gruppo B. Inoltre, tutti i virus di gruppo B (ad eccezione di B2) ed uno di gruppo A (A9) possiedono un antigene di gruppo in comune, rilevabile mediante immunodiffusione in agar. Relazioni antigeniche sono anche state messe in evidenza tra i tipi A3 e A8, A13 e A18, A11 e A15.

Sono stati messi in evidenza due antigeni tipospecifici in vari rappresentanti di coxsackievirus. Uno, detto N o D, è caratteristico dei virioni integri, mentre l'altro, detto H o C, si ritrova solo nei capsidi privi di ac. nucleico. L'antigene H, che può comparire nei virioni completi in seguito a trattamento con agenti degradanti, non presenta reattività crociata con l'antigene N.

L'identificazione dei sierotipi può essere fatta sia mediante la reazione di neutralizzazione, che fornisce costantemente risultati tipospecifici, sia mediante la reazione di fissazione del complemento. In quest'ultimo caso, però, per ottenere risultati tipospecifici occorre impiegare antigene virale sufficientemente concentrato e purificato ed immunsieri preparati in topi adulti inoculati con virus provenienti da carcasse di topi neonati. Se invece si ado-

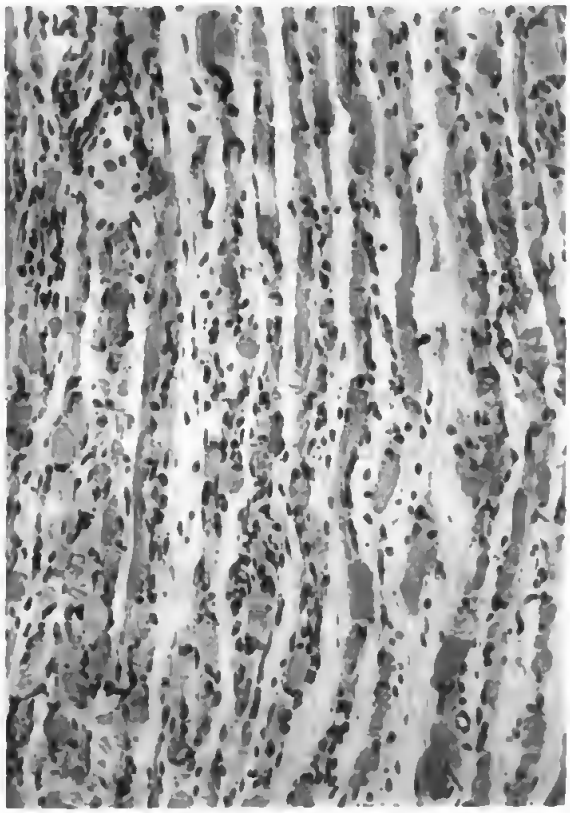


Fig. 2. Sezione istologica dei muscoli di un arto posteriore di un topino di 3 giorni di età, inoculato con virus coxsackie di gruppo A: frammentazione delle fibre muscolari. (*Osservazione Archetti*).

Digitized by Google

perano immunsieri preparati in criceto, cavia, coniglio o scimmia si hanno frequentemente risposte eterotipiche. Schmidt e coll. (1958) hanno ottenuto buoni risultati nella tipizzazione dei virus di gruppo B e dei tipi citopatogeni di gruppo A impiegando il procedimento del *color test*, che consiste in una prova di neutralizzazione eseguita in piastre di plastica con pozzetti e letta in base alla variazione di colore dell'indicatore del liquido nutritivo. Per i tipi dotati di attività emagglutinante (v. sotto) l'identificazione può essere eseguita anche mediante reazione di emagglutino-inibizione.

I tipi sierologici ora accettati ed i relativi ceppi prototipi vengono riportati nella tab. I.

TAB. I. TIPI SIEROLOGICI E CEPPI PROTOTIPI DEI VIRUS COXSACKIE

(Secondo Dalldorf e coll., aggiornata)

Gruppo	Tipo	Ceppi prototipi	
		Nome	Numero ATCC
A	1	T.T.	VR-161
	2	Fl.	VR-162
	3	J.Ol	VR-163
	4	High Point	VR-27
	5	G.S.	VR-164
	6	C.G.	VR-165
	7	W.P.	VR-166
	8	C.D.	VR-167
	9	P.B.	VR-186
	10	M.K.	VR-168
	11	Belgium 1	VR-169
	12	Texas 12	VR-170
	13	Flores	VR-171
	14	G 14	VR-172
	15	G 9	VR-173
	16	G 10	VR-174
	17	G 12	VR-175
	18	G 13	VR-176
	19	N.I.H. 8663	VR-177
	20	IH-35	VR-178
	21	Kuykendall	VR-181
	22	Chulman	VR-182
	23*		VR-39
	24	Joseph P 3305	VR-183
B	1	P.O.	VR-28
	2	Ohio (Red)	VR-29
	3	Nancy	VR-30
	4	J.V.B.	VR-184
	5	Faulkner	VR-185
	6	Schmitt	VR-155

* Classificato anche come ECHO 9

Il tipo A23 viene di solito omesso perché è risultato antigenicamente uguale al virus ECHO 9 isolato precedentemente. Tuttavia noi preferiamo conservare il tipo A23 poiché, per l'insieme delle sue caratteristiche biologiche, esso è notevolmente differente dal ceppo prototipo Hill di ECHO 9.

Replicazione in colture di cellule in vitro

Molti tipi di virus coxsackie sono capaci di replicarsi in cellule umane o di scimmia coltivate *in vitro*. Soltanto rari ceppi di A2, A4, B1 si replicano in colture di cellule di embrione di pollo o di embrione di topo.

Le colture cellulari più idonee sono quelle primarie di scimmia o umane e le linee continue umane (HeLa e KB). Il comportamento dei differenti tipi su queste cellule, oltre che stabilire quali di essi sono citopatogeni, permette anche una differenziazione in base allo spettro d'ospite, come si può rilevare dalla tab. II.

La replicazione virale si accompagna di regola con la comparsa di effetto citopatico caratteristico, sebbene non differenziale perché simile a quello provocato dai poliovirus e da alcuni virus ECHO.

I coxsackievirus citopatogeni sono capaci di formare placche in colture primarie monostratificate di cellule di rene di scimmia. Le placche sono simili a quelle prodotte da poliovirus ma compaiono più tardivamente e sono più piccole. Oltre che per una più esatta titolazione, la formazione di placche si è dimostrata utile per studiare alcune proprietà biologiche dei virus coxsackie ed ancora di più per l'identificazione sierologica di certi ceppi di gruppo B a scarsa capacità antigenica.

Il meccanismo della replicazione dei coxsackievirus ricalca quello dei poliovirus. L'adsorbimento dei virioni alle cellule ospiti non richiede produzione di energia, al contrario delle fasi immediatamente successive, la penetrazione e la denudazione. Poiché nei virioni non è presente RNA-polimerasi RNA-dipendente, la molecola di RNA del virione, dopo la sua liberazione nel citoplasma cellulare, deve fungere da messaggero per la sintesi di questo enzima. Solo allora si potrà avere la sintesi di nuovo RNA, complementare a quello parentale, che fungerà da stampo per la produzione dell'RNA della progenie virale. Vi sono sufficienti indicazioni che questi processi avvengono attraverso la formazione di due differenti specie di molecole di RNA, una bicatenaria pura, detta *forma replicativa*, e l'altra bicatenaria con code di molecole monocatenarie parentali, detta *forma intermediaria di replicazione*.

La produzione delle proteine capsidiche, che s'inizia ca. 3 h dopo la penetrazione, avviene per traduzione di messaggeri virali policistronici con formazione di lunghe catene polipeptidiche, che vengono quindi scisse nelle varie proteine strutturali dall'intervento di uno o più enzimi non ancora chiaramente definiti. I primi virioni maturi cominciano a comparire 4 h dopo l'infezione e talvolta si aggregano a formare piccoli cristalli citoplasmatici prima di essere liberati all'esterno. Di solito una cellula infetta può produrre fino a 500 virioni. L'intero ciclo di replicazione virale si svolge nel citoplasma della cellula ospite ed il genoma cellulare non partecipa in alcun modo al processo. Al contrario, le sintesi di RNA messaggeri cellulari, e quindi le sintesi proteiche dell'ospite, si arrestano poco dopo l'infezione, forse per effetto di una proteina funzionale specificata dal virus.

Attività emagglutinante

I coxsackievirus dei tipi A20, A21 e B1, B3 e B5 agglutinano le emazie umane di gruppo 0 utilizzando recettori di probabile natura proteica non attaccabili dalla neuraminidasi. L'emagglutinina è associata ai virioni ed è probabilmente una glicoproteina. Il tipo A7 agglutina invece le emazie di pollo, sia pure incostantemente.

I sieri umani e animali contengono vari inibitori non anticorpali dell'emagglutinazione, presumibilmente di natura lipoproteica, i quali possono essere allontanati mediante trattamento con caolino.

Isolamento e identificazione

L'uomo infetto elimina i coxsackievirus principalmente con le feci. Tuttavia, essi si ritrovano frequentemente nel cavo orofaringeo, nel liquor e più di rado nel sangue, nel tessuto muscolare e nel S.N.C.

Per l'isolamento dai materiali patologici si consiglia l'inoculazione in topi neonati di non oltre 24 h di vita, due nidiate per campione, utilizzando almeno due vie, la sottocutanea e l'intracerebrale, eventualmente anche l'intraperitoneale. Le ri-

Digitized by Google

TAB. II. TIPI DI VIRUS COXSACKIE CHE MANIFESTANO EFFETTO CITOPATICO IN COLTURE DI TESSUTI
(Dati ricavati da Wenner e Lenhan, 1962, e da Kamitsuka *et al.*, 1965)

	Colture primarie				Linee continue	
	Amnios umano	Rene umano	Cute umana	Rene di scimmia	HeLa	Kb
gruppo A *tipi*	2, 3, 4, 8, 9, 10-18, 20, 21, 23	9, 11-15, 18, 21, 23	11, 13, 18, 20, 21, 23	7, 8, 9, 14, 16, 21, 23	7, 11, 13-16, 18, 20, 21, 24	11, 13-16, 18, 20, 21, 24
gruppo B *tipi*	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6

cerche di molti AA., tra cui ben documentate quelle di Johnsson (1955), hanno dimostrato che vi è un comportamento non sempre prevedibile dei vari ceppi all'atto dell'isolamento, a seconda della via di inoculazione del materiale patologico; il dato certo è che i ceppi di gruppo B si isolano con maggiore frequenza mediante l'inoculazione intracerebrale.

L'isolamento viene fatto anche in colture di tessuti. Di solito si impiegano colture primarie di cellule di rene di scimmia e linee continue di cellule umane (HeLa, KB). Le colture cellulari consentono un più facile isolamento dei virus di gruppo B, di A9 e degli altri tipi di gruppo A citopatogeni; in particolare, il tipo A23 si isola con notevole facilità in colture primarie di cellule di rene di scimmia, mentre solo raramente si isola in topo neonato per il quale tuttavia è altamente patogeno dopo l'isolamento. Quando nelle colture cellulari inoculate compare effetto citopatico indicativo di virus coxsackie, si raccoglie il terreno di coltura e lo si inocula in topo neonato per confermare che si tratti di coxsackievirus e non di altri enterovirus non patogeni per il topo lattante (poliovirus, virus ECHO).

Una volta isolato il virus, l'ulteriore identificazione e la definizione del tipo si eseguiranno mediante prove di neutralizzazione con immunsieri tipospecifici su colture cellulari.

A questo proposito, per evitare un notevole dispendio di materiale a causa dell'elevato numero di sieri tipizzanti da saggiare, è consigliabile cimentare in un primo tempo il virus isolato con miscele di 4-5 sieri, e quindi separatamente con ciascuno dei sieri che costituivano la miscela risultata positiva.

Per i ceppi dotati di attività emagglutinante l'identificazione può essere eseguita mediante reazioni di emagglutino-inibizione.

I ceppi isolabili solo in topo neonato, dopo la suddivisione in gruppi in base al quadro clinicopatologico, verranno tipizzati mediante la reazione di neutralizzazione in topo lattante o mediante la reazione di fissazione del complemento, tenendo presenti le raccomandazioni sopra riportate.

Dopo aver isolato un ceppo virale patogeno per il topo neonato bisogna subito saggiarlo in topo adulto, in cavia ed in coniglio per escludere possa trattarsi di virus della coriomeningite linfocitaria, di arbovirus, etc.

L'uomo infetto risponde alla stimolazione degli antigeni virali con produzione di anticorpi neutralizzanti, fissanti il complemento ed emagglutino-inibenti. Di regola la risposta anticorpale è pronta, intensa, tipospecifica; si riscontrano però non di rado risposte eterotipiche che vengono interpretate come reazioni anamnestiche, stante l'indipendenza antigenica dei coxsackievirus.

La sierodiagnosi delle infezioni da virus coxsackie mediante la reazione di neutralizzazione, che sarebbe da preferire per la maggiore specificità, non può essere eseguita correntemente dato il grande numero di sierotipi esistenti. Per tale ragione si preferisce usare la reazione di fissazione del complemento impiegando gli antigeni dei differenti sierotipi allestiti con sospensioni di carcasse di topi neonati infetti, eventualmente concentrati e purificati, oppure con terreni di colture cellulari nel caso dei sierotipi citopatogeni. Per i tipi emagglutinanti può essere eseguita anche la reazione di inibizione dell'emagglutinazione, previo allontanamento degli inibitori aspecifici spesso presenti nei sieri. Si assegna valore di positività alle reazioni che presentino un innalzamento di almeno 4 volte del titolo degli anticorpi tra il campione di siero della fase acuta e quello della fase di convalescenza della malattia.

Bibliografia

Andrewes C., Pereira H. G., *Viruses af Vertebrates*, 1972, 3 ed., Baillière & Tindall, London, p. 10.
Archetti I., Dubes G. R. *et al.*, *Arch. Virusforsch.*, 1959, **9**, 73.
Archetti I., Felici A. *et al.*, *Sci. Med. Ital.*, 1956, **5**, 321.
Carcassi U., Giovannini P., *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1956, **31**, 277.
Carcassi U., Rita G., *G. Mal. Infett.*, 1957, **9**, 820.
Chumakov M. P., Voroshilova M. K. *et al.*, *Probl. Virol.*, 1956, **1**, 16.
Dalldorf G., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1955, **9**, 277.
Dalldorf G., *The Caxsackie Viruses-1957*, in *Poliomyelitis*, 1958, Lippincott, Philadelphia, Montreal, p. 211.
Dalldorf G., Melnick J. L., Curnen E. C., *The Coxsackie Virus Group*, in Rivers Th. M., Horsfall F. L., *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1959, Lippincott, Philadelphia, Montreal, p. 519.
Dalldorf G., Sickles G. M., *Science*, 1948, **108**, 61.
Dalldorf G., Sickles G. M., *The Caxsackie Viruses*, in *Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Diseases*, 1956, Publ. Office Amer. Public Health Ass., New York, p. 153.
Eggers H. J., Tamm I., *J. Exp. Med.*, 1961, **113**, 657.
Frommhagen L. H., *J. Immun.*, 1965, **95**, 818.
Gädeke R., *Klin. Wschr.*, 1952, **30**, 1040.
Gädeke R., Waltenberger H., *Z. Naturforsch.*, 1952, **7**, 524.
Gear J., Measroach V., *S. Afr. Med. J.*, 1958, **32**, 1062.
Hnrstmann D. M., Manuelidis E. E., *J. Immun.*, 1958, **81**, 32.
Hsiung G. D., *J. Immun.*, 1960, **84**, 285.
Hsiung G. D. Melnick J. L., *J. Immun.*, 1957, **78**, 128.
Johnsson T., Lundmark C., *Arch. Virusforsch.*, 1955, **6**, 262.
Kamitsuka P. S., Lou T. Y. *et al.*, *Amer. J. Epidem.*, 1965, **81**, 283.
Löffler von H., *Hb. Virusforsch.*, 1958, **4**, 631.
Marcolongo F., Pitzus F. *et al.*, *Ann. Sclavo*, 1965, **7**, 457.
Mattern C. F. T., Du Buy H. G., *Science*, 1956, **123**, 1037.
Melnick J. L., *Progr. Med. Virol.*, 1958, **1**, 59.
Rita G., Carcassi U., *G. Mal. Infett.*, 1957, **9**, 795.
Rita G., Russi M., *G. Mal. Infett.*, 1960, **12**, 9.
Rita G., Russi M., Fischer-Fantuzzi L., *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1956, **31**, 266.
Rueckert R. R., in Maramorosh K., Kurstak E., *Comparative Virology*, 1971, Academic Press, New York, London, p. 255.
Schmidt N. J., Dennis J. *et al.*, *J. Immun.*, 1963, **90**, 654.

Digitized by Google

Schmidt N. J., Midulla M., Lennette E. H., *J. Immun.*, 1958, 80, 454.
Sickles G. M., Mutterer M., Plager H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, 102, 742.
Vivell O., *Arch. Virusforsch.*, 1955, 6, 329.
Voroshilova M. K., Chumakov M. P., *Progr. Med. Virol.*, 1959, 2, 106.
Wenner H. A., Lenhan H., *Yale J. Biol. Med.*, 1962, 34, 421.

GEO RITA E FERDINANDO DIANZANI

Epidemiologia

La *trasmissione della malattia* avviene direttamente dall'ammalato al soggetto sano. Una trasmissione indiretta mediante insetti (mosche) o alimenti infetti non è stata finora sicuramente dimostrata sebbene possa essere ammessa. L'*incubazione* varia da 1 a 14 giorni, con media da 3 a 5 giorni.

La *distribuzione geografica* delle c. può considerarsi universale. In Europa episodi epidemici di tali forme morbose sono stati osservati soprattutto nei Paesi Scandinavi, in Inghilterra, Olanda, Belgio, Germania, Ungheria, Francia, Svizzera, Italia. In America le nazioni più colpite sono il Canadà e gli U.S.A. Numerose piccole epidemie sono state osservate in diverse regioni dell'Africa (Sud Africa), dell'Asia, e dell'Australia.

L'infezione umana è seguita dall'*eliminazione dei virus coxsackie* dalla faringe per alcuni giorni e dall'intestino per alcune settimane, permettendo così il loro isolamento dal gargarizzato e dalle feci. L'isolamento può riuscire anche dal liquor e più di rado dal sangue, e nel cadavere da vari organi (S.N.C., miocardio, etc.).

Al processo infettivo si accompagna un movimento anticorpale, con comparsa precoce di *anticorpi neutralizzanti* tipospecifici e di *anticorpi fissanti il complemento* non tipospecifici. Questi aumentano in misura significativa dalla fase di malattia a quella di convalescenza, e possono persistere a lungo, per anni i primi e per parecchi mesi i secondi.

Gli *episodi epidemici* occorrono specialmente nelle stagioni estiva e autunnale, ma possono prolungarsi fino all'inverno. In alcune nazioni insorgono durante l'inverno o la primavera, e continuano fino all'estate. Le epidemie compaiono in comunità chiuse (asili, ospedali, scuole, caserme, collegi), in villaggi o in città, in varie regioni di una stessa nazione. Oltre che con epidemie, le c. si manifestano in *forma sporadica* con casi di più difficile riconoscimento etiologico. Il problema delle *correlazioni ecologiche* fra virus coxsackie e altri enterovirus (specialmente virus polio), proposto fin dalla scoperta di questi agenti patogeni, non è stato ancora risolto nonostante le particolari condizioni create dalla vaccinazione antipoliomielitica di massa. Sembra che, dopo l'introduzione di quest'ultima, le epidemie di alcune delle più comuni c. (pleurodinia e herpangina) si siano fatte più frequenti ed estese. Non sono stati però acquisiti finora dati assolutamente probativi al riguardo (Dalldorf, 1970).

Frequenti risultano le infezioni inapparenti, che determinano la condizione di portatori sani, e alle quali sono riferibili i titoli significativi di anticorpi neutralizzanti e più di rado di anticorpi fissanti il complemento riscontrati nei soggetti normali in percentuali variabili secondo l'età. L'eliminazione con le feci dei virus coxsackie risulta più frequente durante il periodo estivo e autunnale, peraltro variabile secondo gli anni.

Forme cliniche

Le c. possono essere suddivise, in senso clinicoetiologico, in 3 gruppi: *a) forme caratteristiche*, definite dalla specificità clinicoetiologica per le infezioni da virus coxsackie; queste forme presentano infatti un quadro caratteristico, ed una etiologia rappresentata esclusivamente dai virus coxsackie; a tale gruppo appartengono la *malattia di Bornholm* o *mialgia* o *pleurodinia epidemica* (gruppo B, tutti i tipi), la *herpangina* (gruppo A, tipi 2, 4, 5, 6, 8, 10, 22), la *miocardite neonatale* (gruppo B, tipi 2, 3, 4, 5; gruppo A, tipo 9); *b) forme nervose* o *neurocoxsackiosi* (meningite asettica, meningoneurassite, malattia paralitica), che mancano di caratteristiche cliniche rispetto alle analoghe forme provocate da altri enterovirus o da virus di gruppi diversi, e possono essere provocate da virus coxsackie sia di gruppo A (in particolare i tipi 1, 2, 3, 7, 9, 10), sia di gruppo B (tutti i tipi); *c) forme indeterminate* (malattia minore, linfadenite acuta, malattia esantematica, pericardite acuta benigna, malattia diarroica, certe forme di miocardite apparentemente primitive o secondarie). Tutte queste sindromi mancano egualmente di caratteristiche cliniche rispetto alle forme analoghe provocate da altri virus enterici o da agenti virali di diversa natura. Possono essere provocate da virus coxsackie di entrambi i gruppi A e B.

Malattia di Bornholm (mialgia epidemica, pleurodinia epidemica)

Descritta da medici scandinavi (Schleissner, 1849; Daae, 1872, etc.), poi soprattutto da Sylvest (1930-1934) che le assegnò il nome di malattia di Bornholm, è stata riconosciuta nella sua etiologia virale specifica (virus coxsackie di gruppo B) da Curnen, Shaw e Melnick nel 1949-1950.

È malattia tipicamente *epidemica*, che si diffonde in comunità (case di abitazione, famiglie, etc.), isole, villaggi o città, regioni, e anche in diverse nazioni contemporaneamente, acquistando così *carattere pandemico* (Europa settentrionale, 1950-1952). In Europa le nazioni più colpite sono o sono state quelle scandinave (soprattutto Norvegia, Svezia), Danimarca, Inghilterra, Olanda, Belgio, Francia, Germania, Svizzera. Piccole epidemie sono state documentate anche in Italia (Carcassi, Gioannini, Camarri, 1957; Andreoni e coll., 1967). Molti episodi epidemici si sono verificati negli U.S.A., e alcuni in altre regioni dell'America del Nord e del Sud, in Asia, Africa, Australia e Nuova Zelanda.

La *trasmissione* avviene per contagio diretto o forse indiretto, e può verificarsi anche per infezione di laboratorio o per inoculazione in volontari. Le epidemie insorgono di regola nel periodo estivo-autunnale, in alcune regioni in primavera o in inverno. Tutte le età vengono colpite, senza differenze di sesso.

La malattia ha *inizio* improvviso, con febbre (38-39 °C o più elevata), talora preceduta da brividi e seguita da sudorazione, e con i caratteristici dolori muscolari sempre preminenti nel quadro morboso (*miolgia epidemica*) a carattere spasmodico o costrittivo parossistico, la cui intensità è accentuata dai movimenti, a variabili localizzazioni (torace, addome, regione lombare). Nelle regioni colpite sono talora dimostrabili dolorabilità pressoria, iperestesia, tumefazioni muscolari. I fenomeni generali sono rappresentati da cefalea, tosse, faringite e tonsillite, disturbi gastrointestinali (vomito e diarrea), esantemi cutanei e tumefazione delle linfoghiandole.

La *localizzazione toracica* o *pleurodinia epidemica* (50-75% dei casi) è caratterizzata da dolori a un emitorace (margine costale, regione lateroinferiore), irradiati alle spalle o al collo, accompagnati da difficoltà respiratoria e accentuati da varie condizioni (posizione, respiro, tosse, pianto). Con variabile frequenza sono apprezzabili sfregamenti pleurici. L'esame radiologico dimostra diminuita mobilità diaframmatica dal lato colpito o lieve velatura pleurica. La *localizzazione addominale*, più comune nei

Digitized by Google

bambini (fino all'80% della casistica), si manifesta con dolori a sede varia (epigastrio, ipocondri, regione ombelicale, fossa iliaca destra), non accompagnati da sensibilità o da resistenza alla pressione. La *localizzazione lombare* è più rara delle precedenti, e ancora meno comuni sono *altre localizzazioni* (collo e nuca, faccia, cingolo scapolomerale, glutei, arti inferiori). Raramente si osservano alterazioni elettrocardiografiche, e leucocitosi seguita da leucopenia con presenza di linfociti atipici.

Complicazioni principali sono: *orchite* (in pazienti di età superiore ai 15 anni) che è manifestazione clinica preminente in alcuni episodi epidemici (Dalldorf e Melnick, 1965) con reperto istologico identico a quello dell'orchite parotitica e possibilità di isolamento dei virus coxsackie da frammenti bioptici (Craighead e coll., 1962); *meningite asettica* (meningite mialgica: Gsell, 1949) accompagnata talora da fenomeni di *neurossite*, *nevralgie* e *nevriti*; *pericardite*, *miocardite* e *polmonite* di rarissima osservazione. *Decorso* di solito breve (da 1-2 a 7 giorni), talora forme prolungate anche per alcune settimane. Caratteristiche le ricadute precoci e talora multiple (fino a 5-6) dopo giorni o settimane dal primo attacco, e le più rare ricadute tardive o recidive dopo qualche mese da questo. *Esita* quasi sempre favorevole, tranne casi eccezionali di morte per complicazioni meningoneurassitiche.

I virus coxsackie (tipi 1-5 del gruppo B) sono isolabili in ca. il 60% della casistica (feci, gargarizzato, talora *liquor*). Alcuni isolamenti di virus coxsackie di gruppo A sono spiegabili con errori di tipizzazione o con scambi diagnostici con meningiti asettiche mialgiche provocate da virus coxsackie di questo gruppo.

La *diagnosi*, specie in corso di epidemia, non presenta difficoltà pur in mancanza di segni fisici, ad eccezione della febbre ed eventualmente di qualche sfregamento, e di positività del reperto radiografico. La *diagnosi differenziale* nei casi sporadici riguarda le polmoniti batteriche e da micoplasmi, le pleuriti essudative di varia etiologia (tubercolari, reumatiche, etc.), il pneumotorace spontaneo, le embolie polmonari con infarto, le fratture costali, le costocondriti, l'infarto miocardico e l'herpes zoster in stadio preeruttivo. Nei casi a localizzazione addominale dovranno essere discriminate l'appendicite, le ulcere gastriche e duodenali, le colecistiti, etc.

Herpangina

Descritta da Zahorsky (1920-24), questa forma è stata riconosciuta nella sua etiologia virale specifica (virus coxsackie di gruppo A) da Heubner e coll. nel 1950. È malattia non molto frequente, epidemica o più raramente sporadica, con *epidemiologia* sovrapponibile a quella della malattia di Bornholm. L'*età* più colpita è quella infantile (1-4 anni).

Il *quadro morboso* è caratterizzato da *febbre* elevata, da *disfagia* o da dolori di gola, e dal reperto di *lesioni orofaringee* (pilastri anteriori, palato molle, tonsille, lingua). Queste presentano colorito bianco-grigiastro su base iperemica, con carattere dapprima maculopapulare quindi vescicolare erpetiforme (*herpangina*), e infine ulceroso. Rispettano gengive, labbra e mucosa orale (differenza con la gengivostomatite erpetica). Incostanti i *fenomeni generali* (disturbi gastrointestinali, cefalea, mialgie diffuse, leucocitosi). *Complicazioni* rare sono: meningite asettica talora con segni di neurassite, lesioni analoghe a quelle orofaringee sui genitali, parotite, anemia emolitica e diatesi emorragica (Windorfer, 1963). *Decorso* rapido (1-4 giorni), esito sempre favorevole. Come per la malattia di Bornholm, la *terapia* è puramente sintomatica.

L'isolamento di virus coxsackie di gruppo A riesce positivo in ca. l'80% dei casi (feci, gargarizzato). Sono sicuramente riconosciuti responsabili di questa forma morbosa i tipi A2, 4, 5, 6, 8, 10, 22 (Dalldorf, 1970). In una piccola parte dei casi sono in causa altri tipi. Recentemente sono stati segnalati casi tipici da coxsackie B4 (Cherry e Jahn, 1965; Horstmann, 1968).

La *diagnosi* è suggerita dalle caratteristiche lesioni orofaringee. È possibile la confusione con la *gengivostomatite erpetica* le cui lesioni hanno però carattere confluente e si estendono alla mucosa orale e alle gengive. In casi singoli la diagnosi differenziale può riguardare anche gli *enantemi virali* (morbillo), le *faringiti batteriche* (streptococciche, etc.), l'*angina di Plaut-Vincent*, l'*angina di Pfeiffer*, la *difterite* e la *stomatite aftosa*.

Miocardite neonatale

Questa più frequente, ma non esclusiva forma miocarditica riferibile all'infezione da virus coxsackie, è stata riconosciuta nei suoi aspetti clinicoanatomici da oltre 25 anni, soprattutto per merito della pediatra tedesca Stoeber (1937-1944). La sua etiologia virale specifica (virus coxsackie di gruppo B) è stata stabilita nel 1952 da Gear e coll., nel Sud-Africa.

È malattia rara a carattere epidemico o sporadico, che colpisce elettivamente i neonati nella 1ª o nelle prime 3 settimane di vita, e compare quindi soprattutto nelle maternità, nei brefotrofi e nei reparti pediatrici, specie nella stagione estiva. La sua *distribuzione geografica* è molto limitata (Sud-Africa, U.S.A., Australia, Olanda, Germania, Ungheria, Francia). Malgrado la denominazione, il processo morboso può interessare, oltre il miocardio (miocardite interstiziale), anche il S.N.C. (meningoencefalite), il fegato (epatite, necrosi) e altri organi (pancreatite, necrosi surrenali). I virus coxsackie, isolati dalle feci o dagli organi interessati nei casi letali, appartengono tutti al *gruppo B* (specialmente B2, 3, 4 o non tipizzati).

Il *quadro clinico* s'inizia con *difficoltà della nutrizione* e con *febbre* incostante. Si manifestano quindi in modo talora fulmineo i segni dell'*interessamento cardiocircolatorio* (tachicardia, collasso, cianosi, dispnea, cardiomegalia, alterazioni elettrocardiografiche) che si accompagnano spesso a *fenomeni neurologici* più o meno evidenti (meningismo, pleiocitosi liquorale, sopore, convulsioni, etc.). Più di rado si osservano *epatomegalia* con ittero, *disturbi gastrointestinali* (vomito, diarrea), ed *emorragie*. L'*esito* più frequente è quello letale (50-75% dei casi) dopo 1-7 giorni di decorso, in generale per collasso circolatorio (cfr. Gioannini e Camarri, 1957; Kibrick e Benirschke, 1958; Dalldorf, 1970): tuttavia in alcune epidemie prevalgono i casi di guarigione (Lukacs e coll., 1960). Analogamente alle forme precedentemente descritte, la *terapia* è puramente sintomatica.

Miocardite infantile e degli adulti

Casi apparentemente primitivi di miocardite da virus coxsackie in bambini e giovani adulti sono stati descritti nell'ultimo decennio, anche in Italia (De Ritis e Pinca, 1963; Pansini e coll., 1964; Schiraldi e Pesce, 1968). Virus coxsackie di gruppo B (soprattutto B5) sono stati isolati dalle feci, dal gargarizzato e da frammenti bioptici di miocardio (Sutton e coll., 1967) con aumento significativo degli anticorpi tipospecifici.

Il *quadro clinico* è costituito da *oppressione* e *dolori precordiali*, *tachicardia* e talora *aritmie*. Possono coesistere *segni di pericardite*. Costanti le *alterazioni elettrocardiografiche*: turbe della ripolarizzazione, del ritmo e della conduzione degli eccitamenti. Il *decorso* è spesso bifasico e l'*esita* è per lo più favorevole. Rari i casi ad evoluzione

Digitized by Google

rapidamente mortale (Shyamal e coll., 1965). *Terapia* sintomatica.

Miocarditi secondarie sono risultate frequenti in corso di epidemie di altre forme cliniche e soprattutto di neurocoxsackiosi (Helin e coll., 1968). Le *manifestazioni cliniche*, il *decorso* e gli *esiti* sono gli stessi delle forme primitive.

Meningite asettica

Questa forma abituale delle neurocoxsackiosi costituisce uno dei tipi più comuni di meningite asettica di natura virale, sebbene sia superata per frequenza dalle meningiti asettiche causate da altri virus enterici (poliovirus, virus ECHO) e da virus di altri gruppi. Può essere provocata sia dai virus coxsackie di gruppo A (tipi 2, 4, 7, 9, 10 [Grist, 1962]), sia, più spesso, dai virus coxsackie di gruppo B di tutti i 6 tipi (Dalldorf e Melnick, 1965).

Le meningiti asettiche da virus coxsackie compaiono generalmente in *forma epidemica*, più di rado con *casi sporadici*. L'*epidemiologia* e la *distribuzione geografica* non differiscono da quelle della malattia di Bornholm. Le due forme morbose del resto possono coesistere in una stessa epidemia, o presentarsi con il quadro comune della *meningite mialgica*. I principali episodi epidemici sono stati riscontrati nell'America del Nord (U.S.A., Canadà), nel Sud-Africa, in Australia, in Israele, e in numerose nazioni europee (Svezia, Finlandia, Danimarca, Inghilterra, Francia, Germania, Svizzera, Olanda, etc.) e, nell'ultimo decennio, in Giappone e in Australia. Alcune epidemie sono state attribuite inizialmente a un *nuovo tipo di virus coxsackie di gruppo A*, provvisto delle classiche proprietà patogene per il topino neonato ma diverso per caratteri sierologici da tutti i tipi di gruppo A conosciuti, che in seguito è stato identificato con il virus ECHO tipo 9. I virus coxsackie possono essere isolati in variabili percentuali di casi dalle feci, dal gargarizzato e dal liquor.

Il *quadro clinico* non presenta sostanziali caratteristiche rispetto ai quadri delle meningiti asettiche provocate da altri virus enterici o da virus di gruppi diversi. La *sintomatologia meningitica* è a volte spiccata, a volte invece attenuata tanto da potere essere accertata solo con la rachicentesi. L'*esame del liquor* dimostra, oltre i soliti segni d'infiammazione, una pleiocitosi variabile ma generalmente non molto intensa (nelle fasi iniziali prevalenza dei neutrofili, poi dei linfociti). Raramente si osservano manifestazioni di *neurassite* (encefalite), di solito lievi e rapidamente regredibili. Non rare sono *alterazioni elettrocardiografiche* ed *ematochimiche* (turbe degli elettroliti e delle proteine del siero, iperamilasemia [Nakao e coll., 1964]). Nel *sangue* si riscontra talora leucocitosi. Il *decorso* è generalmente rapido, a volte bifasico, e l'*esito* sempre favorevole senza postumi degni di rilievo. La *terapia* è sintomatica.

Altre forme

1. *Malattia minore*. – È una forma non caratteristica che compare durante la stagione estiva (*grippe estiva*) come malattia isolata o più spesso nel corso di epidemie di altre c. (mialgia epidemica, meningite asettica). I virus coxsackie causali possono essere di gruppo A o B, e corrispondere ai tipi in causa nelle forme ora indicate. Al quadro della malattia minore appartengono sindromi febbrili non differenziate (*febbre dei 3 giorni*) e sindromi febbrili con cefalea o mialgie o faringite variamente associate, o con fenomeni respiratori e gastrointestinali, a *decorso* sempre benigno.

2. *Malattia esantematica*. – Questa forma morbosa, recentemente ricondotta all'infezione con virus coxsackie di gruppo A (4, 5, 9, 10, 16), è stata osservata negli U.S.A. in piccole epidemie soprattutto familiari e in casi sporadici. Manifestazioni esantematiche sono possibili anche per infezioni da virus coxsackie di gruppo B (soprattutto tipi 2, 3, 5) (Dalldorf e Melnick, 1965; Andreoni e Rocchi, 1969). È caratterizzata da *febbre* e da *esantema* rubeoliforme o maculopapulare talora petecchiale, accompagnato da *fenomeni generali* (respiratori, gastrointestinali). Il *decorso* è rapido, benigno e privo di complicazioni. L'associazione di esantema maculopapuloso e quindi vescicolare alle mani e ai piedi e di *enantema* (lesioni ulcerate della bocca e delle fauci) dà luogo ad una sindrome (*hand, foot and mouth disease*) comunemente provocata da infezioni con virus coxsackie A16 e più raramente A5, A9 e A10.

3. *Malattia paralitica*. – Alcuni casi di *neurassite con paralisi* di varia gravità e localizzazione, spesso diagnosticati come poliomielite paralitica malgrado la completa negatività dei reperti virologici e sierologici per il poliovirus, sono stati riferiti ai virus coxsackie di gruppo A (soprattutto A4, 7, 9) ed eccezionalmente di gruppo B (tipi 2, 3, 4, 5), isolati da materiale vario (feci, gargarizzato, liquor, S.N.C. del cadavere). Le *lesioni anatomiche* in qualche caso sono risultate affini a quelle della poliomielite. In diversi casi è stato documentato un aumento degli *anticorpi specifici* per i virus coxsackie. Inoltre in alcune ricerche sperimentali il tipo A7 (ritenuto dapprima da AA. russi come un nuovo tipo di poliovirus) e il tipo A14 hanno provocato nelle scimmie e in altri animali lesioni del S.N.C. indistinguibili da quelle provocate dai poliovirus. Ulteriori indagini hanno dimostrato necessario il sinergismo fra poliovirus e virus A7 e A14 per la produzione di queste lesioni (Dalldorf e Weigand, 1958).

Il *quadro clinico* è caratterizzato da *paresi* o *paralisi transitorie* dei muscoli degli arti, addominali e paravertebrali ed eccezionalmente di quelli respiratori e oculomotori. Eccezionali i casi di *tipo Landry* (Rossi, 1967). L'*esito* è quasi sempre la totale ripresa funzionale e sono rarissimi i casi con grave interessamento bulbospinale a esito letale (Swain e Dodds, 1967).

4. *Linfadenite acuta febbrile*. – È forma di rara osservazione, finora descritta soltanto nel Sud-Africa in bambini. È caratterizzata da *febbre*, *linfadenopatia* dolorosa specie cervicale, *splenomegalia*, talora *leucocitosi* con comparsa di monociti atipici. *Decorso* privo di complicazioni e benigno. Può essere provocata da virus coxsackie di gruppo A e B (Gear e Patz, 1953). È assimilabile a questa forma un quadro di *faringite linfonodulare acuta* provocato in forma epidemica fra i bambini da un virus coxsackie di tipo A10 (Steigman e coll., 1962).

5. *Pericardite acuta*. – Il *quadro clinico* è quello della pericardite acuta benigna, e può presentarsi in casi isolati o in piccoli episodi epidemici talora intercalati con epidemie di malattia di Bornholm. Si può associare anche *miocardite* con insufficienza cardiaca congestizia. I *virus coxsackie* isolati dalle feci o dall'essudato o individuati con l'esame sierologico (aumento degli anticorpi specifici) appartengono quasi tutti al *gruppo B* (soprattutto B5, B3 e B2) (Dalldorf e Melnick, 1965).

6. *Malattia diarroica*. – È forma ancora scarsamente documentata, comunque non distinguibile per caratteri clinici ed epidemiologici (*diarrea estiva infantile*) dalle analoghe forme enteritiche provocate da altri virus enterici (poliovirus, virus ECHO), o da virus di altri gruppi. I virus coxsackie isolabili dalle feci appartengono ai gruppi A e B, senza precise predominanze di tipo. Talora è stato dimostrato un aumento significativo degli anticorpi specifici. Quadri eccezionali di *enterocolite ulceroemorragica* con ulcerazioni variamente distribuite nel tenue e nel

Digitized by Google

crasso sono risultate in rapporto con infezioni da virus coxsackie di tipo A9 (Marie e coll., 1964).

7. *Orchite.* – Può accompagnare altre forme cliniche o svilupparsi in forma isolata. Provocata soprattutto da virus coxsackie gruppo B, può essere seguita da atrofia del testicolo (Freij e coll., 1970).

Bibliografia

Andreoni G., Ricci G. *et al.*, *Aggiorn. Mal. Infez.*, 1967, **13**, 11.
Andreoni G., Rocchi G., *G. Mal. Infett.*, 1969, **21**, 548.
Carcassi U., Gioannini P., Camarri E., *Aggiorn. Mal. Infez.*, 1957, **3**, 1.
Carcassi U., Tuveri A., *Aggiorn. Mal. Infez.*, 1958, **4**, 1.
Cherry J. D., Jahn C. L., *Pediatrics*, 1965, **36**, 632.
Craighead J. E., Mahoney E. M. *et al.*, *New Engl. J. Med.*, 1962, **267**, 498.
Dalldorf G., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1955, **9**, 277.
Dalldorf G., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 209.
Dalldorf G., in Mudd S., *Infectious Agents and Host Reactions*, 1970, Saunders, Philadelphia, p. 556.
Dalldorf G., Melnick J., in Horsfall F. L., Tamm I., *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1965, Lippincott, Philadelphia, p. 474.
Freij L., Norrby R., Olsson B., *Acta Med. Scand.*, 1970, **187**, 177.
Gear J. H. S., in *Progress in Medical Virology*, I, 1958, Karger, Basel, New York, p. 59.
Gillet R. L., *New Eng. J. Med.*, 1959, **261**, 838.
Gioannini P., Camarri E., *Arch. Ital. Med. Trop.*, 1957, **1**, 17; 55; 115.
Gioannini P., Camarri E., *Minerva Med.*, 1957, **48**, 6.
Grenier B., *Les myocardites aiguës primitives de l'enfant et les virus Coxsackie*, 1958, Masson, Paris.
Grist N. R., *Fed. Proc.*, 1962, **21**, 458.
Hambling M. H., *Lancet*, 1972, **II**, 931.
Horstmann D. M., *Pediatrics*, 1968, **41**, 867.
Kibrick S., *Med. Clin. N. Amer.*, 1959, **43**, 1291.
Löffler H., in *Handbuch der Virusforschung*, IV, 1957, Springer, Wien, p. 631.
Löffler H., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1959, **89**, 674.
Lukacs V. F., Romhanyi J., *Ann. Paediat.*, 1960, **194**, 89.
Marcolongo F., Carcassi U., *G. Mal. Infett.*, 1957, **9**, 386.
Marcolongo F., Carcassi U. *et al.*, *Atti Soc. Ital. Cardiol.*, Relaz. XX Congr., 1, 1958.
Melnick J. L., in *Progress in Medical Virology*, **1**, 1958, Karger, Basel, New York, p. 106.
Nakao T., *Tohoku J. Exp. Med.*, 1964, **83**, 94.
Pansini R., Fersini C. *et al.*, *Minerva Med.*, 1964, **55**, 1641.
Rossi E., in Gsell O., Mohr W., *Infektionskrankheiten*, 1/1, 1967, Springer, Berlin, p. 66.
Rossi E., Rentsch M., Krech M., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1959, **89**, 688.
Schiraldi O., Pesce M., Bacca F., *G. Mal. Infett.*, 1968, **147**, 1968.
Shyamal S. K., Mahdavy M. *et al.*, *Pediatrics*, 1965, **33**, 36.
Steigman A., Lipton M. M., Braspennick H., *J. Pediat.*, 1962, **61**, 331.
Swain R. H. A., Dodds T. C., *Clinical Virology*, 1967, Livingstone, Edinburgh, p. 175.
Wenner H. A., *Med. Clin. N. Amer.*, 1959, **43**, 1451.
Windorfer A., *Med. Klin.*, 1963, **38**.

FERDINANDO MARCOLONGO E PAOLO GIOANNINI

CRAMPO

F. *crampe.* - I. *cramp.* - T. *Krampf.* - S. *calambre.*

Definizione

Il crampo è una contrazione muscolare dolorosa, ad evoluzione parossistica, che interessa in genere un muscolo, a volte solo un capo muscolare, a volte, invece, parecchi muscoli sinergici.

Secondo la diffusione del fenomeno, vi può essere, o no, mobilizzazione di un segmento di arto.

I muscoli del polpaccio sono quelli più frequentemente colpiti, specie il gemello interno, per tensioni muscolari, sia volontarie, sia, soprattutto, involontarie.

Generalità e fisiopatogenesi

Secondo la maggior parte degli AA., perché si verifichi il c. sono necessari sia l'accorciamento, sia la contrazione del muscolo (Dennig).

Un momento molto importante è la stanchezza: così, dopo lunghe marce o nuotate, non raramente, nel togliersi un paio di stivali (forte accorciamento volontario della muscolatura surale, senza che si verifichi un movimento), insorge, preceduta, secondo gli AA. tedeschi, da qualche clonia, una contrazione muscolare brusca che si accompagna ad acuto dolore; la durata del fenomeno, che cessa bruscamente, pur residuando una certa dolenzia, varia da qualche minuto a pochi secondi; la distensione passiva del muscolo colpito, se si tratta di un c. *subfisiologico*, da fatica, fa in genere cessare il fenomeno.

Sembra che il c., specie quello surale, sia più frequente nei giovani che negli anziani e che si verifichi con una certa frequenza nel puerperio. A volte è familiare, a volte lo facilita una malformazione del piede.

Già nel 1901 Nacke aveva ammesso la frequente insorgenza notturna del c.: ciò si verifica perché, spesso, nel dormiveglia o nel sonno, ci si distende e si flettono i piedi plantarmente (Marwedel, citato da Dennig).

Parecchi AA. pensano che il c. non sia un tetano, ma « un tono d'inibizione della muscolatura striata » (Grund), per stimolazione simpatica, analogo alla *difesa muscolare*.

Foerster ha pensato ad una sindrome atetosica locale, cui si potrebbe ricondurre anche la *nevrosi dei c.* (v. sotto).

Tra c. surali ed eccitabilità idiomuscolare vi sarebbero rapporti che potrebbero collegarsi con la nota facilitazione del c. mediante l'immersione in bagno freddo. Ma modificazioni dell'acidosi e della calcemia, che pure provocano l'insorgenza della tetania, non hanno alcuna influenza favorente sul c. muscolare.

Si è prospettata la dipendenza del c. da fenomeni vascolari (Denny-Brown e Pennybacker), ma è improbabile che la vasomotricità abbia una responsabilità primitiva; tutt'al più una vasolabilità si può considerare come fattore facilitante.

A parte i c. cosiddetti *subfisiologici*, da fatica, possiamo affermare con una certa sicurezza, allo stato odierno delle conoscenze in proposito, che:

a) il c. si ha soprattutto nelle malattie che interessano il sistema motorio, a qualunque livello; specialmente gli AA. tedeschi (Klimke, Dennig) hanno sottolineato il fatto che i c. si presentano spesso in muscoli lievemente paretici;

b) il c. sparisce quando la compromissione motoria si aggrava;

c) è molto frequente la coincidenza di c. e fascicolazioni; presso soggetti con fascicolazioni si possono ottenere c. mediante l'iniezione di prostigmina, farmaco che favorisce un'attività ritmica dell'unità motoria, caratteristica fisiologica, questa, propria del c.

L'*esame elettrodiagnostico*, mentre svela nella miotonia e nella tetania segni di attività ritmica di neuroni e di miofibrille, nulla svela nel corso del c.; tutt'al più ha solo la possibilità, piuttosto rara, di provocare un c. per tetanizzazione.

L'*esame elettromiografico* del c. è irto di difficoltà tecniche, a causa della stretta localizzazione del fenomeno che, inoltre, ha insorgenza improvvisa; comunque, il tracciato e l'oscilloscopio catodico mostrano un insieme caratteristico: variazioni di potenziale (di ampiezza e forma simili a quelle dei potenziali dell'unità motoria), che si succedono con ritmo regolare, da 15 a 30 al sec, con salve della durata da 1 a 3 sec; le diverse salve interferiscono tra loro. Si tratta quindi di un'*attività elettrica a tipo di unità motoria a salve regolari*, ben differenziabili dall'attività elettrica della miotonia e della tetania.

L'*aspetto sensitivo* del c. muscolare non è facile a spiegarsi. Si è parlato di compressione delle fibre sensitive da parte del muscolo contratto: altri hanno chiamato in causa gli elementi propriocettivi del muscolo (poichè

Digitized by Google

il c. appare essenzialmente quando il muscolo si contrae e si accorcia).

Il fatto che non si possa realizzare uno spasmo tetanico globale se le radici posteriori sono sezionate potrebbe avere importanza anche per la fisiopatogenesi del c. muscolare, mostrando l'azione che avrebbero sul midollo le scariche apportate dalle radici posteriori.

Netta è la differenziazione fisiopatogenetica, e anche clinica, del c. dalla tetania, dalla miotonia, dalla *cloudicotio intermittens*, dagli spasmi tonici o tetanoidi descritti da Sterling nell'encefalite, dai *fenomeni crampoidi*, cioè contrazioni muscolari dolorose non parossistiche, nelle paraparesi iperspastiche.

Nosografia

Il c. si può avere:

a) *in malattie generali*: polmonite, tbc, colera, acidosi diabetica, gravi iperazotemie, iperossalemie, intossicazioni da alcol, da stricnina, da acridinici, avvelenamento da funghi (è un importante sintomo precoce);

b) *in affezioni neurologiche*: 1) *miopatie*: in cui i c. sono abbastanza frequenti e spesso costituiscono il primo sintomo funzionale; 2) *compromissione del neurone motore periferico*: fase di recupero della poliomielite anteriore acuta, polinevriti, nevriti parcellari; 3) *compromissione della via piramidale* (c. rari): paraparesi spastica iniziale, emi- o monoplegie (specie crurali) di origine cerebrale; 4) *sclerosi laterale amiotrofica*: è l'affezione che per eccellenza dà luogo ai c. che, molto precoci, spesso costituiscono il primo sintomo; diminuiscono e poi scompaiono man mano che la malattia si evolve; sono raramente riferiti nella casistica più recente; 5) *tabe dorsale*: in essa vi sarebbe una patogenesi propriocettiva e simpatica; 6) *parkinsonismo postencefalitico*: sequele *postencefalitiche da difterite*; 7) *lesioni talamiche* (c. rari e poco studiati); 8) *epilessia*: in essa i c. sarebbero frequenti e cesserebbero con l'iperpnea;

c) come ponte di passaggio verso le forme *nevrotiche* vanno ricordate la *malattia dei c.*, intimamente connessa, secondo Wilder, ad una condizione iperuricemica, e la *Crampusneurose*, descritta da Wernicke nel 1904 in un alcolista; mentre alcuni AA. si domandano se la nevrosi dei c. sia solo un sintomo, come espressione di uno stato subnevritico, o costituisca tutta la malattia (Klimke), altri credono che si tratti di un'entità nosograficamente autonoma;

d) un posto a parte meritano i *c. professionali*, che, per lungo tempo, sono stati considerati come una manifestazione puramente nevrotica. Si tratta di c. a carico di alcuni muscoli, insorgenti solo nell'esecuzione di un determinato atto professionale, sempre lo stesso; la motilità degli stessi muscoli, quando compiono un atto differente, resta perfettamente integra.

Il più frequente e importante è il *c. degli scrivani* o *mogigrafia*; altri c. professionali sono quelli dei violinisti, dei pianisti, dei telegrafisti, delle dattilografe, dei mungitori, dei verniciatori, delle ballerine (nei muscoli surali).

Crampo degli scrivani

1. *Fisiopatogenesi*. – Nello scrivere, due sono i momenti che agiscono: 1) tenere la penna; 2) muoverla. La prima funzione è compiuta dai muscoli dell'eminenza tenare e dagli interossei; la seconda è espletata dai medesimi muscoli e dagli estensori e flessori delle prime 3 dita. Il braccio resta fisso. I muscoli che entrano nella funzione della scrittura debbono mantenersi in una tensione e in una lunghezza più o meno costanti: si verificano, cioè, le condizioni perché insorga il c., e naturalmente i primi muscoli ad esserne colpiti sono proprio quelli adibiti sia a tenere la penna sia a muoverla, cioè i tenari e gli interossei. Se il paziente scrive, invece, alla lavagna col gesso, movendo tutto il braccio, il c. è meno prontamente indotto e meno marcato.

2. *Sintomatologia*. – Il paziente, dopo aver preso la penna e aver scritto poche parole, avverte un senso di impaccio alla mano e al polso; le dita che afferrano la penna si irrigidiscono, il pennino urta contro la carta, non si possono più compiere i sottili movimenti di flessione ed estensione delle dita necessari per tracciare le lettere, specie in direzione ascendente; i muscoli dell'avambraccio si contraggono tonicamente, producendo una sensazione acuta di dolore; la scrittura diviene impossibile. Modifiche nella prensione della penna possono dare un certo sollievo, ma solo temporaneamente. Deposta la penna, il paziente non avverte più alcun disturbo.

La sensazione penosa accentua l'iperemotività del soggetto, che è frequentemente un neuropatico; si crea così un vero e proprio circolo vizioso.

3. *Etiologia*. – La prima, classica descrizione di tale disturbo si deve a Duchenne; Déjerine era dell'opinione che «la teoria dell'origine centrale sostenuta da Duchenne (nevrosi psicomotoria), e in cui l'elemento psichico svolge la parte più importante, è la sola ammissibile».

Si è però man mano potuto vedere che molti casi, a prima vista tipicamente nevrotici, erano sostenuti da cause *organiche*: tenosinovite, artrite cervicale, nevriti del plesso brachiale, nevrite parcellare del radiale, paresi, atassia, sia cerebellare che sensitiva, stati parkinsoniani, posizioni errate degli arti superiori, ad es.: dormire con le mani dietro la testa (Bates).

Si sono osservate (Rost) tipiche sindromi di c. degli scrivani che, dopo 5 anni di decorso, hanno presentato spasmi tetaniformi delle dita, con movimenti atetoidi, e parecchi AA. hanno attribuito una genesi extrapiramidale a molti casi di *grafospasmo*, considerato come esacerbazione parossistica dell'ipertono.

Barré (1948) ha visto che, in posizione di riposo, la tonicità dei flessori ed estensori delle prime 3 dita della mano non è normale. Si tratta di un costante ipertono, involontario, con valori cronassimetrici alterati, per cui sembrerebbe giustificato ammettere la natura *organica* del c. degli scrivani. Ma già nel 1907 l'italiano Camillo Negro sosteneva che non di rado il quadro morboso del Parkinson s'inaugura con una mogigrafia di tipo spastico, indice dell'incipiente ipertonicità muscolare, e collegava, per primo, il c. a lesioni del corpo striato. Certo è necessario escludere col massimo rigore ogni causa organica, soprattutto il parkinsonismo postencefalitico, prima di considerare la mogigrafia come sintomo di psiconevrosi.

4. *Terapia*. – È di pochissimo aiuto. Sospendere per lungo tempo (almeno 6 mesi) l'occupazione professionale che determina il c. e proibire severamente ogni occupazione che esiga movimenti ripetuti, ad es.: suonare il piano; massaggio, idroterapia, sedativi, farmaci antiparkinsoniani (v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI), Vit. B_6; modificare l'atteggiamento della mano nel dirigere la penna, eventualmente adottare la macchina da scrivere (Gozzano).

Bibliografia

Alajouanine Th., Lefebvre J., Scherrer J., *Rev. Neurol.*, 1949, **81**, 633.
Aring C. D., in Baker A. B. ed., *Clinical Neurology*, IV, 1962, Hoeber-Harper, p. 2263.
Barré J. A., *Paris Méd.*, 1924, **40**, 266.
Barré J. A., *Rev. Neurol.*, 1948, **80**, 63.
Bates W. H., *Med. Recent.*, 1921, **100**, 415.
Brain R., Walton J., *Diseases of the Nervous System*, 1969, 7 ed., Oxford Univ. Press, London.

Digitized by Google

Déjerine J., *Sémiologie des affections du système nerveux*, 1914, Masson, Paris, p. 504.
Dennig H., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1926, 93, 96.
Gozzano M., *Trattato delle malattie nervose*, 1959, 3 ed., Vallardi, Milano.
Klimke W., *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1936, **155**, 592.
Negro C., *Riv. Neuropat.*, 1907, 6.
Rost B., *Neurol. Pol.*, 1934, **16**, 265.
Scheid W., *Lehrbuch der Neurologie*, 1966, 2 ed., Thieme, Stuttgart.
Wilder J., *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1935, **153**, 193.

BRUNO CALLIERI

CRANIO

F. *crâne*. - I. *brain-case*. - T. *Schädel*. - S. *cráneo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	CRANIO; FACCIA; NASO E SENI PARANASALI; ORBITA
Embriologia	CRANIO; EMBRIOLOGIA; SCHELETRO
Anatomia comparata	CRANIO; SCHELETRO; TESTA
Antropologia	ANTROPOLOGIA (II, 429); ANTROPOMETRIA (II, 464); PALEOANTROPOLOGIA
Anatomia radiografica	CRANIO
Anatomia chirurgica	CRANIO
Cranioplastica	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2144)
Patologia e chirurgia	CRANIO

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA col. 1301
ANATOMIA RADIOGRAFICA col. 1327
PATOLOGIA E CHIRURGIA col. 1359

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità. Cenni di anatomia comparata e di embriologia (col. 1301). - **Descrizione sintetica delle ossa del cranio** (col. 1304): *Occipitale*. - *Sfenoide*. - *Temporale*. - *Parietale*. - *Frontale*. - *Etmoide*. - *Ossa wormiane*. - **Cranio in generale** (col. 1313): *Configurazione interna della volta e della base*. - *Configurazione esterna*. - *Suture*. - *Fontanelle*. - *Linee di frattura*. - *Pericranio o periostio cranico*. - *Regioni comuni al cranio e alla faccia*. - *Principali misure del cranio*. - **Parti molli pericraniche** (col. 1324).

Generalità. Cenni di anatomia comparata e di embriologia

Il cranio è lo scheletro della testa. Vi si distinguono due porzioni: il c. propriamente detto e lo scheletro della faccia (v.). Tale distinzione è essenzialmente topografica, ma non scientificamente esatta perché alcune ossa di una delle due porzioni partecipano anche alla costituzione dell'altra. Più esatta è la distinzione di *neurocranio* o c. cerebrale e *splancnocranio*. Il neurocranio è quella parte che racchiude l'encefalo e che comunemente è detta scatola cranica. Lo splancnocranio deriva dal tessuto connettivale embrionale periboccale e della regione branchiale.

Vi è una certa corrispondenza fra neurocranio e c. propriamente detto, e così pure fra splancnocranio e scheletro della faccia; ma tale corrispondenza non è completa.

Il c. è formato, come verrà anche precisato più avanti, da molte ossa variamente congiunte fra loro, di cui alcune impari, poste sulla linea mediana (occipitale, sfenoide, etmoide, frontale) e alcune pari, poste lateralmente (i due temporali e i due parietali).

Secondo la vecchia teoria vertebrale, il c. sarebbe scomponibile in una serie di segmenti trasversali equivalenti ad altrettante vertebre profondamente modificate. Essenzialmente venivano distinte: una vertebra etmoidofrontale; una orbitosfenoidale; una otica ed una occipitale (Goethe, Oken, Oven ed altri). Ma l'anatomia e l'embriologia comparate hanno successivamente dimostrato errata detta teoria. Si è visto infatti che nel c. cerebrale si possono distinguere due regioni: 1) una anteriore, più estesa, derivante dal tessuto anteriore della corda dorsale, o notocorda, e perciò detta *precordale* e dal Gegenbaur denominata *evertebrale*. In detto tessuto, neppure nel corso dello sviluppo è evidente un processo di segmentazione metamerica. Tale regione, filogeneticamente più antica, è stata dal Fürbringer denominata «paleocranio»; 2) una regione posteriore, meno estesa, derivante da tessuto mesoblastico che si forma ai lati della corda dorsale e perciò denominata *cordale*. Quivi il mesenchima finisce col subire una metamerizzazione secondaria; si trasforma cioè in vertebre. L'anatomia comparata e l'embriologia hanno dimostrato che tale regione si forma per un processo di annessione, al paleocranio, di un numero vario di sclerotomi. «La regione occipitale», scrive il Brachet, «è una parte del tronco assorbita dalla testa». Poiché questa rappresenta la parte del c. di più recente formazione nella evoluzione, dal Fürbringer è stata denominata «neocranio».

Il limite fra le due regioni, nell'embrione, è segnato, secondo Brachet, dall'estremità posteriore della cresta gangliare del nervo vago.

Per una migliore comprensione di quanto sopra, ricordiamo brevemente che in alcuni vertebrati inferiori, ad es. nei ciclostomi, si riscontra solo il paleocranio e perciò tali animali sono denominati emicrani. Una prima annessione di abbozzi vertebrali al c. si verifica nei selaci e negli anfibi. Corrispondentemente, in questi animali, alcuni nervi, che nei ciclostomi erano nervi spinali, divengono nervi cranici: nervi occipitali. Una successiva più estesa annessione di abbozzi vertebrali si verifica nei ganoidi, nei teleostei e negli amnioti (rettili, uccelli, mammiferi), altri nervi spinali divenendo così nervi cranici (nervo ipoglosso).

Schematicamente si può dire che il c., durante il suo sviluppo, attraversa 3 stadi: membranoso, cartilagineo ed osseo.

Nella prima fase esso è rappresentato: da un involucro connettivale che avvolge l'encefalo; da addensamenti connettivali disposti attorno agli organi di senso dell'olfatto, della vista e dell'udito; infine da formazioni connettivali contenute nello spessore degli archi branchiali.

La fase cartilaginea s'inizia con la comparsa, sia nella porzione basale del neurocranio connettivale che in seno al connettivo degli archi branchiali, di un certo numero di centri di condrificazione. Per quanto riguarda il neurocranio, il processo di condrificazione, nell'uomo, ha inizio al II mese e raggiunge il suo massimo al III mese; procede dall'indietro verso l'avanti dell'asse notocordale.

Il condrocranio neurale viene solitamente diviso in 4 regioni che, procedendo dall'indietro verso l'avanti, sono: la regione occipitale; le 2 regioni otiche che sono in rapporto con i labirinti dell'organo dell'udito; le 2 regioni orbitotemporali in rapporto con l'organo della vista e con i muscoli masticatori; infine la regione etmoidale in rapporto con le fosse nasali.

La maggior parte della volta cranica non viene interessata dal processo di condrificazione e perciò rimane temporaneamente costituita da connettivo.

Per quanto riguarda lo splancnocranio, il processo di condrificazione si effettua in seno agli archi branchiali, e le formazioni cartilaginee, in forma di bastoncini, che ne derivano, rappresentano la parte primitiva dello splancnocranio stesso.

Digitized by Google

È interessante notare che la cartilagine del I arco branchiale o mandibolare, nel suo tratto prossimale, si differenzia negli abbozzi dell'incudine e del martello e per il resto diviene cartilagine di Meckel.

Successivamente, tanto in seno alle zone divenute cartilaginee, quanto in seno a quelle che sono rimaste allo stato connettivale, compaiono, ad epoca varia, centri di ossificazione, dai quali poi derivano le singole ossa. La sede e l'epoca di comparsa di tali centri non corrispondono a quelle dei centri di condrificazione.

Vengono dette *ossa primarie* o *di sostituzione* quelle precedute da cartilagine, che si formano cioè per sostituzione del tessuto osseo al cartilagineo che subisce processo di distruzione. Tale processo di ossificazione condrale, che può essere peri- ed endocondrale, è proprio delle regioni basioccipitale, petrosa, sfenoidale ed etmoidale, regioni che, pertanto, sono dapprima membranose, poi cartilaginee e infine ossee. Si dicono invece *ossa secondarie* o *di rivestimento* quelle che si formano indipendentemente dalla cartilagine e direttamente dal tessuto connettivo. Nell'uomo appartengono a tale gruppo le ossa della volta del c., l'anello timpanico, quasi tutte le ossa della faccia. Nei vertebrati superiori tali ossa secondarie sono equivalenti alle ossa dermiche dei vertebrati più bassi.

Alcune ossa si sviluppano esclusivamente, o quasi, per ossificazione connettivale in prossimità della superficie di pezzi cartilaginei che servono loro solo di guida; e il caso della mandibola che, prevalentemente, si sviluppa presso la superficie esterna della ricordata cartilagine di Meckel, che poi scompare.

Altre ossa derivano invece da un centro misto formatosi in seguito alla fusione di centri primitivamente indipendenti, dei quali alcuni condrali e altri connettivali: ad es. l'occipitale.

Ogni osso del c. deriva da vari centri di ossificazione che, accrescendosi, finiscono con l'incontrarsi e col fondersi fra loro; talora tale fusione si completa tardi, anche parecchi anni dopo la nascita.

Si tenga inoltre presente che non tutti gli elementi scheletrici del c. raggiungono lo stadio osseo: così, ad es., la parte anteriore del setto nasale è inizialmente membranosa e poi diventa e resta cartilaginea; la parte media del II arco branchiale è dapprima membranosa poi cartilaginea ed infine prevalentemente legamentosa (legamento stiloioideo); altre formazioni, dapprima membranose, poi cartilaginee, finiscono con lo scomparire; ciò avviene, ad es., per le cartilagini etmoidosfenoidali.

È interessante constatare che il c., nel suo graduale perfezionamento attraverso la serie degli animali, è membranoso nelle forme animali inferiori, poi, risalendo alle superiori, cartilaginen, infine osseo.

Pezzi scheletrici, che nelle specie inferiori erano fra loro indipendenti, si fondono nei vertebrati superiori per costituire ossa di maggiore complessità.

L'indagine comparativa ha poi rivelato che elementi scheletrici, che nei più bassi vertebrati svolgevano una determinata funzione, possono acquistarne, nei vertebrati superiori, una assai diversa. Così, ad es., l'incudine e il martello che si formano nel I arco branchiale o arco mandibolare rappresentano nell'uomo e negli altri mammiferi, rispettivamente, il quadrato e l'articolare dei più bassi vertebrati. Sembra che la staffa si formi da quella parte del II arco branchiale o arco ioideo che trovasi in prossimità del labirinto. Infine gli elementi cartilaginei del IV e V arco branchiale, che nei più bassi vertebrati servivano di sostegno agli archi branchiali, formano nei vertebrati superiori la cartilagine tiroidea.

D'altra parte, più l'encefalo si accresce, più il c. cerebrale diviene prevalente su quello viscerale e si modificano i primitivi rapporti fra le due parti.

Col suo perfezionarsi, la faccia assume una posizione sempre più bassa e verso l'indietro e la lamina cribrosa dell'etmoide, da verticale che era nelle forme inferiori, diviene nettamente orizzontale.

L'occipitale, invece, subisce una rotazione in senso inverso e cioè verso il basso e verso l'avanti, di modo che il foro occipitale finisce col raggiungere, nell'uomo, l'orientamento definitivo quasi secondo il piano orizzontale.

Descrizione sintetica delle ossa del cranio

Il neurocranio o c. propriamente detto è costituito da otto segmenti scheletrici di cui:

4 impari e mediani (cioè l'occipitale, lo sfenoide, l'etmoide ed il frontale);

4 pari e laterali (cioè il temporale destro e sinistro in basso ed i parietali destro e sinistro in alto).

Tutti i segmenti scheletrici sopra elencati sono tra loro congiunti in modo tale da costituire una scatola ossea nella quale distinguiamo un pavimento o base cranica ed una volta o calvario.

Occipitale

È un osso impari e mediano. Presenta un ampio foro (foro occipitale) che fa comunicare la cavità cranica con lo speco vertebrale.

La porzione larga e sottile situata posteriormente a questo foro, detta *squama dell'occipitale*, limita posteriormente la scatola cranica. Tale squama nella sua superficie esterna o cutanea presenta: 1 protuberanza mediana (*protuberanza occipitale esterno*), 1 cresta e, da ciascun lato, 2 linee curve, *nucali superiori ed inferiori*, destinate all'inserzione di muscoli nucali; nella sua superficie interna, presenta 4 depressioni (2 superiori chiamate fosse cerebrali e 2 inferiori chiamate fosse cerebellari), 1 solco *sagittale*, in cui è accolto il seno longitudinale superiore e 2 solchi *trasversi* che proseguono nelle ossa temporali del rispettivo lato ed accolgono i seni trasversi della dura madre; il punto nel quale questi solchi convergono chiamasi *protuberanza occipitale interno*.

La porzione dell'occipitale posta anteriormente al foro occipitale, detta *porzione basilare*, è di forma quadrilatera e si incunea, nella base cranica, fra le rocche petrose dei 2 temporali. Di essa, la faccia superiore costituisce il *clivus* o doccia basilare; la inferiore o esocranica contrae rapporti con la volta faringea.

Le porzioni situate ai due lati del foro occipitale (*porzioni condiloidee*) si articolano: per mezzo dei loro condili con le superfici glenoidee dell'atlante; per mezzo delle loro apofisi giugulari con la parte petrosa del temporale, formando un foro chiamato *foro giugulare* o laceroposteriore. Ciascuna di esse è inoltre attraversata da vari fori tra cui quello condiloideo anteriore, destinato al passaggio del nervo ipoglosso.

I *margini superiori* della squama si articolano con i due parietali; i due *margini inferiori* con la porzione mastoidea del temporale.

L'osso occipitale può presentare un gran numero di variazioni fra cui ricordiamo principalmente: la sua fusione con l'atlante e la ripartizione delle sue parti in più segmenti.

Sfenoide

È un osso impari e mediano. Consta di una porzione centrale cuboidea, il corpo, e di un certo numero di prolungamenti che si dipartono dal corpo.

La faccia superiore del *corpo*, intracranica, presenta principalmente una doccia trasversale, il solco del chiasma del nervo ottico, che termina alle sue estremità nei forami ottici. Dorsalmente a detto solco notasi una profonda insenatura, la *sella turcica*, che accoglie l'ipofisi. La faccia anteriore del corpo corrisponde alla faccia posteriore dell'etmoide e alla volta delle fosse nasali. Presenta una cresta verticale mediana e, ai lati di questa, le aperture dei seni sfenoidali. La faccia posteriore del corpo si articola con la porzione basilare dell'occipitale.

Digitized by Google

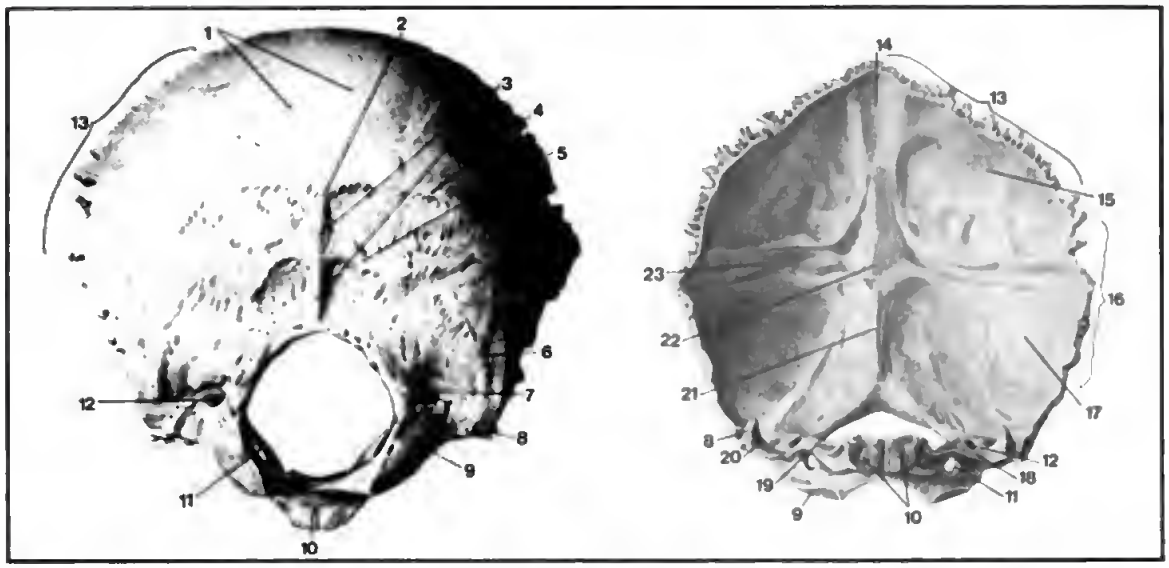


Fig. 1. Occipitale. *A sinistra*, visto dall'esterno. *A destra*, visto dal davanti e dall'interno. 1) Squama dell'occipitale. 2) Protuberanza occipitale esterna. 3) Cresta occipitale esterna. 4) Linea nucale superiore. 5) Linea nucale inferiore. 6) Parte laterale. 7) Fossa condiloidea. 8) Processo giugulare. 9) Condilo occipitale. 10) Parte basilare. 11) Canale dell'ipoglosso. 12) Canale condiloideo. 13) Margine lambdoideo. 14) Solco del seno sagittale superiore. 15) Fossa occipitale superiore. 16) Margine mastoideo. 17) Fossa occipitale inferiore. 18) Parte laterale. 19) Tubercolo giugulare. 20) Solco del seno sigmoideo. 21) Cresta occipitale interna. 22) Protuberanza occipitale interna. 23) Solco del seno trasverso. (*Da Sobotta, modificata*).

Le espansioni ossee che si distaccano dal corpo dello sfenoide sono, da ciascun lato, in numero di 3: la piccola ala, la grande ala e l'apofisi pterigoidea. La *piccola ala* è una sottile lamina triangolare disposta orizzontalmente, che, con la sua faccia superiore, completa il pavimento della fossa cranica anteriore, e con quella inferiore completa la volta della cavità orbitale.

La *grande ala* presenta, invece, 3 facce: una endocranica molto ricca di impressioni digitate e di rilievi mammillari, che corrisponde alla fossa cranica media; una orbitale che concorre alla formazione della parete laterale della cavità orbitale ed una temporale che corrisponde alla regione omonima. La piccola e la grande ala delimitano la *fessura orbitaria superiore* che fa comunicare la cavità cranica con quella orbitale.

In corrispondenza del punto di impianto della grande ala sulla faccia laterale del corpo si trovano numerosi fori: il foro grande rotondo, il foro ovale e il foro piccolo rotondo, destinati al passaggio di vasi e di nervi (v. sotto).

Le *apofisi pterigoidee* si distaccano dalla faccia inferiore del corpo dello sfenoide e della radice delle grandi ali e si dirigono verticalmente verso il basso. La loro

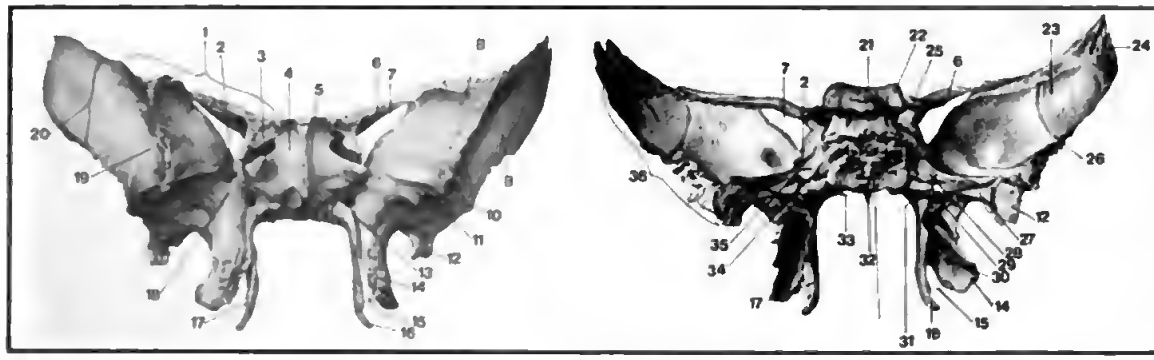


Fig. 2. Sfenoide. *A sinistra*, visto dal davanti. *A destra*, visto dal dietro. 1) Margine frontale. 2) Forame rotondo. 3) Apertura del seno sfenoidale. 4) Corpo dello sfenoide. 5) Cresta sfenoidale. 6) Piccola ala dello sfenoide. 7) Fessura orbitaria superiore. 8) Faccia orbitaria della grande ala dello sfenoide. 9) Faccia temporale della grande ala dello sfenoide. 10) Cresta infratemporale. 11) Cresta orbitaria. 12) Spina dello sfenoide. 13) Solco pterigopalatino. 14) Lamina laterale del processo pterigoideo. 15) Incisura pterigoidea. 16) Uncino pterigoideo. 17) Lamina mediale del processo pterigoideo. 18) Faccia sfenomascellare. 19) Margine zigomatico. 20) Grande ala dello sfenoide. 21) Dorso della sella turcica. 22) Processo clinoiden posteriore. 23) Faccia cerebrale della grande ala dello sfenoide. 24) Margine parietale. 25) Processo clinoideo anteriore. 26) Solco arterioso della grande ala dello sfenoide. 27) Solco della tuba auditiva. 28) Lingula sfenoidale. 29) Fossa scafoidea. 30) Fossa pterigoidea. 31) Canale pterigoideo. 32) Rostro sfenoidale. 33) Processo vaginale. 34) Canale pterigoideo. 35) Solco carotideo. 36) Margine squamoso della grande ala dello sfenoide. (*Da Sobotta, modificata*).

Digitized by Google

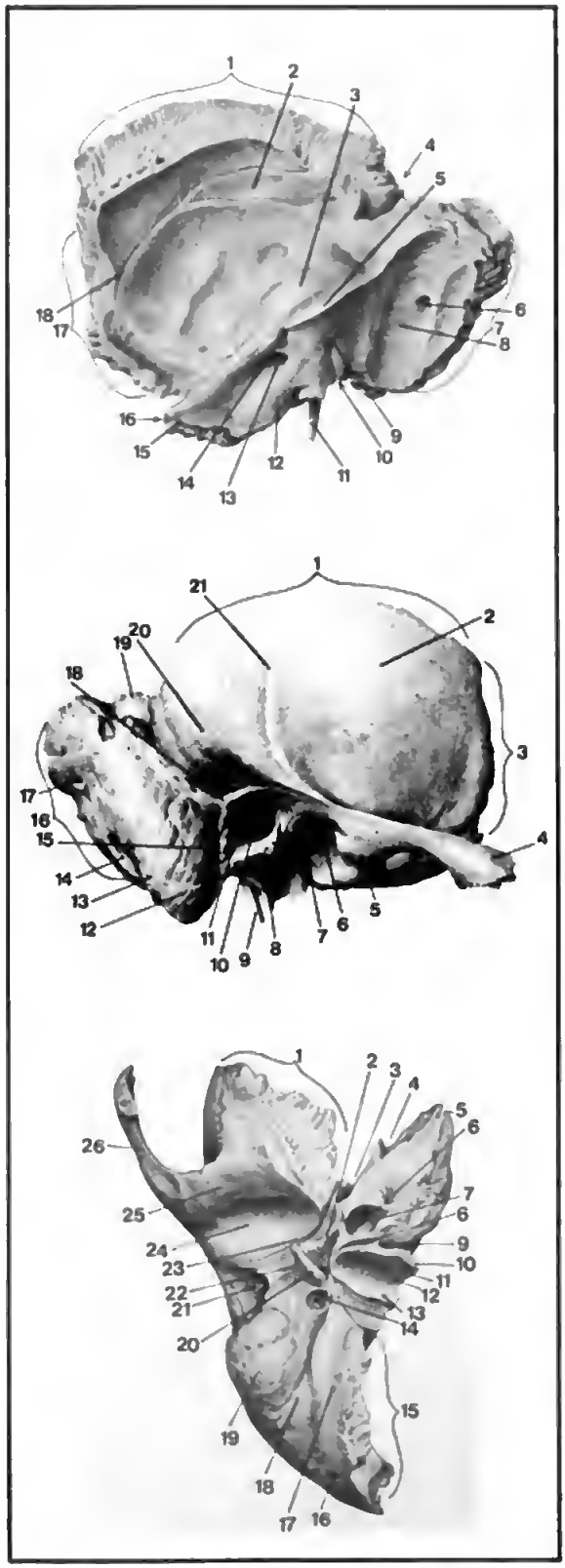


Fig. 3. Osso temporale di destra. *In alto*, visto dall'interno. 1) Margine parietale. 2) Faccia cerebrale della squama del temporale. 3) Eminenza arcuata. 4) Incisura parietale. 5) Margine superiore della rocca petrosa. 6) Forame mastoideo. 7) Margine occipitale della rocca petrosa. 8) Solco del seno sigmoideo. 9) Apertura esterna dell'acquedotto del vestibolo. 10) Incisura giugulare. 11) Processo stiloideo. 12) Solco del seno petroso inferiore. 13) Meato acustico interno. 14) Fossa subarcuata. 15) Apice della rocca petrosa. 16) Parte petrosa del temporale. 17) Margine sfenoidale. 18) Solco arterioso. *Al centro*, visto dall'esterno. 1) Margine parietale. 2) Porzione squamosa del temporale (faccia temporale). 3) Margine sfenoidale. 4) Processo zigomatico. 5) Tubercolo articolare. 6) Fossa mandibolare. 7) Fessura petrotimpanica. 8) Vagina del processo stiloideo. 9) Processo stiloideo. 10) Meato acustico esterno. 11) Porzione timpanica del temporale. 12) Processo mastoideo. 13) Parte mastoidea. 14) Incisura mastoidea. 15) Fessura timpanomastoidea. 16) Margine occipitale. 17) Forame mastoideo. 18) Spina del meato acustico esterno. 19) Incisura parietale. 20) Linea temporale inferiore. 21) Solco dell'arteria temporale media. *In basso*, visto dalla sua base. 1) Margine sfenoidale. 2) Vagina del processo stiloideo. 3) Canale muscolo-tubarico. 4) Canale carotico (apertura interna). 5) Apice della rocca petrosa. 6) Canale carotico (apertura inferiore). 7) Canaliculo carotico-timpanico. 8) Fossetta petrosa. 9) Apertura esterna del canale cocleare. 10) Processo intragiugulare. 11) Solco del canaliculo mastoideo. 12) Fossa giugulare. 13) Incisura giugulare. 14) Forame stilomastoideo. 15) Margine occipitale. 16) Forame mastoideo. 17) Solco dell'arteria occipitale. 18) Incisura mastoidea. 19) Processo mastoideo. 20) Processo stiloideo. 21) Meato acustico esterno. 22) Parte timpanica del meato acustico esterno. 23) Fessura petrotimpanica. 24) Fossa mandibolare. 25) Tubercolo articolare. 26) Processo zigomatico. (*Da Sobotta, modificata*).

base è attraversata in senso anteroposteriore da un canale, detto canale vidiano. Ciascuna di esse risulta inferiormente di 2 lamine ossee: ala esterna (o lamina laterale) e ala interna (o lamina mediale). Tali apofisi collegano lo sfenoide al palatino e al mascellare superiore; partecipano alla formazione delle fosse nasali di cui limitano in parte l'orifizio posteriore o faringeo; contraggono intimi rapporti con la muscolatura propria del palato molle, della faringe e con la porzione fibrocartilaginea della tuba uditiva; prestano infine attacco ai due muscoli: pterigoideo esterno e pterigoideo interno.

Fra le varietà dello sfenoide, ricordiamo che talora esiste un canale che, dal fondo della sella turcica, si porta alla superficie inferiore del corpo: è il canale craniofaringeo.

Temporale

È l'osso che accoglie l'organo dell'udito. Nel feto di 7 e 8 mesi consta di 3 distinte porzioni: squamosa, petrosa e timpanica; più tardi questi tre pezzi si saldano e, dalla parte esterna della rocca fetale, deriva l'apofisi mastoidea.

La *squama* è rappresentata da una lamina piuttosto sottile. La sua faccia interna, concava, corrisponde al cervello e presenta numerosi solchi per l'arteria meningea media. La sua faccia esterna, convessa e liscia, fa parte della regione temporale. Presenta una robusta apofisi, *apofisi zigomatica*, diretta verso l'avanti, il cui apice si articola con l'osso malare; una fossetta, *superficie glenoidea*, per mezzo della quale si articola con la mandibola; al davanti di detta fossetta, una fessura trasversale: la *scissura di Glaser*.

La sua circonferenza è articolata in avanti con la grande ala dello sfenoide e in alto col parietale; è saldata inferiormente con la mastoide e con la rocca petrosa.

La *porzione mastoidea*, nel cui spessore sono scavate numerose cavità (*cellule mastoidee*) comunicanti con la cassa del timpano, termina inferiormente con una sa-

Digitized by Google

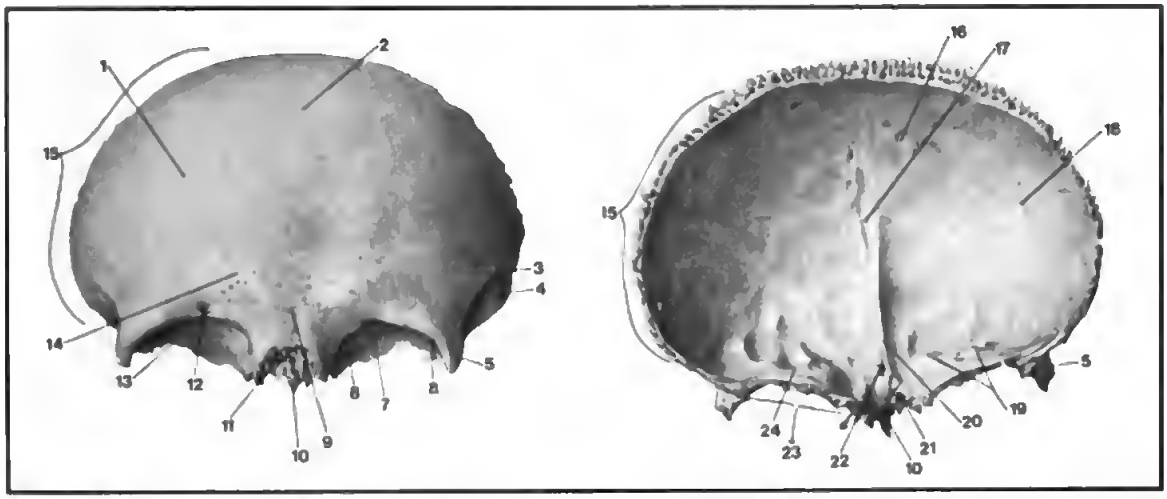


Fig. 4. Osso frontale, *a sinistra* visto dal davanti, *a destra* dal dietro. 1) Protuberanza frontale. 2) Squama dell'osso frontale (superficie esterna). 3) Linea temporale inferiore. 4) Faccia temporale. 5) Processo zigomatico. 6) Margine sopraorbitario. 7) Parte orbitaria dell'osso frontale. 8) Incisura frontale. 9) Glabella. 10) Spina nasale. 11) Parte nasale dell'osso frontale. 12) Forame sopraorbitario. 13) Parte orbitaria dell'osso frontale. 14) Arco sopraciliare. 15) Margine parietale. 16) Fossetta granulare. 17) Solco del seno sagittale superiore. 18) Faccia interna della squama del frontale. 19) Rilievi cerebrali. 20) Cresta frontale. 21) Apertura del seno frontale. 22) Forame cieco. 23) Margine sfenoidale. 24) Faccia interna della parte orbitaria. (*Da Sobotta, modificata*).

lienza denominata *apofisi mastoide*. La sua faccia esterna è rugosa per l'inserzione di muscoli e presenta il solco digastrico e quello dell'arteria occipitale; la sua faccia interna concava corrisponde al cervelletto e presenta il *solco sigmoideo* che accoglie la porzione discendente del seno venoso laterale. Il suo contorno è in parte fuso con la squama e con la rocca, in parte articolato col parietale e con l'occipitale.

La *porzione petrosa* o *rocca petrosa* o *piramide* del temporale ha la forma di una piramide quadrangolare ed è orientata in avanti e medialmente; si incunea da ciascun lato tra sfenoide e occipitale, partecipando così alla formazione dei fori laceri: anteriore e posteriore. In essa si trovano importanti cavità e condotti: 1) la cassa del timpano o cavità dell'orecchio medio, che accoglie la catena degli ossicini e comunica posteriormente con le cavità mastoidee, e in avanti, per mezzo della tuba uditiva, con il rinofaringe; la parete laterale è formata in gran parte dalla membrana del timpano, mentre in quella mediale due *finestre*, ovale e rotonda, la mettono in rapporto con la cavità dell'orecchio interno, o labirinto osseo; 2) la porzione ossea della tuba uditiva o di Eustachio e il condotto del muscolo del martello; 3) il labirinto osseo, che accoglie le varie parti dell'orecchio interno o labirinto membranoso; 4) il meato acustico interno, col relativo foro situato in corrispondenza della faccia posterosuperiore della rocca; 5) il meato acustico esterno, col relativo foro situato in corrispondenza della base, rivolta verso l'esterno, della rocca; 6) il canale nel quale decorre il nervo facciale o acquedotto di Falloppio: canale che ha inizio nel fondo del condotto acustico interno e termina nella faccia posteroinferiore della rocca, in corrispondenza del foro stilomastoideo; 7) il canale carotideo, che ha inizio in corrispondenza della faccia posteroinferiore della rocca e si apre nell'interno della cavità cranica, in corrispondenza dell'apice tronco della rocca stessa. Ricordiamo, infine, che, in corrispondenza della faccia posteroinferiore, si trovano: l'apofisi stiloide, la fossa giugulare e la fossula petrosa da cui parte il canalicolo di Jacobson per il nervo omonimo.

Parietale

È un osso pari, di forma quadrilatera, che si articola inferiormente con il temporale, anteriormente col frontale, posteriormente con l'occipitale e superiormente col parietale del lato opposto. Presenta una faccia intracranica concava, percorsa da un sistema di solchi vascolari, ramificati; una faccia esterna con la quale concorre alla formazione della fossa temporale.

In vicinanza del margine superiore, la *faccia interna* presenta un numero vario di fossette, più accentuate nei vecchi, destinate ad accogliere particolari formazioni meningee dette granulazioni del Pacchioni (v. MENINGI).

Frontale

È un osso impari e mediano, il quale risulta di una porzione frontale e di una orbitonasale, in ciascuna delle quali bisogna distinguere una superficie esterna ed una endocranica.

La *porzione frontale*, con la sua faccia esterna convessa in avanti, corrisponde alla fronte e in parte alle regioni temporali; con la sua faccia interna, concava verso l'indietro, corrisponde ai lobi frontali del cervello.

La *porzione orbitonasale* è rappresentata da 2 lamine, destra e sinistra, a convessità superiore, separate da un'incisura destinata all'articolazione con l'etmoide e da rugosità per l'articolazione con le ossa proprie del naso. Dette lamine con la loro faccia esocranica formano la volta delle cavità orbitarie; con la loro faccia endocranica, gran parte del pavimento della fossa cranica anteriore.

Il frontale si articola: per mezzo dell'apofisi orbitale esterna, con l'osso zigomatico; per mezzo dell'apofisi orbitale interna, con il lacrimale e con l'apofisi montante del mascellare superiore; col suo margine superiore, con i parietali; con quello posteriore, con lo sfenoide.

In prossimità del suo margine nasale è scavato da due cavità, dette *seni frontali*, comunicanti con le fosse nasali.

L'osso frontale si sviluppa da 4 centri di ossificazione pari che sono i centri principali e i centri accessori.

Il frontale risulta, alla nascita, di due metà separate

Digitized by Google

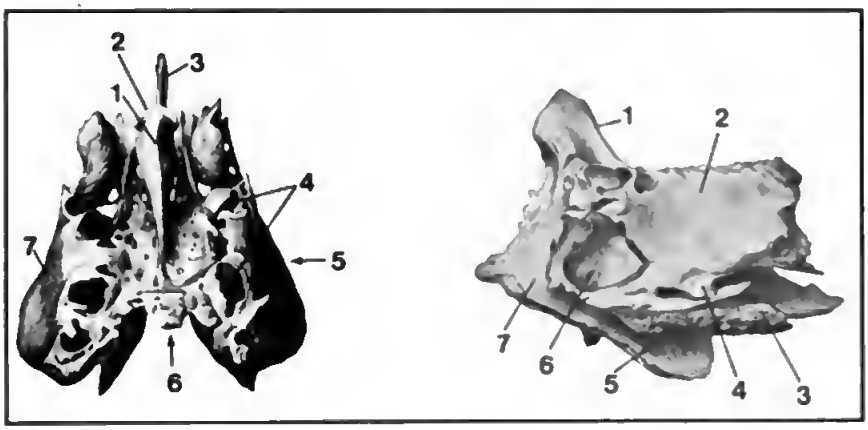


Fig. 5. Etmoide. *A sinistra*, visto dall'alto. 1) Apofisi *crista galli* (lamina cribrosa). 2) Ala dell'apofisi *crista galli*. 3) Lamina perpendicolare dell'etmoide. 4) Cellule etmoidali. 5) Labirinto del seno etmoidale. 6) Lamina cribrosa. 7) Lamina orbitaria. *A destra*, visto di lato. 1) Apofisi *crista galli*. 2) Lamina orbitaria dell'etmoide. 3) Cornetto nasale medio. 4) Processo uncinato. 5) Lamina perpendicolare dell'etmoide. 6) Seno etmoidale. 7) Lamina perpendicolare dell'etmoide. (*Da Sobotta, modificata*).

Fig. 6. Sezione mediosagittale del c. con il setto osseo del naso, senza la mandibola, metà destra. 1) Parte squamosa del temporale. 2) Sutura squamosa. 3) Apice della rocca petrosa. 4) Eminenza arcuata. 5) Sutura lambdoidea. 6) Solco del seno petroso superiore. 7) Tavolato occipitale. 8) Protuberanza occipitale esterna. 9) Solco del seno trasverso. 10) Solco del seno sigmoideo. 11) Forame mastoideo. 12) Processo intragiugulare. 13) Forame e meato acustico interno. 14) Canale dell'ipoglosso. 15) Processo stiloideo. 16) Fossa pterigoidea e lamine laterale e mediale del processo pterigoideo. 17) Uncino pterigoideo. 18) Incisura pterigoidea. 19) Alveolo dentale del I incisivo superiore sinistro. 20) Forame incisivo. 21) Apertura nasale del canale incisivo. 22) Cresta nasale. 23) Setto nasale osseo: a) vomere, b) lamina perpendicolare dell'etmoide. 24) Osso nasale. 25) Seno sfenoidale. 26) Seno frontale. 27) Forame cieco. 28) Apofisi *crista galli*. 29) Lamina cribrosa. 30) Parte orbitaria del frontale: a) impressioni digitate, b) fossette cerebrali. 31) Clivo e porzione posteriore della sella turcica. 32) Sutura coronale. 33) Emissario parietale. 34) Solchi arteriosi. (*Da Sobotta, modificata*).

Digitized by Google

da una sutura mediana, detta sutura metopica, che, gradatamente, si oblitera.

Etmoide

È un osso impari e mediano che risulta costituito: da una lamina orizzontale, da una lamina verticale e mediana e da 2 masse laterali. Si articola in alto col frontale; posteriormente con lo sfenoide; all'indietro e in basso con le ossa palatine; all'esterno con le ossa mascellari e con l'osso lacrimale; infine, per mezzo della lamina verticale mediana, col vomere.

La *lamina orizzontale* presenta da ciascun lato della linea mediana numerosi forellini (*lamina cribrosa*) che danno passaggio ai filuzzi dei nervi olfattivi; con la sua faccia superiore corrisponde alla base del c. e alla incisura etmoidale del frontale; con la sua faccia inferiore forma la volta delle fosse nasali. La lamina cribrosa incrocia la *lamina verticale* dividendola in 2 parti disuguali: una superiore più piccola, endocranica, detta apofisi *crista galli*; una inferiore più estesa che, col vomere, forma il setto nasale osseo.

Le *due masse laterali* sono sospese, da ciascun lato della linea mediana, alla faccia inferiore della lamina orizzontale; sono costituite da un gran numero di piccole cavità chiamate cellule etmoidali, comunicanti con le fosse nasali. Ciascuna massa laterale, con la sua faccia laterale (*lamina papiracea*) concorre alla formazione della parete interna della cavità orbitaria; con la faccia mediale, invece, partecipa alla costituzione delle pareti laterali delle fosse nasali. Dalla parete mediale si distaccano 2 laminette denominate: cornetto superiore e cornetto medio.

Ossa wormione

Sono piccole ossa soprannumerarie che si trovano fra le ossa del c. Sono distinte in: suturali, se disposte in corrispondenza delle suture, e fontanellari se, invece, si trovano a livello delle fontanelle.

Cranio in generale

Considerato nel suo insieme il c. propriamente detto ha la forma di un ovoide il cui asse maggiore è disposto sagittalmente. Possiamo dividerlo in 2 regioni, volta e base, mediante un piano trasversale passante: in avanti, per la bozza frontale media: indietro, per la protuberanza occipitale esterna; sui lati, per le linee temporali superiori.

Configurazione interna della volta e della base

La *volta* è costituita, nella parte anteriore, dal frontale; nella media dai due parietali e nella posteriore dalla parte più elevata della squama dell'occipitale. Esaminata dalla sua faccia interna presenta: sulla linea mediana la cresta frontale per la falce cerebrale e il solco per il seno longitudinale superiore; da ciascun lato le 3 fosse: frontale, parietale, cerebrale dell'occipitale, separate dalla sutura frontoparietale e dalla sutura parietoccipitale.

La *base cranica*, esaminata dalla sua faccia interna, appare inclinata dall'avanti all'indietro e dall'alto al basso. In essa distinguiamo 3 zone o fosse: anteriore, media e posteriore. La *fossa cranica anteriore* è limitata posteriormente dal margine posteriore delle piccole ali dello sfenoide. Partecipano alla sua costituzione la porzione orbitonasale del frontale, la lamina cribrosa dell'etmoide e la piccola ala dello sfenoide.

La *fossa cranica media* o *sfenatemporale* è limitata anteriormente dal margine posteriore delle piccole ali dello sfenoide, posteriormente dal margine superiore delle rocche petrose del temporale. Partecipano alla sua costituzione lo sfenoide, col suo corpo e con le grandi ali, e il temporale.

La *fossa cranica posteriore* si estende posteriormente al margine superiore delle 2 rocche petrose. È costituita dalla faccia posterosuperiore delle rocche petrose e dalle fosse cerebellari dell'occipitale.

La base del c. presenta numerosi fori e fessure per il passaggio di vasi e di nervi. Procedendo dall'avanti all'indietro, da ciascun lato notiamo:

1) i fori etmoidali della lamina cribrosa dell'etmoide, per il passaggio dei filuzzi del nervo olfattivo;

2) il foro etmoidale anteriore od orifizio interno del condotto orbitario anteriore, nel quale decorrono il nervo nasale interno e l'arteria che lo accompagna;

3) il foro etmoidale posteriore od orifizio interno del condotto orbitario posteriore, per il quale passano l'arteria etmoidale posteriore e il nervo di Luschka;

4) il foro ottico, per il quale passano il nervo ottico e l'arteria oftalmica;

5) la fessura sfenosfenoidale od orbitaria superiore, attraverso cui passano i 3 nervi motori del globo oculare (nervi oculomotore comune, patetico e abducente); i 3 rami della 1ª branca del trigemino (nervo nasociliare, nervo lacrimale e nervo frontale); la vena oftalmica inferiore, qualche piccolo ramo dell'arteria meningea media;

6) il foro grande rotondo per la 2ª branca del trigemino o nervo mascellare superiore;

7) il foro ovale per il passaggio della 3ª branca del trigemino o nervo mandibolare e dell'arteria piccola meningea;

8) il foro piccolo rotondo per il passaggio dell'arteria meningea media e del nervo spinoso;

9) il canale innominato di Arnold (incostante), attraversato dai nervi petrosi, grande e profondo, fusi in un unico ramo;

10) il foro di Vesalio (incostante), per una vena emissaria;

11) lo *hiatus* di Falloppio ed i suoi orifizi accessori, per i nervi petrosi;

12) il foro lacero anteriore, chiuso, allo stato fresco, da una lamina fibrocartilaginea attraversata dal nervo vidiano;

13) l'orifizio interno del canale carotideo, per il passaggio dell'arteria carotide interna;

14) il grande foro occipitale, per il quale passano il bulbo con i suoi involucri, le arterie vertebrali e le spinali, il nervo accessorio spinale (XI paio);

15) il foro acustico interno cui segue il condotto uditivo interno e attraverso cui passano il nervo acustico, il nervo facciale con l'intermediario di Wrisberg ed i vasi uditivi interni;

16) l'acquedotto del vestibolo attraversato dal sacco endolinfatico e da una piccola arteria;

17) il foro condiloideo anteriore per il nervo grande ipoglosso (XII paio);

18) il foro condiloideo posteriore, attraversato da una vena anastomotica;

19) il foro mastoideo, attraversato da una vena tributaria del seno laterale;

20) il foro lacero posteriore o giugulare per il passaggio della vena giugulare interna e di 3 nervi: glossofaringeo, vago, accessorio.

Configurazione esterna

All'esterno, il c. presenta la regione della volta, la regione temporale e quella della base.

La *regione della volta* si estende in senso anteroposteriore dalla bozza frontale media alla protuberanza occipitale esterna e, in senso trasversale, da una linea temporale superiore all'altra.

La *regione temporale*, da ciascun lato del c., è circoscritta superiormente dalla linea temporale superiore, che va dalla apofisi orbitale esterna all'*asterion*; inferiormente comunica con la fossa zigomatica per mezzo di un orifizio ovalare circoscritto medialmente dalla cresta sfenotemporale ed esternamente dall'arcata zigomatica.

Digitized by Google

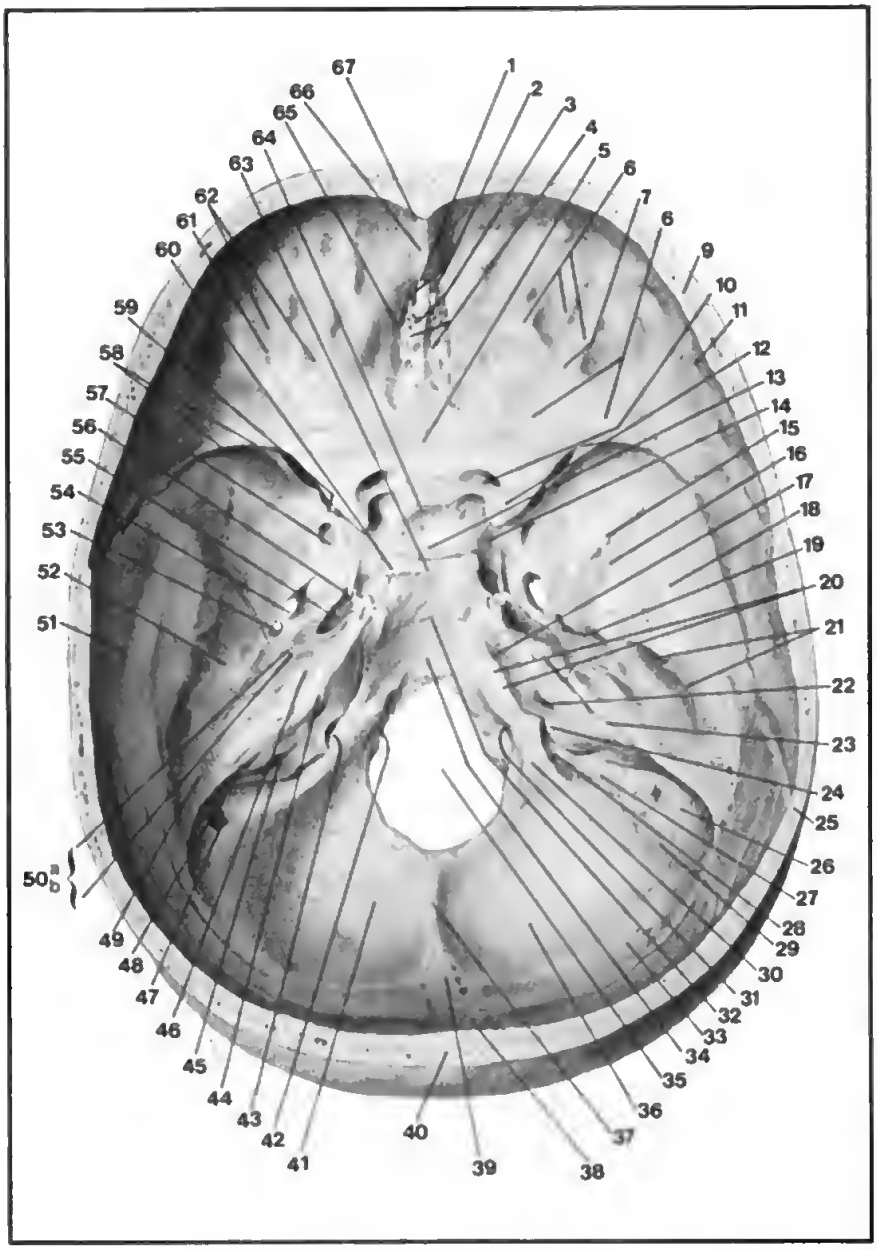


Fig. 7. Interno della base del c. 1) Forame cieco. 2) Ala dell'apofisi *crista galli*. 3) Apofisi *crista galli*. 4) Lamina cribrosa dell'etmoide. 5) Osso sfenoide. 6) Incisure cerebrali. 7) Fossa cranica anteriore. 8) Sutura sfeno-frontale. 9) Osso frontale (squama del frontale). 10) Canale ottico. 11) Solco arterioso. 12) Processo clinoideo anteriore. 13) Fossa ipofisaria. 14) Solco carotico. 15) Sutura sfeno-squamosa. 16) Solco arterioso. 17) Fessura petro-occipitale. 18) Fossa cranica media. 19) Fessura sfenopetrosa. 20) Solco del seno petroso inferiore. 21) Fessura petrosquamosa. 22) Forame acustico interno. 23) Margine superiore della rocca petrosa. 24) Forame giugulare. 25) Osso parietale. 26) Solco del seno sigmoideo. 27) Processo giugulare dell'occipitale. 28) Canale condiloideo. 29) Sutura occipitomastoidea. 30) Tubercolo giugulare. 31) Canale dell'ipoglosso. 32) Sincondrosi sfenoccipitale. 33) Solco del seno trasverso. 34) Clivo, parte basilare dell'occipitale. 35) Grande forame occipitale. 36) Fossa cranica posteriore. 37) Cresta occipitale interna. 38) Solco del seno sagittale superiore. 39) Protuberanza occipitale interna. 40) Osso occipitale. 41) Fossa cranica posteriore. 42) Canale dell'ipoglosso. 43) Forame giugulare. 44) Margine superiore della rocca petrosa. 45) Fossa subarcuata. 46) Faccia anteriore della rocca petrosa. 47) Forame mastoideo. 48) Solco del seno petroso superiore. 49) Osso temporale (parte petrosa). 50) Solco del nervo petroso: a) piccolo, b) grande. 51) Osso temporale (parte squamosa). 52) Fossa cranica media. 53) Forame spinoso. 54) Forame ovale. 55) Forame lacero. 56) Lingula sfenoidale. 57) Forame rotondo. 58) Piccola ala dello sfenoide. 59) Fessura orbitaria superiore. 60) Processo clinoideo posteriore. 61) Fossa cranica anteriore. 62) Impressioni digitate. 63) Dorso della sella turcica. 64) Tubercolo della sella turcica. 65) Sutura fronto-etmoidale. 66) Solco del seno sagittale superiore. 67) Cresta frontale. (*Da Sobotta, modificata*).

La *regione della base* viene solitamente suddivisa da due linee trasverse (la zigomatica e la mastoidea) in 3 zone: l'anteriore, la media e la posteriore.

L'anteriore, posta al davanti della linea bizigomatica, corrisponde al massiccio facciale e perciò è anche denominata facciale. La media, compresa fra le due linee sopraindicate, è denominata anche giugulare; la zona posteriore od occipitale è situata posteriormente alla linea bimastoidea.

Sulla faccia esocranica della base del c. si notano principalmente i seguenti orifizi: alla base di ciascuna apofisi pterigoidea, il canale vidiano attraversato dal nervo omonimo; il canale pterigopalatino; l'apertura esterna del canale muscolotubarico; l'orifizio esterno del canale carotideo ed il foro giugulare e, fra quello e questo, l'apertura inferiore del canalicolo timpanico attraverso il quale passa il nervo di Jacobson, ramo del nervo glossofaringeo; fra apofisi mastoide e processo stiloideo del temporale si trova il foro stilomastoideo attraverso il quale fuoriesce il nervo facciale e passano i vasi stilomastoidei.

Suture

Nel c. dell'adulto le ossa della volta si uniscono fra loro secondo linee, più o meno accidentate, chiamate *suture*. Queste sono: la *sutura sagittale*, fra i due parietali; la *sutura metopica* (incostante), fra le due metà del frontale; la *sutura coronale* tra il frontale e i due parietali; la *sutura lambdoidea*, a forma di lambda, fra la squama dell'occipitale e il margine posteriore dei due parietali.

Digitized by Google

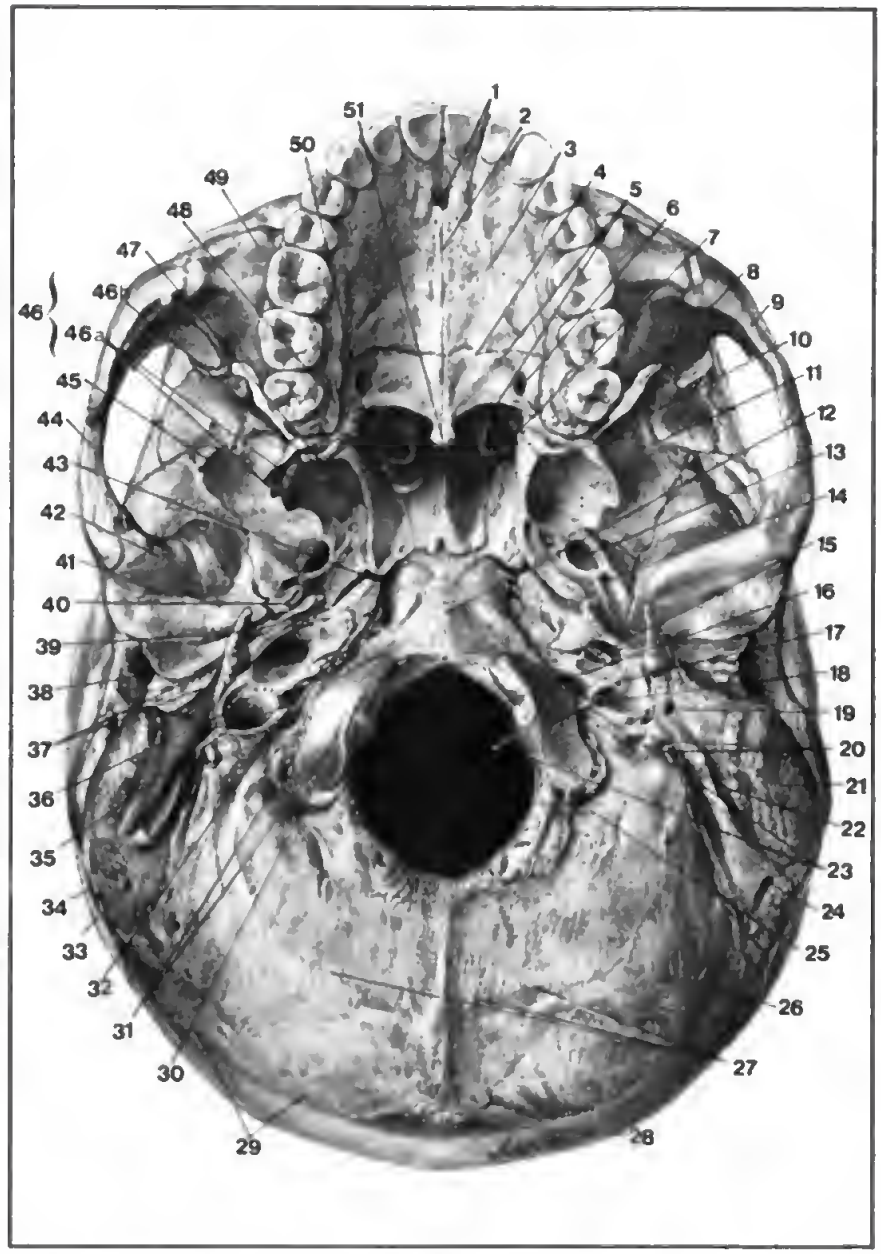


Fig. 8. Base del c., senza la mandibola, vista dall'esterno; sono state introdotti due specilli, uno nel canale carotico sinistro (15) e l'altro nel canale dell'ipoglosso sinistro (23). 1) Forame incisivo e sutura incisiva. 2) Sutura palatina mediana. 3) Processo palatino del mascellare. 4) Sutura palatina trasversa. 5) Lamina orizzontale del palatino. 6) Forame palatino maggiore. 7) Vomere. 8) Fessura orbitaria inferiore. 9) Arcata zigomatica. 10) Processo pterigoideo dello sfenoide. 11) Cresta infratemporale. 12) Tubercolo faringeo. 13) Forame ovale. 14) Forame spinoso. 15) Canale carotico (specillo). 16) Grande forame occipitale. 17) Canalicolo mastoideo. 18) Fossa giugulare. 19) Forame stilomastoideo. 20) Sutura occipitomastoidea. 21) Processo mastoideo. 22) Incisura mastoidea. 23) Canale dell'ipoglosso (specillo). 24) Forame mastoideo. 25) Canale condiloideo. 26) Sutura lambdoidea. 27) Linea nucale inferiore. 28) Protuberanza occipitale esterna. 29) Linea nucale superiore. 30) Canale condiloideo. 31) Condilo dell'occipitale. 32) Fossetta petrosa. 33) Forame mastoideo. 34) Osso parietale. 35) Forame giugulare. 36) Fossa giugulare. 37) Guaine del processo stiloideo. 38) Meato acustico esterno. 39) Processo stiloideo. 40) Spina dello sfenoide. 41) Fossa mandibolare. 42) Tubercolo articolare. 43) Forame lacero. 44) Processo zigomatico. 45) Grande ala dello sfenoide (cresta infratemporale). 46) Processi pterigoidei: a) lamina laterale, b) lamina mediale. 47) Uncino pterigoideo. 48) Processo piramidale del palatino. 49) Processo zigomatico del mascellare. 50) Coane. 51) Spina nasale posteriore. (*Da Sobotta, modificata*).

In corrispondenza di ciascuna regione laterale del c., procedendo dall'avanti verso l'indietro, si trovano: la sutura a forma di H, *pterion*, tra frontale, parietale, grande ala dello sfenoide e squama del temporale; la *sutura temporoparietale* o *squamosa*; la *sutura parietomastoidea*; la *sutura occipitomastoidea*. Le suture sono le linee di saldatura esistenti tra i diversi segmenti scheletrici del c.

Fontanelle

Nel c. del neonato e del bambino nei primi anni di vita, fra alcune ossa del c., in determinati punti, si riscontrano spazi membranosi (*fontanelle*) non ancora ossificati. Questi, sulla linea mediana, sono: la fontanella anteriore, grande o bregmatica, situata nel punto di unione del frontale con i due parietali (punto chiamato, infatti, *bregma* dai craniologi); la fontanella posteriore, piccola o lambdoidea, situata al punto di unione dei due parietali con l'occipitale (*lambda* dei craniologi). In corrispondenza di ciascuna regione laterale del c., si trovano: la fontanella laterale anteriore, situata nel punto di convergenza delle 4 ossa che formano la regione temporale (*pterion* dei craniologi); la fontanella laterale posteriore posta fra il parietale, l'occipitale e la porzione mastoidea del temporale (*asterion* dei craniologi). Possono, oltre a quelle sopraindicate, esistere altre fontanelle soprannumerarie.

Le fontanelle rappresentano le zone che per ultime vengono interessate dal processo di ossificazione.

Digitized by Google

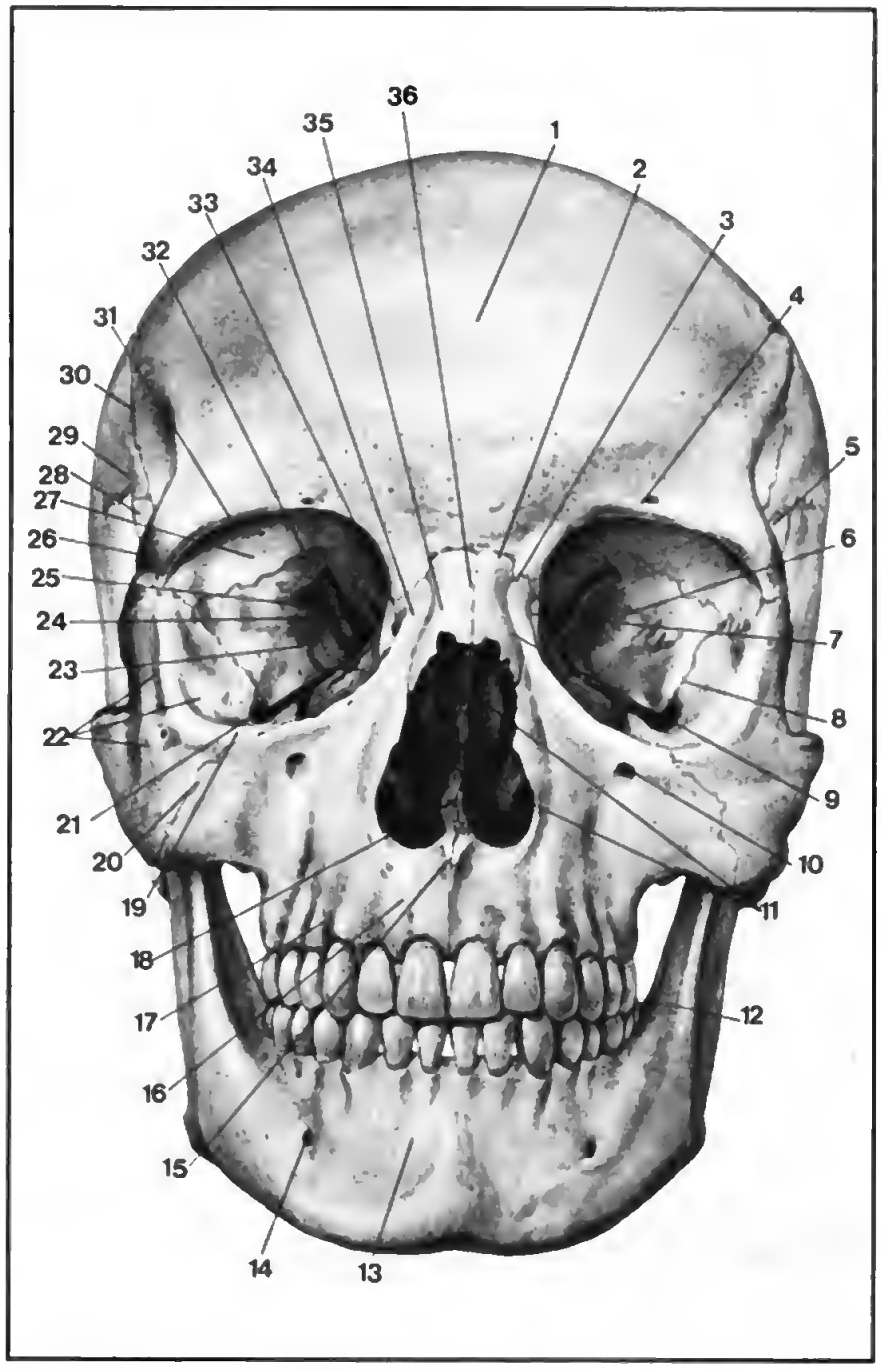


Fig. 9. C. visto dal davanti. 1) Osso frontale (squama del frontale). 2) Sutura frontonasale. 3) Sutura frontomascellare. 4) Forame sopraorbitario. 5) Sutura sfenoparietale. 6) Faccia orbitaria della grande ala dello sfenoide. 7) Osso lacrimale. 8) Sutura sfenozigomatica. 9) Sutura nasomascellare. 10) Forame infraorbitario. 11) Cornetti nasali medio e inferiore. 12) Branca montante della mandibola. 13) Corpo della mandibola. 14) Forame mentoniero. 15) Spina nasale anteriore. 16) Osso mascellare. 17) Processo alveolare (dell'osso mascellare). 18) Setto nasale osseo (vomere). 19) Margine infraorbitario. 20) Sutura zigomaticomascellare. 21) Fessura orbitaria inferiore. 22) Osso zigomatico. 23) Grande ala dello sfenoide. 24) Piccola ala dello sfenoide. 25) Fessura orbitaria superiore. 26) Processo zigomatico dell'osso frontale. 27) Faccia orbitaria dell'osso frontale. 28) Grande ala dello sfenoide (faccia temporale). 29) Osso parietale (angolo sfenoidale). 30) Sutura coronale. 31) Margine sopraorbitario. 32) Sutura sfenofrontale. 33) Sutura frontolacrimale. 34) Processo frontale del mascellare. 35) Osso nasale. 36) Sutura internasale. (*Da Sobotta, modificata*).

Linee di frattura

Per poter comprendere il decorso delle linee di frattura del c., è necessario tener presente quali sono le parti più resistenti e quali le più deboli del c. stesso.

Schem ticamente si può dire che le zone più resistenti sono quelle più prossime al piano sagittale mediano e ai piani passanti fra le rocche petrose e per le fessure orbitarie superiori. Più esattamente si distinguono: 2 raggi ossei principali impari e mediani, il pezzo basilare e quello sincipitale della volta, connessi anteriormente dal pilastro frontoetmoidale e posteriormente da quello occipitale; su questi convergono da ciascun lato altri 2 raggi o pilastri: il frontosfenoidale e quello petromastoideo.

Le parti più deboli corrispondono, invece, alle regioni interposte fra detti pilastri e sono, perciò, denominate interpilastri. Queste sono, da ciascun lato: l'anteriore frontosfenoidale che, essenzialmente, comprende la volta orbitaria e la bozza frontale; la media o interpilastro

Digitized by Google

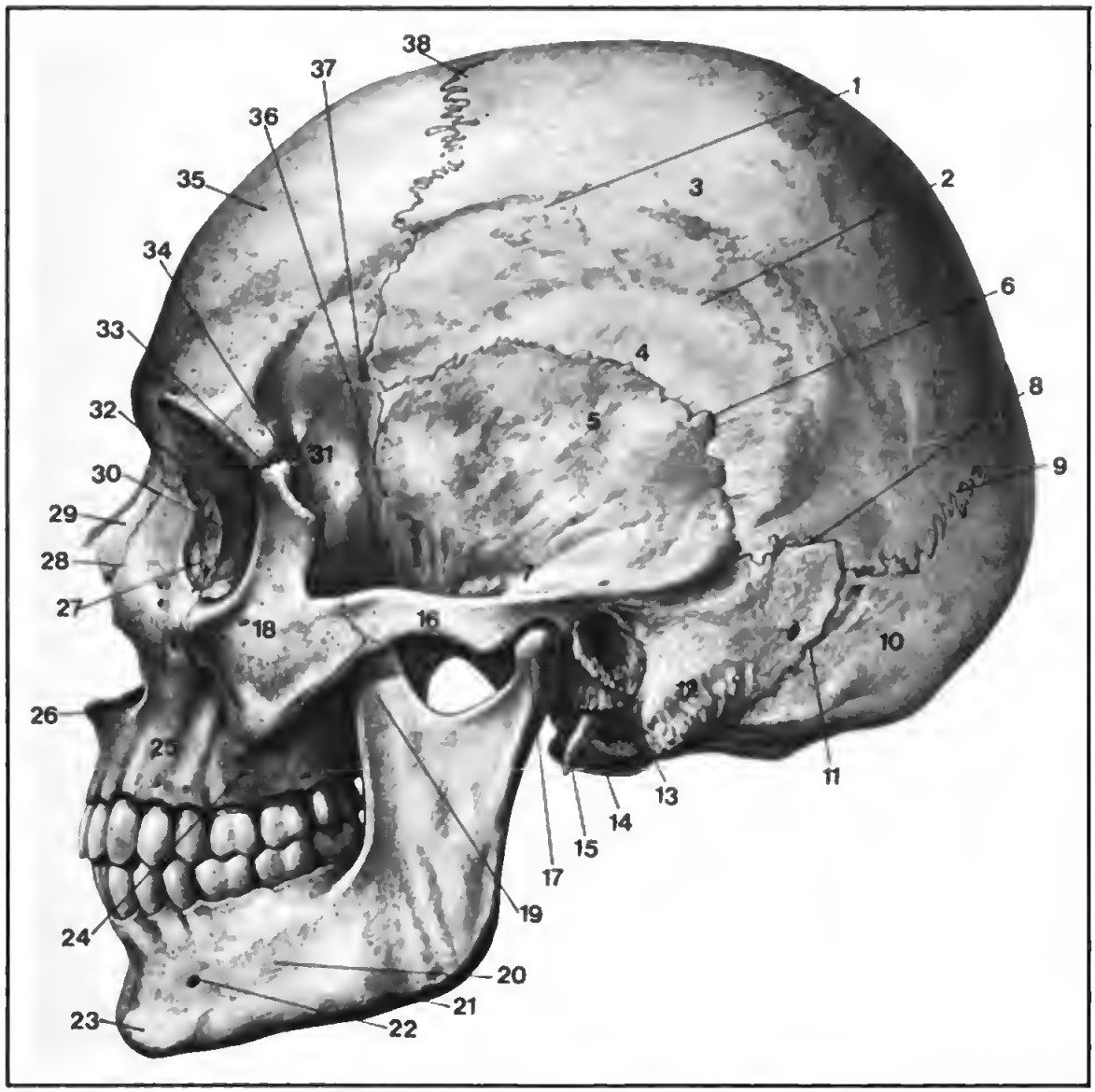


Fig. 10. C. visto dal lato sinistro. 1) Linea temporale superiore. 2) Linea temporale inferiore. 3) Osso parietale. 4) Piano temporale. 5) Osso temporale (parte squamosa). 6) Sutura squamosa. 7) Fossa temporale. 8) Sutura parietomastoidea. 9) Sutura lambdoidea. 10) Squama dell'occipitale. 11) Sutura occipitomastoidea. 12) Processo mastoideo. 13) Forame acustico esterno. 14) Condilo dell'occipitale. 15) Processo stiloideo. 16) Arco zigomatico. 17) Processo condiloideo della mandibola. 18) Osso zigomatico. 19) Processo coronoideo della mandibola. 20) Corpo della mandibola. 21) Base della mandibola. 22) Forame mentoniero. 23) Protuberanza mentoniera. 24) Sutura temporozigomatica. 25) Osso mascellare. 26) Spina nasale anteriore. 27) Sutura lacrimomascellare. 28) Sutura nasomascellare. 29) Osso nasale. 30) Osso lacrimale. 31) Grande ala dello sfenoide. 32) Lamina orbitaria dell'osso etmoidale. 33) Sutura frontozigomatica. 34) Sutura sfenozigomatica. 35) Osso frontale (squama del frontale). 36) Sutura sfenosquamosa. 37) Sutura sfenofrontale. 38) Sutura coronale. (*Da Sobotta, modificata*).

sfenopetroso, che comprende la fossa temporale, parte della squama del temporale e del parietale; la posteriore, interpilastro occipitopetroso, che corrisponde alle fosse cerebellari e cerebrali ed a parte del parietale e della squama dell'occipitale. Alcune fratture si estendono da un interpilastro all'altro, seguendo linee ben definite che corrispondono ai punti meno resistenti dei pilastri di rinforzo.

Le linee di frattura sono evidenziabili attraverso un esame radiografico.

Pericranio o periostio cranico

È rappresentato da una lamina fortemente aderente in corrispondenza delle suture e dei fori parietali e facilmente scollabile in tutte le altre parti della superficie cranica. Ciò spiega la facilità con la quale si formano, specie nel neonato subito dopo il parto, gli ematomi sottoperiostei.

Il pericranio è poco vascolarizzato e partecipa scarsamente ai processi osteogenetici della volta cranica.

Digitized by Google

Regioni comuni al cranio e alla faccia

Le ossa del c. propriamente detto e quelle della faccia, nel loro insieme, delimitano importanti cavità.

1. *Cavità orbitarie.* – In numero di 2, destra e sinistra, contengono i globi oculari e parte dei loro annessi. Ciascuna cavità ha la forma di una piramide quadrangolare la cui base corrisponde all'apertura facciale dell'orbita, e l'apice alla parte più interna della fessura orbitaria superiore. La porzione orbitaria del frontale e la piccola ala dello sfenoide ne formano la parete superiore; il mascellare superiore, il malare e la porzione orbitaria dell'osso palatino, la parete inferiore, che è percorsa dal solco infraorbitario, continuantesi in avanti nell'omonimo canale; la grande ala dello sfenoide, il malare ed il frontale, la parete laterale; l'apofisi montante del mascellare superiore, l'osso lacrimale, la lamina papiracea dell'etmoide e il corpo dello sfenoide ne formano, infine, la parete mediale. In quest'ultima si nota la doccia lacrimonasale che si continua inferiormente nel canale omonimo (v. anche: ORBITA).

2. *Fosse nasali.* – In numero di 2, destra e sinistra, sono fra loro separate da un setto mediano verticale. In ciascuna fossa distinguiamo 4 pareti e 2 aperture: una anteriore ed una posteriore.

Da ciascun lato, le ossa nasali, la lamina cribrosa dell'etmoide e il corpo dello sfenoide ne formano la volta; il processo palatino del mascellare superiore, la lamina orizzontale dell'osso palatino, il pavimento; la superficie interna del corpo dell'etmoide con i cornetti superiori e medio, il mascellare superiore, la porzione verticale dell'osso palatino e il cornetto inferiore ne formano la parete laterale; infine la lamina verticale dell'etmoide e il vomere, la parete mediale. I tre cornetti, sporgendo dalla parete laterale, delimitano tre spazi o *meati*: *superiore*, *medio* e *inferiore*. Nel primo sboccano le celle etmoidali posteriori, nel secondo le celle etmoidali anteriori, il seno mascellare e quello frontale, nel meato inferiore si apre il canale nasolacrimale. L'angolo, ad apertura anteriore, delimitato da queste due ossa, è colmato, allo stato fresco, dalla cartilagine del setto. L'apertura anteriore, comune nello scheletro alle due fosse nasali, denominata apertura piriforme, è delimitata dai due mascellari e dalle ossa proprie del naso.

L'apertura posteriore o coana, per ciascuna fossa, è delimitata in alto dal corpo dello sfenoide; in basso dal palatino; lateralmente dall'ala interna dell'apofisi pterigoidea e medialmente dal vomere (v. anche: NASO E SENI PARANASALI).

3. *Fossa zigomatica.* – È delimitata da ciascun lato: all'esterno dal malare e dal ramo verticale della mandibola; in avanti dalla tuberosità del mascellare superiore, all'interno dal processo pterigoideo. Anteriormente a quest'ultimo trovasi una fessura che immette in un angusto spazio denominato fossa pterigopalatina.

La fossa zigomatica comunica in alto con la fossa temporale e, per mezzo della fessura orbitaria inferiore, con la cavità orbitale.

Principali misure del cranio

La craniometria comprende lo studio dei diametri, delle curve, degli angoli, della capacità e degli indici del c., misure tutte che devono essere prese seguendo precise norme e con speciali strumenti quali, ad es., il compasso scorrevole, quello di spessore, il nastro metrico, goniometri, etc. Alcune di dette misurazioni possono essere effettuate, con particolari tecniche, anche sul vivente; in tal caso si parla di cefalometria. Prima di effettuare le misurazioni è necessario identificare i punti di repere (punti craniometrici e le linee di saldatura esistenti tra i diversi segmenti scheletrici del c.). Per una trattazione dettagliata di questi argomenti v. ANTROPOMETRIA.

Qui si accennerà rapidamente alla *capacità cranica* e agli *angoli craniometrici*.

Capacità cranica. – Riempiendo il c., seguendo particolari accorgimenti, con piombo da caccia n. 8 e misurando la quantità del piombo adoperato (Broca), si ottiene la misura della capacità cranica. In rapporto a questa i c. vengono distinti in: microcefali (con capacità fino a 1150 ml); piccoli (con capacità da 1150 a 1450 ml); medi e ordinari (con capacità da 1450 a 1650 ml); grossi (con capacità da 1650 a 1950 ml); macrocefali (con capacità oltre 1950 ml).

Angoli craniometrici.

1. *Angolo occipitale.* – Si misura per mezzo del goniometro occipitale del Broca. Indica l'inclinazione del foro occipitale e si ottiene facendo incontrare nell'*opistion* due piani, di cui il primo corrisponde al piano del foro occipitale e l'altro termina sul margine inferiore dell'orbita. Raggiunge il suo valore minimo nell'uomo e aumenta gradatamente man mano che si scende nella scala dei vertebrati.

2. *Angolo facciale.* – Ne esistono 3 varietà: l'angolo di Jacquart, quello di Cuvier e quello del Cloquet. Si misurano per mezzo del goniometro mediano del Broca. Rivelano lo sviluppo relativo della faccia e del c. anteriore. Sono formati dalla intersecazione di linee, una facciale ed una auricolare, in corrispondenza della base della spina nasale anteriore, per Jacquart; in corrispondenza del margine alveolare, per Cloquet; e nel margine tagliente degli incisivi, per Cuvier. L'apertura media dell'angolo facciale negli europei raggiunge valori maggiori che nelle altre razze umane.

3. *Angolo sfenoidale.* – È formato dall'intersecazione, sul punto medio della doccia ottica, di due linee che terminano: l'una nel *nasian* e l'altra nel *basion*. Rivela lo sviluppo relativo della faccia e del c. propriamente detto.

Si hanno inoltre gli angoli auricolocranici e l'angolo parietale.

Per i punti craniometrici si rimanda alla voce ANTROPOMETRIA (II, 478).

GENNARO PALUMBI

Parti molli pericraniche

La superficie ossea del c. è coperta da diversi strati anatomici i quali costituiscono le parti molli del c. stesso.

La *pelle* del c. è di notevole spessore: essa aumenta dall'avanti all'indietro; è glabra nella parte anteriore, cioè nella parte che corrisponde alla fronte, ed è ricoperta da capelli nelle altre zone. I capelli sono più o meno lunghi, più o meno abbondanti secondo gli individui, differenti anche nel colore, nella forma e nell'impianto. Nello spessore della pelle si trovano numerose ghiandole sebacee e ghiandole sudoripare, il cui corpo si annida però nel tessuto sottocutaneo.

Il *tessuto connettivo sottocutaneo* del c. presenta una disposizione particolare, essendo in esso molto sviluppata e robusta la *fascia superficialis*, che assume così l'aspetto di una vera e propria lamina fibrosa. Pertanto in esso si possono distinguere 3 piani: un piano superficiale, uno intermedio e uno profondo.

Il piano superficiale è ricco di lobuli adiposi, contenuti in speciali concamerazioni costituite da briglie connettivali spesse e brevi, che vanno dalla faccia profonda del derma cutaneo al secondo strato o strato intermedio e vengono così ad unire la pelle a questo strato.

Il piano intermedio è costituito da una larga lamina

Digitized by Google

fibrosa, aponeurosi epicranica o *galea capitis*, la quale ricopre la superficie convessa del c.

Questa aponeurosi è bene evidente nella zona media, mentre nella parte frontale e occipitale si sdoppia per avvolgere i muscoli frontali e occipitali. Questi muscoli, che fanno parte di quelli detti anche mimici, permettono, con la loro contrazione, i movimenti del cuoio capelluto; infatti l'occipitale, contraendosi, trae all'indietro l'aponeurosi epicranica; il frontale, invece, porta in avanti l'aponeurosi epicranica, ma, se l'aponeurosi è immobilizzata dalla contrazione dell'occipitale, il frontale in questo caso innalza la pelle delle sopracciglia e determina le rughe trasversali della fronte.

Lo strato profondo del tessuto connettivo sottocutaneo è costituito da tessuto connettivo lasso, sprovvisto di tessuto adiposo. Questo strato permette a quelli superiori un facile scorrimento sul periostio.

Sulle parti laterali del c. si ha l'inserzione di un muscolo molto importante per la masticazione: il *muscolo temporale*. Infatti la maggior parte delle fibre di questo muscolo si inserisce sulla linea curva temporale inferiore, mentre sulla linea curva temporale superiore s'inserisce l'aponeurosi temporale. Questa è situata al di sotto della *galea capitis* e si presenta resistente, madreperlacea, brillante, e con la stessa forma del muscolo che ricopre.

Prima di giungere allo strato osseo, troviamo il *periostio* (pericranio), facilmente scollabile. Questa disposizione anatomica spiega bene la possibilità di ematomi sottoperiostei. Il periostio, a livello delle suture, presenta una certa aderenza con la parete ossea.

Nello spessore delle parti molli si trovano moltissimi vasi e nervi, specialmente nello spessore del primo piano del tessuto connettivo sottocutaneo.

Le *arterie* presentano tutte un decorso ascendente che procede dalla periferia al centro. In avanti salgono: le arterie frontale interna e frontale esterna o sopraorbitaria, entrambe rami dell'oftalmica. Nella parte laterale troviamo i rami frontale e temporale dell'arteria temporale superficiale, la quale è uno dei due rami terminali della carotide esterna, e l'arteria auricolare posteriore, ramo collaterale della carotide esterna. Infine, nella parte posteriore, ascende l'arteria occipitale, anch'essa ramo collaterale della carotide esterna.

Le *vene* si distinguono in 3 gruppi: l'anteriore, le cui vene si scaricano nella vena facciale; il laterale, le cui vene si scaricano nella vena giugulare esterna; il posteriore, le cui vene si scaricano nella vena giugulare posteriore.

I *linfatici* provenienti dal settore frontale defluiscono in 2 gruppi linfonodali: parotideo e sottomascellare; quelli del settore parietale si portano ai linfonodi mastoidei; quelli della zona occipitale defluiscono ai linfonodi sottoccipitali.

Come i vasi anche i *nervi* sono numerosi; essi sono motori e sensitivi. I rami motori sono destinati ai muscoli frontale e occipitale e derivano dal nervo facciale. I rami sensitivi provengono dal contorno periferico ed hanno un decorso ascendente. Come per le arterie si procede dall'avanti all'indietro. Nella parte della fronte troviamo il nervo frontale interno e il nervo frontale esterno, rami del nervo oftalmico. Nella parte laterale si trovano i rami del nervo auricolotemporale, proveniente dal nervo mandibolare. Si trovano ancora rami che provengono dal nervo auricolare posteriore, appartenente al plesso cervicale superficiale. Nella parte posteriore si trova il grande nervo occipitale di Arnold, proveniente dal plesso cervicale posteriore, e il piccolo nervo occipitale, proveniente dal plesso cervicale superficiale.

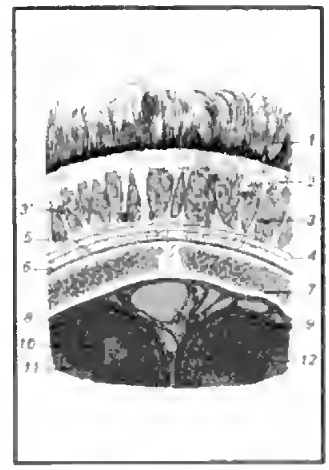


Fig. 11. La vulta del c. vista in sezione frontale (semischematica). 1) Capelli. 2) Cute. 3) Tessuto connettivo sottocutaneo con le sue briglie connettive e i suoi lobuli adiposi (qua e là, 3', arterie e vene). 4) Aponeurosi epicranica. 5) Strato di tessuto connettivo lasso. 6) Periostio o pericranio che ha al disotto un sottile strato di conoettivo lasso (strato sottoperiostale). 7) Osso parietale con le sue due lamine compatte e con la diploe. 8) Dura madre. 9) Spazio sottoaracnoideo. 10) Pia madre. 11) Cervello. 12) Seno sagittale superiore e laghi sanguigni. (*Da Testut e Jacob*).

Dal *punto di vista anatomotopografico* il c. è diviso dalla faccia da una linea che chiameremo linea craniofacciale, la quale s'inizia dalla radice del naso, a livello della glabella, e si prolunga, in ogni lato, lungo il solco sopraciliare per raggiungere l'apofisi orbitaria esterna dell'osso frontale. Da questo punto la linea discende lungo il margine posterosuperiore dell'osso zigomatico e si prolunga lungo il margine inferiore del ponte zigomatico; circonda il contorno superiore del meato acustico esterno, passa per il margine anteriore dell'apofisi mastoide e si arresta all'apice del processo mastoideo; da questo punto la linea craniofacciale si completa unendosi con la linea cervicocraniofacciale, la quale ascende per il margine posteriore dell'apofisi mastoide, segue la linea nucale superiore e termina nella protuberanza occipitale esterna o *inion*.

Se guardiamo la superficie ossea e tiriamo delle linee passanti per le creste, visibili sulla superficie ossea, possiamo dividere il c. in 3 regioni.

Una, impari e mediana, è la regione frontoparietoccipitale, e due pari e laterali sono: la regione temporale e la regione mastoidea. La regione frontoparietoccipitale ha forma irregolarmente quadrilatera: per delimitarla si tira una linea che dalla glabella si prolunga orizzontalmente, in ogni lato, per il solco sopraorbitario fino all'apofisi orbitaria esterna del frontale. Da questo punto si porta indietro, seguendo la cresta temporale del frontale e la linea temporale superiore del parietale fino alla base dell'apofisi mastoide, per continuarsi con la linea nucale superiore e terminare nella protuberanza occipitale esterna o *inion*.

La regione temporale, invece, ha come limiti: in alto, una linea curva, la quale parte dal margine posterosuperiore dell'osso malare, va fino all'apofisi orbitaria esterna del frontale e, da questo punto, si continua in alto e indietro per la linea temporale superiore del parietale fino all'*asterion*; in basso il limite è rappresentato dal margine superiore dell'apofisi zigomatica prolungata dal tratto ascendente della radice longitudinale di questa apofisi. Questa regione ha forma semilunare e aspetto esterno vario secondo lo stato di nutrizione dell'individuo, essendo sporgente nelle persone adipose, depressa nei soggetti magri ed emaciati.

L'ultima regione del c. è la regione mastoidea, la quale è piccola e di forma quadrangolare. Essa è delimitata: in avanti, da una linea verticale passante per il solco auricolomastoideo; indietro, da una linea passante per

Digitized by Google

il margine posteriore dell'apofisi mastoidea; in alto, da una linea passante per la base e, in basso, da una linea che passa per l'apice del processo mastoideo.

In condizioni normali la superficie della regione è convessa. Tale regione è caratterizzata dalla presenza, nell'interno, delle cellule mastoidee: esse non si trovano nel neonato, ma compaiono verso la fine del 1° anno, aumentano con l'età e raggiungono il massimo sviluppo nella vecchiaia.

Bibliografia

Didio L.J.A., *Anat. Rec.*, 1962, **142**, 31.
Frazer E., *Anatomy of the Human Skeleton*, 1965, Churchill, London.
Gardner E., *Osteogenesis in the Human Embryo and Fetus*, in Bourne G.H. ed., *Biochemistry and Physiology of Bone*, 1956, Academic Press, New York.
Sensenig E.C., *Contrib. Embryol.*, 1949, 33, 21.
Sobotta J., *Atlante di anatomia descrittiva dell'uomo*, I, 1971, USES, Firenze.
Trotter M., Peterson R.R., *Osteology*, 1966, McGraw-Hill, New York.

ANGELO VARVERI *

ANATOMIA RADIOGRAFICA

SOMMARIO

Generalità (col. 1327). - **Radiografie convenzionali d'insieme o principali o panoramiche** (col. 1328): *Radiografia frontale o sagittale*. - *Radiografia laterale a di profilo*. - *Radiografia assiale*. - *Radiografia semiassiale*. - **Radiografie convenzionali regionali** (col. 1350): *Osso temporale*. - *Foro lacero posteriore*. - *Canale ottico*. - *Fessura orbitaria superiore o sfenosfenoidale*. - *Fessura orbitaria inferiore o sfenomascellare*. - **Tecniche radiografiche speciali** (col. 1354). - **Calcificazioni endocraniche fisiologiche** (col. 1356). - **Anatomia radiografica del cranio nel neonato e nel bambino** (col. 1357).

Generalità

Per l'esecuzione dell'indagine radiografica del c. si dispone attualmente di tecniche convenzionali e di tecniche speciali. Le prime comprendono l'esame radiografico convenzionale (o diretto), le seconde la tomografia, la radiografia stereoscopica o stereoradiografia, la plesioradiografia e la tecnica di ingrandimento diretto con fuoco ultrafine.

L'indagine radiografica convenzionale comprende radiografie di insieme o panoramiche o principali e radiografie regionali o particolari a seconda della loro idoneità a fornire la rappresentazione radiografica del c. nel suo insieme o di particolari regioni anatomiche di esso.

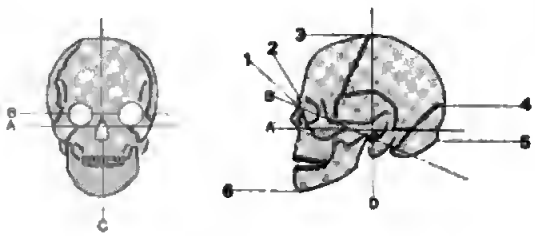


Fig. 12. Punti e piani craniometrici. 1) Nasion. 2) Glabella. 3) Bregma. 4) Lambda. 5) Inion. 6) Gonion. A e A') Piano antropologico basale in proiezione frontale e laterale. B e B') Piano orbitomeatale in proiezione frontale e laterale. C) Piano sagittale mediano. D) Piano frontale biauricolare.

Delle une e delle altre verranno illustrate, in questa sede, solo quelle cui più frequentemente si fa ricorso nella pratica roentgendiagnostica.

Per una corretta esecuzione e descrizione delle varie proiezioni radiografiche del c. si fa comunemente riferimento a punti e piani craniometrici (fig. 12).

I principali punti craniometrici sono:

a) il *nasion*, che corrisponde alla radice del naso (fig. 12, *1*);

b) la *glabella*, punto situato al di sopra del precedente tra le due arcate sopraorbitarie (fig. 12, *2*);

c) il *bregma*, punto d'incontro della sutura coronale con la sutura sagittale o interparietale (fig. 12, *3*);

d) il *lambda*, punto d'incontro della sutura sagittale con la sutura lambdoidea (fig. 12, *4*);

e) l'*inion*, punto corrispondente alla protuberanza occipitale esterna (fig. 12, *5*);

f) il *gonion*, corrispondente alla punta del mento (fig. 12, *6*).

I principali piani craniometrici sono:

a) il *piano antropologico basale* o piano orizzontale di Francoforte o piano orizzontale di Virchow, che passa per il bordo inferiore delle orbite e per il bordo superiore del meato acustico esterno (fig. 12, *A* e *A'*);

b) il *piano orbitomeatale basale* (o piano basale di Reid) adottato principalmente nei paesi anglosassoni; esso passa per l'angolo esterno dell'orbita e per il meato acustico esterno (fig. 12, *B* e *B'*);

c) il *piano sagittale mediano* che, perpendicolare al piano antropologico basale, divide il c. in due metà simmetriche (fig. 12, *C*);

d) il *piano frontale biauricolare* che, perpendicolare al piano antropologico basale e al piano precedente, passa per i meati acustici esterni (fig. 12, *D*).

Radiografie convenzionali d'insieme o principali o panoramiche

A seconda dei rapporti geometrici tra il raggio centrale e i principali piani craniometrici, le proiezioni radiografiche d'insieme si dividono in: radiografie frontali (o sagittali o di faccia) quando il raggio centrale giace lungo il piano sagittale mediano ed è perpendicolare al piano frontale biauricolare; radiografie laterali (o di profilo o trasversali) quando il raggio centrale giace lungo il piano frontale biauricolare o lungo un piano a questo parallelo ed è perpendicolare al piano sagittale mediano; radiografie assiali quando il raggio centrale giace lungo il piano sagittale mediano ed è perpendicolare al piano antropologico basale o al piano basale di Reid; radiografie semiassiali quando il raggio centrale giace lungo piani intermedi tra il piano frontale biauricolare e il piano antropologico basale.

Radiografia frontale o sagittale

Possono essere eseguite con incidenza anteroposteriore o posteroanteriore, a seconda che il raggio centrale incida sulla regione fronto-nasale con emergenza occipitale o viceversa. Di regola si ricorre alla prima incidenza perché di più facile esecuzione e perché consente una migliore rappresentazione delle strutture orbitarie in conseguenza del maggior ingrandimento radiografico delle orbite. L'anatomia radiografica corrispondente a questa proiezione è illustrata in fig. 13.

Schematicamente si possono distinguere tre regioni anatomiche: 1) la volta cranica; 2) la regione frontoetmoi-

Digitized by Google

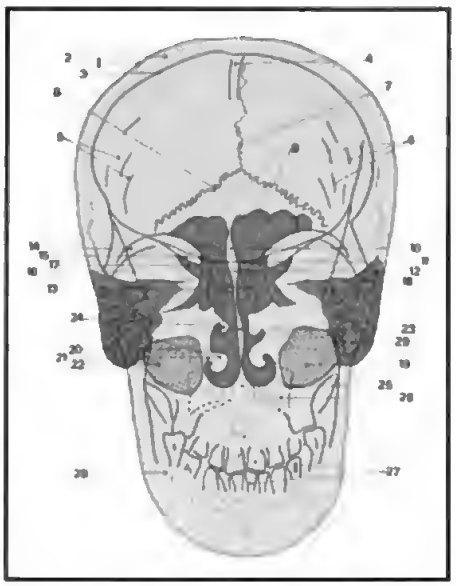


Fig. 13. Proiezione sagittale anteroposteriore del c. 1) Tavolato esterno. 2) Diploe. 3) Tavolato interno. 4) Solco del seno longitudinale superiore. 5) Impronte digitate. 6) *Iuga*. 7) Sutura sagittale. 8) Sutura lambdoidea. 9) Seni frontali. 10) Apofisi *crista galli*. 11) Piano sfenoidale. 12) Lamina verticale dell'etmoide. 13) Parete mediale dell'orbita. 14) Contorno orbitario superoesterno. 15) Piccola ala dello sfenoide. 16) Linea innominata. 17) Fessura sfenosfenoidale. 18) Contorno superiore della rocca petrosa. 19) Seno mascellare. 20) Pavimento della fossa cranica posteriore. 21) Condilo occipitale. 22) Apofisi stiloide. 23) Setto nasale osseo. 24) Cornetti nasali medio e inferiore. 25) Apofisi odontoide dell'epistrofeo. 26) Massa laterale dell'atlante. 27) Arcate dentarie. 28) Mandibola. 29) Condilo della mandibola.

dorbitaria; 3) la regione del massiccio facciale e petro-occipitale.

1. *Volta cranica.* – Sono ben visibili il tavolato esterno (fig. 13, *1*), la diploe (fig. 13, *2*) e il tavolato interno (fig. 13, *3*). Sulla linea mediana s'individua la depressione prodotta sul tavolato interno dal seno longitudinale superiore (fig. 13, *4*). Bilateralmente sono apprezzabili le impressioni digitate o circonvoluzionali (fig. 13, *5*) separate dagli *iuga* o creste intercirconvoluzionali (fig. 13, *6*). Delle suture, in questa proiezione, appaiono la sutura sagittale (fig. 13, *7*) e la sutura lambdoidea (fig. 13, *8*). In alcuni casi, in corrispondenza della regione sopraorbitaria, si riscontra una caratteristica immagine trasparente a binario, con decorso sinuoso, lunga in genere qualche centimetro, spesso monolaterale, corrispondente alla vena emissaria frontale. Le vene emissarie hanno, come è noto, il compito di collegare i seni venosi della dura madre con le vene superficiali o esocraniche. Sulla linea mediana del frontale è qualche volta riscontrabile la sutura frontale o metopica che, normalmente presente nei bambini al di sotto dei 3 anni, può persistere dopo questa età in ca. il 10% dei casi. Nella regione mediana e inferiore del frontale spiccano per la loro luminosità i seni frontali (fig. 13, *9*), generalmente a sviluppo asimmetrico, a contorni policiclici, spesso concamerati, di ampiezza variabilissima e divisi da un setto non sempre perfettamente mediano e spesso sovrapposto all'immagine dell'apofisi *crista galli* (fig. 13, *10*).

2. *Regione frontoetmoidorbitaria.* – I seni frontali appaiono delimitati inferiormente da un'immagine lineare e orizzontale corrispondente al piano sfenoidale (fig. 13, *11*), inferiormente al quale s'individua il sistema delle cellule etmoidali diviso da un setto osseo mediano corrispondente alla lamina verticale dell'etmoide (fig. 13, *12*) e delimitato lateralmente dalla parete mediale delle orbite (fig. 13, *13*). Lateralmente al labirinto etmoidale vi sono le orbite di cui si distingue bene il contorno superoesterno (fig. 13, *14*). Nell'ambito delle orbite sono individuabili le immagini di alcune importanti formazioni. Nel settore orbitario superomediale vi è la densa immagine lineare, che continua lateralmente il piano sfenoidale, della piccola ala dello sfenoide (fig. 13, *15*), mentre in corrispondenza del settore orbitario esterno s'individua un'altra immagine lineare opaca, orientata obliquamente dall'alto in basso e dall'esterno all'interno: è la linea innominata (fig. 13, *16*) corrispondente per i 2/3 inferiori al rafe di unione tra la grande ala dello sfenoide e l'apofisi frontale del malare e, per il terzo superiore, alla cresta

Digitized by Google

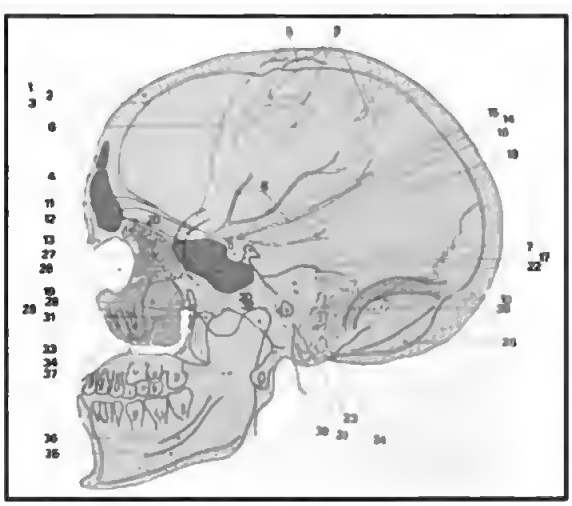


Fig. 14. Proiezione laterolaterale del c. 1) Tavolato esterno. 2) Diploe. 3) Tavolato interno. 4) Seni frontali. 5) Fossette dei Pacchioni. 6) Sutura coronale. 7) Sutura lambdoidea. 8) Solchi dell'arteria meningea media. 9) Vene diploiche. 10) Seno laterale. 11) Tetto delle orbite. 12) Piano etmoidale. 13) Piano sfenoidale. 14) *Tuberculum sellae*. 15) Apofisi clinoidee anteriori. 16) Sella turcica. 17) Lamina quadrilatera. 18) Apofisi clinoidee posteriori. 19) Seno sfenoidale. 20) Grandi ali dello sfenoide. 21) *Clivus*. 22) Contorno superiore delle rocche petrose. 23) Condotto uditivo esterno. 24) Sistema pneumico della mastoide. 25) Fossa cerebellare. 26) Orbite. 27) Labirinto etmoidale. 28) Seno mascellare. 29) Processi zigomatici del mascellare superiore. 30) Parete posteriore del seno mascellare. 31) Processo pterigoideo dello sfenoide. 32) Fossa pterigomascellare. 33) Palato duro. 34) Processo alveolare del mascellare superiore. 35) Branca orizzontale della mandibola. 36) Canale mandibolare. 37) Branca verticale della mandibola. 38) Apofisi coronoide della mandibola. 39) Condilo mandibolare.

Digitized by Google

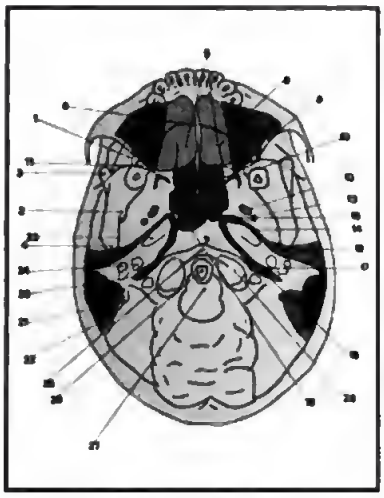


Fig. 15. Proiezione assiale submento-vertice del c. 1) Branca orizzontale della mandibola. 2) Branca montante della mandibola. 3) Apofisi coronoide. 4) Condilo mandibolare. 5) Regione etmoidonasale. 6) Setto nasale. 7) Seno sfenoidale. 8) Seno mascellare. 9) Fessura orbitaria inferiore. 10) Processo pterigoideo. 11) Contorno anteriore della fossa cranica media. 12) Foro ovale. 13) Foro piccolo rotondo. 14) Fessura petrosfenoidale. 15) Foro lacero anteriore. 16) Condotto uditivo esterno. 17) Rocca petrosa. 18) Fessura petro-occipitale. 19) Apofisi basilare dello occipitale. 20) Foro lacero posteriore. 21) Sistema pneumico della mastoide. 22) Sutura occipitomastoidea. 23) Canale carotideo. 24) Nucleo labirintico. 25) Arco anteriore dell'atlante. 26) Articolazione occipitoatlantoidea. 27) Foro occipitale. 28) Apofisi odontoide dell'epistrofeo.

temporale del frontale. Delimitata superiormente dalla piccola ala dello sfenoide, è chiaramente apprezzabile, in ciascun lato, la fessura orbitaria superiore o sfenosfenoidale (fig. 13, *17*). La metà inferiore delle orbite è occupata dalle rocche petrose il cui margine superiore è nettamente visibile (fig. 13, *18*).

3. *Regione del massiccio facciale e petro-occipitale.* - A motivo della parziale sovrapposizione al mascellare superiore e al malare, le rocche petrose non sono agevolmente analizzabili in questa proiezione. Dei seni mascellari sono liberi da sovrapposizioni solo i 2/3 inferiori (fig. 13, *19*). Attraverso la trasparenza del seno mascellare si scorgono il pavimento della fossa cranica posteriore (fig. 13, *20*), i condili occipitali (fig. 13, *21*) e l'apofisi stiloide (fig. 13, *22*). Sulla linea mediana, tra i seni mascellari, spicca la cavità piriforme corrispondente alle fosse nasali divise dal setto nasale osseo (fig. 13, *23*) formato dalla lamina verticale dell'etmoide, dal vomere e dall'apofisi palatina del mascellare superiore. Riconoscibili i cornetti medio e inferiore sulle pareti laterali delle cavità nasali (fig. 13, *24*). Inferiormente alla cavità piriforme e sovrapposte alle ossa della faccia sono visibili l'apofisi odontoide dell'epistrofeo (fig. 13, *25*) e le masse laterali dell'atlante (fig. 13, *26*). Sono apprezzabili infine le arcate dentarie (fig. 13, *27*) e la mandibola (fig. 13, *28*) di cui, sovrapposti alle mastoidi, sono riconoscibili i condili (fig. 13, *29*).

Radiografia laterale o di profilo

Poiché il raggio centrale è perpendicolare al maggior asse del cranio, questa proiezione offre una buona visione d'insieme della volta e del profilo della base cranica. Schematicamente si possono distinguere: 1) la volta cranica; 2) la base cranica; 3) il massiccio facciale.

1. *Volta cranica.* - Sono bene evidenti il tavolato esterno

Digitized by Google

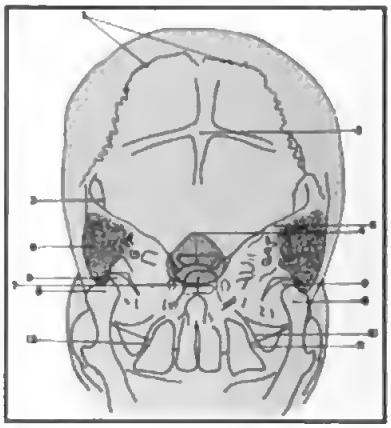


Fig. 16. Proiezione semiassiale fronto-sotto-occipitale del c. 1) Sutura lambdoidea. 2) Sutura occipitomastoidea. 3) *Eminentia cruciata*. 4) Lamina quadrilatera. 5) Piramide del temporale. 6) Sistema pneumico mastoideo. 7) Seno sfenoidale. 8) Condilo della mandibola. 9) Fossa temporomandibolare. 10) Grande ala dello sfenoide. 11) Parete posterolaterale del seno mascellare. 12) Fessura sfenomascellare.

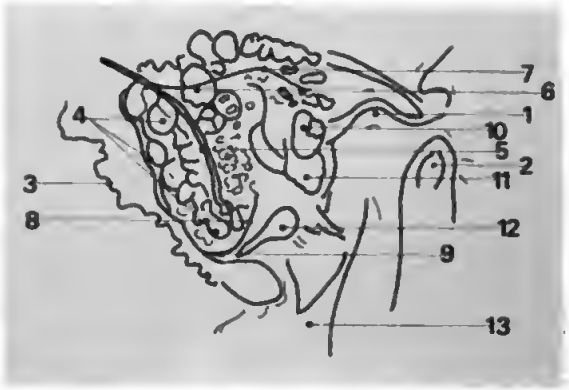


Fig. 17. Proiezione I di Schuller. 1) Fossa temporomandibolare 2) Condilo della mandibola. 3) Sutura occipitomastoidea. 4) Cellule mastoidee. 5) Margine anteriore del solco del seno sigmoideo. 6) Contorno superiore della piramide. 7) *Eminentia arcuata*. 8) Margine anteriore del processo mastoideo. 9) Apice della mastoide. 10) Condotto uditivo esterno e cavità timpanica, sovrapposti. 11) Nucleo del labirinto. 12) Foro lacero posteriore. 13) Piramide controlaterale.

Digitized by Google

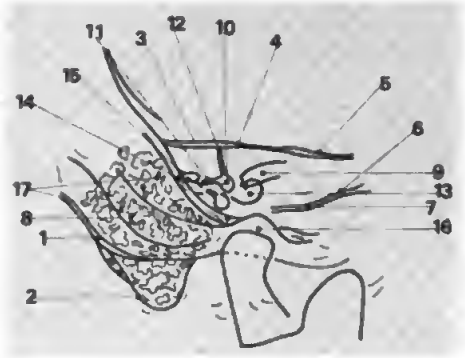


Fig. 18. Proiezione di Stenvers. 1) Contorno della fossa cranica posteriore. 2) Apice del processo mastoideo. 3) *Eminentia arcuata*. 4) Fossa subarcuata. 5) Incisura del trigemino. 6) Margine inferiore della rocca petrosa. 7) Sincondrosi petro-occipitale. 8) Contorno posteriore del solco del seno sigmoideo. 9) Condotto uditivo interno. 10) Vestibolo. 11) Canale semicircolare laterale. 12) Canale semicircolare superiore. 13) Chiocciola. 14) Cresta occipitale. 15) Antro mastoideo. 16) Articolazione temporomandibolare. 17) Sistema pneumico mastoideo.

(fig. 14, *1*), la diploe (fig. 14, *2*) e il tavolato interno (fig. 14, *3*). Spicca inoltre la luminosità dei seni frontali (fig. 14, *4*). Lo spessore della volta cranica non è lo stesso in corrispondenza delle varie regioni: di solito è più sottile nella regione frontoparietale in vicinanza della sutura coronale. Aree circoscritte di minor spessore corrispondono alle impressioni digitate e alle depressioni prodotte dalle granulazioni del Pacchioni (fig. 14, *5*). Bene analizzabili le suture coronale (fig. 14, *6*) e lambdoidea (fig. 14, *7*), mentre non è quasi mai visibile la sutura parietotemporale. Il disegno vascolare della volta è costituito dalle ramificazioni dell'arteria meningea media, dai canali venosi della diploe e dai seni venosi della dura madre. Le ramificazioni dell'arteria meningea media, ramo della arteria mascellare interna, decorrono in solchi del tavolato interno in corrispondenza della regione temporoparietale, posteriormente alla sutura coronale (fig. 14, *8*). I canali venosi della diploe, immagini tortuose di minor densità e di calibro irregolare per la presenza dei laghi venosi, sono sviluppati soprattutto nella regione parietale dove possono dar luogo ad immagini raggiate (stella venosa di Brechet) (fig. 14, *9*). Dei solchi prodotti dai seni venosi della dura madre è meglio apprezzabile, in questa proiezione, quello del seno trasverso o laterale, che dal torculare di Erofilo si dirige, con decorso quasi orizzontale, verso la regione mastoidea, dove si continua nel seno sigmoideo (fig. 14, *10*). Con minor frequenza è possibile apprezzare il solco del seno sfenoparietale di Brechet o vena bregmatica di Lindblom che decorre parallelamente alla sutura coronale.

2. *Base cranica.* — Procedendo in senso anteroposteriore è anzitutto apprezzabile la densa immagine curvilinea, a convessità superiore e con profilo leggermente ondulato per la presenza degli *iuga*, della volta delle orbite (fig. 14, *11*) e, subito al di sotto, il piano etmoidale e precisamente la depressione mediana del solco olfattorio

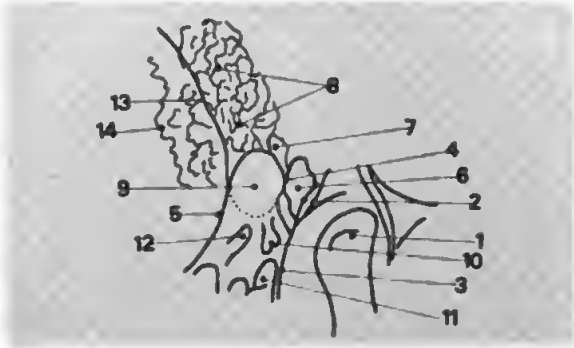


Fig. 19. Proiezione secondo Mayer. 1) Condilo della mandibola. 2) Contorno anteriore della cavità timpanica e del condotto uditivo esterno. 3) Contorno anteriore della piramide. 4) Contorno posteriore del condotto uditivo esterno. 5) Contorno posteriore della piramide. 6) Cavità timpanica e condotto acustico esterno sovrapposti. 7) Antro mastoideo. 8) Sistema pneumico mastoideo. 9) Nucleo labirintico e apice della mastoide. 10) Chiocciola. 11) Canale carotideo. 12) Condotto uditivo interno. 13) Contorno anteriore del solco del seno sigmoideo. 14) Sutura occipitomastoidea.

Digitized by Google

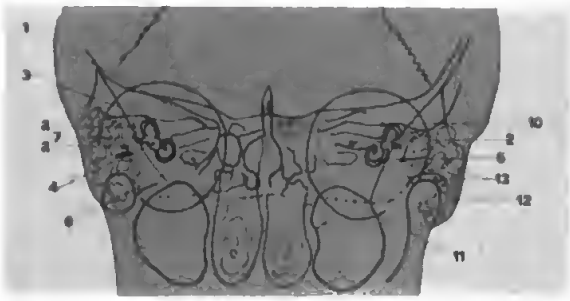


Fig. 20. Proiezione trans-orbitaria delle rocche petrose. 1) Fossetta per il ganglio di Gasser. 2) Condotto uditivo interno. 3) Canale semicircolare superiore. 4) Vestibolo. 5) Chiocciola. 6) Canale carotideo. 7) Canale semicircolare laterale. 8) Muro della loggetta. 9) Regione periantrale. 10) Contorno superiore della rocca petrosa. 11) Fossa cranica posteriore. 12) Mastoide. 13) Articolazione temporomandibolare.

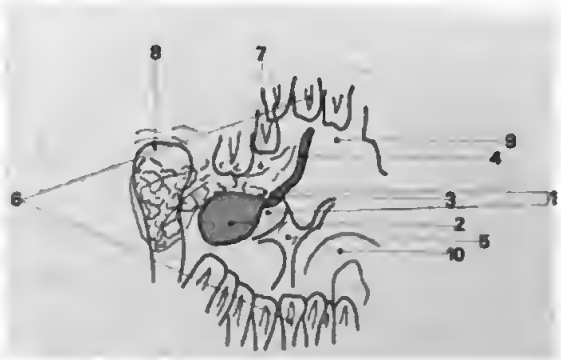


Fig. 21. Proiezione II di Chausse per il foro lacero posteriore. 1) Apofisi giugulari del temporale e dell'occipitale. 2) Porzione esterna del foro lacero posteriore, che accoglie il golfo della vena giugulare. 3) Porzione interna del foro lacero posteriore, attraversata dal IX, X e XI paio di nervi cranici. 4) Sincondrosi petro-occipitale. 5) Canale condiloideo. 6) Arcate dentarie. 7) Piramide del temporale. 8) Condilo della mandibola. 9) Apofisi basilare dell'occipitale. 10) Foro occipitale.

Digitized by Google

(fig. 14, *12*), il quale posteriormente si continua nel piano sfenoidale (fig. 14, *13*), sulla cui estremità posteriore è riconoscibile la piccola sporgenza del *tuberculum sellae* (fig. 14, *14*). Sull'estremità posteriore del tetto delle orbite s'individuano invece le sporgenze ossee delle apofisi clinoidee anteriori (fig. 14, *15*). Segue posteriormente l'incavo della sella turcica (fig. 14, *16*) delimitata posteriormente dal *dorsum sellae* o lamina quadrilatera (fig. 14, *17*), sul cui bordo libero si ergono le apofisi clinoidee posteriori, incurvate in avanti (fig. 14, *18*). Al di sotto del pavimento sellare vi è la luminosità del seno sfenoidale (fig. 14, *19*), il cui sviluppo dimensionale è soggetto a considerevoli variazioni nei diversi individui. La regione sellare è incorniciata anteriormente e inferiormente dalle immagini parallele e curvilinee, concave posteriormente, delle grandi ali dello sfenoide viste tangenzialmente (fig. 14, *20*). Posteriormente alla lamina quadrilatera, il profilo della base cranica si continua nel *clivus* (fig. 14, *21*) corrispondente alla superficie endocranica dell'apofisi basilare dell'occipitale e che è mascherato, in questa proiezione, dalla sovrapposizione delle rocche petrose, di cui è ben riconoscibile il contorno anterosuperiore (fig. 14, *22*). Esse appaiono sotto forma di dense immagini grossolanamente triangolari nel cui contesto risalta l'immagine rotondeggiante del condotto acustico esterno (fig. 14, *23*). Segue posteriormente il sistema pneumico della mastoide (fig. 14, *24*). La porzione posteriore del profilo della base cranica corrisponde alla fossa cerebellare (fig. 14, *25*).

3. *Massiccio facciale.* – Al di sotto del profilo anteriore della base cranica s'individuano le immagini delle orbite (fig. 14, *26*) e, posteriormente, il labirinto etmoidale (fig. 14, *27*). Molto evidenti per la loro luminosità i seni mascellari (fig. 14, *28*), nel contesto dei quali si proiettano le immagini triangolari dei processi zigomatici del mascellare superiore (fig. 14, *29*). La parete posteriore del seno mascellare, formata dalla tuberosità del mascellare superiore (fig. 14, *30*), delimita, insieme al processo pterigoideo dello sfenoide (fig. 14, *31*), la fossa pterigomascellare (fig. 14, *32*). Inferiormente ai seni mascellari sono apprezzabili il palato duro (fig. 14, *33*) e il processo alveolare del mascellare superiore (fig. 14, *34*). Della mandibola sono ben visibili la porzione orizzontale (fig. 14, *35*) con il canale mandibolare (fig. 14, *36*), e la porzione verticale (fig. 14, *37*) con l'apofisi coronoide (fig. 14, *38*), sovrapposta alla parete posteriore del seno mascellare e con il condilo sovrapposto al profilo della base cranica (fig. 14, *39*).

Radiografia assiale

È la proiezione di elezione per lo studio della base cranica. Può essere eseguita con incidenza caudocraniale (o submento-vertice o incidenza di Hirtz) e con incidenza craniocaudale (o vertico-sottomentoniera). A scopo descrittivo è opportuno distinguere le seguenti regioni: 1) fossa cranica anteriore; 2) fossa cranica media; 3) rocche petrose e fossa cranica posteriore.

1. *Fossa cranica anteriore.* – Nella regione mediana è bene apprezzabile la densa immagine a V rovesciata della mandibola formata, anteriormente, dalle branche orizzontali (fig. 15, *1*) e, posteriormente, dalle porzioni verticali (fig. 15, *2*) viste assialmente, con l'apofisi coronoide (fig. 15, *3*) e il condilo (fig. 15, *4*), proiettato nella fossa temporomandibolare. La zona di ipertrasparenza compresa tra le branche orizzontali della mandibola corrisponde alla sovrapposizione assiale del labirinto etmoidale, delle fosse nasali e del palato duro formato, anteriormente, dai processi palatini del mascellare superiore e, posteriormente, dalle ossa palatine (fig. 15, *5*). Il suo setto divisorio mediano è formato dalla lamina perpendicolare dell'etmoide e dal vomere (fig. 15, *6*). Seguono posteriormente, sulla linea mediana, le immagini iperluminose delle coane e dei seni sfenoidali (fig. 15, *7*), di forma e ampiezza estremamente variabili, con un setto divisorio quasi mai strettamente mediano, ma deviato lateralmente in conseguenza dell'asimmetrico sviluppo dei seni. Parzialmente sovrapposte alle branche orizzontali della mandibola si distinguono, in ciascun lato, le immagini trasparenti dei seni mascellari (fig. 15, *8*), di forma triangolare, la cui parete posterolaterale delimita, insieme alla superficie orbitaria della grande ala dello sfenoide, la fessura orbitaria inferiore o sfenomascellare (fig. 15, *9*) che, posteriormente e medialmente, termina nell'immagine falciforme dei processi pterigoidei (fig. 15, *10*).

Posteriormente alla fessura orbitaria inferiore vi è, in

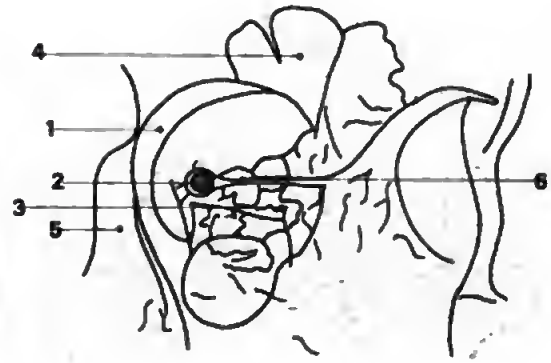


Fig. 22. Proiezione per il canale ottico secondo Rheese. Il canale ottico si proietta in corrispondenza del quadrante inferoesterno dell'orbita, all'estremità laterale del piano sfenoidale. 1) Bordo orbitario. 2) Canale ottico. 3) Cellule etmoidali. 4) Seni frontali. 5) Apofisi orbitaria dell'osso mascellare. 6) Piano sfenoidale.

Digitized by Google

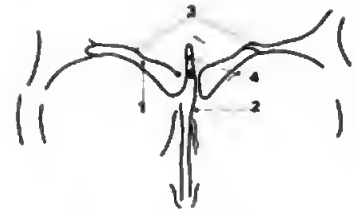
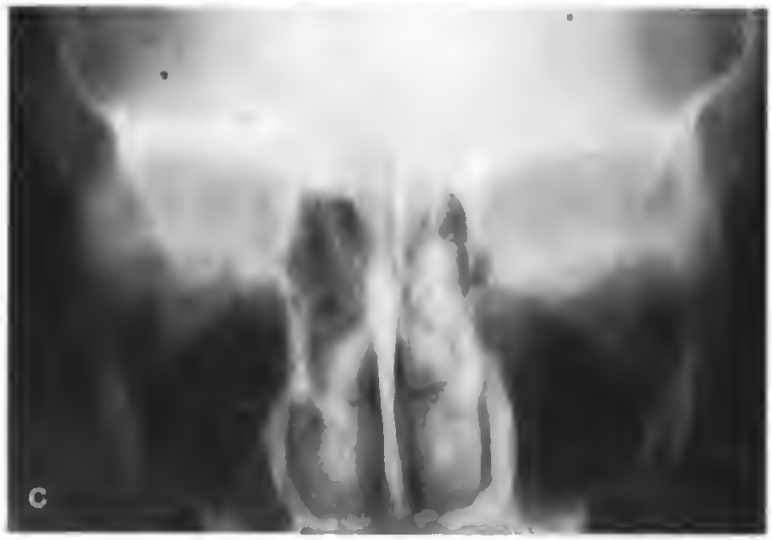


Fig. 23. *A*) Piano immediatamente posteriore al nasion. 1) Recesso sopraorbitario del seno frontale. 2) Ossa proprie del naso e apofisi montante del mascellare superiore. 3) Iuga del tetto orbitario. 4) Apofisi *crista galli*.

Fig. 23. *B*) Piano dell'etmoide anteriore. 1) Tetto orbitario. 2) Sutura frontomalare. 3) Apofisi montante del mascellare superiore. 4) Recesso superiore del seno mascellare. 5) Cornetto inferiore. 6) Bordo alveolare. 7) Apofisi *crista galli*. 8) Cellule etmoidali anteriori. 9) Lamina cribrosa dell'etmoide. 10) Lamina verticale dell'etmoide. 11) Cornetto medio.



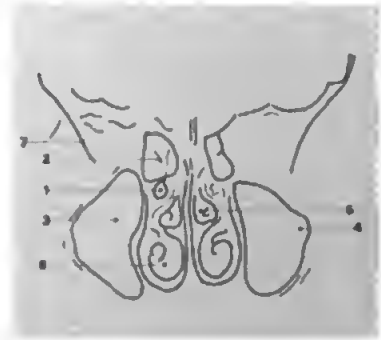


Fig. 23. *C*) Piano della *bulla ethmoidalis*. 1) *Bulla ethmoidalis*. 2) Cellule etmoidali. 3) Seno mascellare. 4) Recesso malare del seno mascellare. 5) Cornetto medio di cui è riconoscibile l'inserzione verticale. 6) Cornetto inferiore. 7) Linea innominata.

Digitized by Google

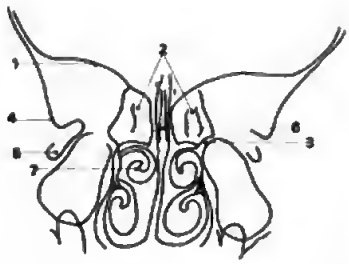


Fig. 23. *D*) Piano dell'etmoide posteriore. 1) Parte posteriore della volta orbitaria. 2) Cellule etmoidali posteriori. 3) Setto divisorio dell'etmoide dal seno mascellare. 4) Grande ala dello sfenoide. 5) Fessura sfenomascellare. 6) Lamina perpendicolare dell'etmoide. 7) Cornetto medio di cui è da notare, a questo livello, l'inserzione orizzontale.

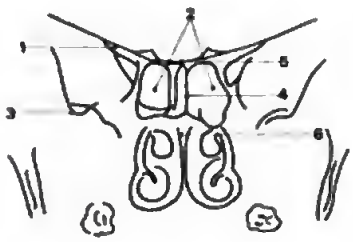


Fig. 23. *E*) Piano etmoidosfenoidale caratterizzato dalla presenza delle piccole ali dello sfenoide. 1) Piccola ala dello sfenoide. 2) Trasparenza delle cellule etmoidali posteriori e del seno sfenoidale. 3) Grande ala dello sfenoide. 4) Setto del seno sfenoidale. 5) Piano sfenoidale. 6) Inserzione superiore del vomere.

Fig. 23. *F*) Piano dello sfenoide anteriore. 1) Piccola ala dello sfenoide. 2) Fessura sfenosfenoidale. 3) Setto sfenoidale. 4) Seno sfenoidale. 5) Apofisi clinoidea anteriore. 6) Foro grande rotondo. 7) Pterigoide esterna. 8) Pterigoide interna. 9) Inserzione posteriore del vomere.

Digitized by Google

Fig. 24. *A)* Piano sagittale mediano. 1) Seno frontale. 2) Apofisi *crista galli*. 3) Profilo mediano del piano etmoidale. 4) Profilo mediano del piano sfenoidale. 5) *Tuberculum sellae*. 6) Sella turcica. 7) Lamina quadrilatera. 8) Legamento clinopetroso calcificato. 9) Seno sfenoidale. 10) Lamina verticale dell'etmoide non distintamente visibile a motivo della difficoltà di realizzare uno strato rigidamente mediano. 11) Apofisi basilare dell'occipitale.

Fig. 24. *B)* Piano iuxtaetmoidale esterno. È caratterizzato dalla buona visibilità del seno mascellare e della fossa pterigomascellare. 1) Versante interno della volta orbitaria. 2) Margine anteriore della pterigoide. 3) Fossa pterigomascellare. 4) Parete posteriore del seno mascellare. 5) Seno mascellare. 6) Orificio della tromba di Eustachio.

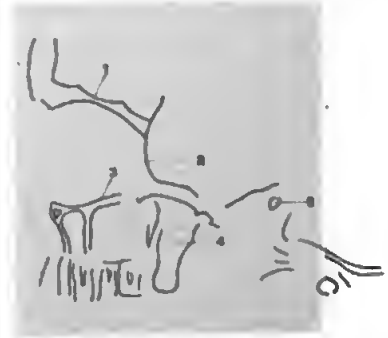


Fig. 24. *C)* Piano medio-orbitario. È caratterizzato dalla buona visibilità della volta e del pavimento dell'orbita, e della grande ala dello sfenoide. 1) Volta orbitaria con gli *iuga*. 2) Grande ala dello sfenoide. 3) Pavimento dell'orbita. 4) Pterigoide. 5) Trasparenza del labirinto.

Digitized by Google

Fig. 24. *D*) Piano orbitario esterno. 1) Profilo della porzione esterna della volta orbitaria. 2) Recesso mascellare del seno mascellare. 3) Fossa temporomasseterina. 4) Faccia anterosuperiore della rocca petrosa. 5) Trasparenza del labirinto. 6) Profilo esterno della fossa cranica media. 7) Apofisi stiloide.

ciascun lato, un'immagine curvilinea a concavità posteriore corrispondente, per i 2/3 mediali, alla piccola ala dello sfenoide e, per il terzo esterno, alla sua grande ala: in definitiva questa immagine rappresenta il contorno anteriore della fossa cranica media (fig. 15, *11*).

2. *Fossa cranica media.* – È sede di notevoli variazioni anatomiche. Posteriormente e lateralmente ai processi pterigoidei sono visibili in ciascun lato il forame ovale (fig. 15, *12*) e il forame spinoso o piccolo rotondo (fig. 15, *13*). La loro forma e ampiezza variano notevolmente. Spesso il forame ovale è diviso in due settori dalla calcificazione del legamento pterigoalare. Posteriormente al forame spinoso è individuabile la fessura petrosfenoidale (fig. 15, *14*), orientata obliquamente in senso anteroposteriore e mediolaterale, e delimitata, come indica la sua denominazione, dal margine posteriore della grande ala dello sfenoide e dal margine anteriore della rocca petrosa del temporale. In corrispondenza della sua estremità anteriore essa si allarga nel foro lacero anteriore (fig. 15, *15*). Lateralmente questa fessura si continua con l'immagine generalmente ben distinta del condotto uditivo esterno (fig. 15, *16*).

3. *Rocche petrose e fossa cranica posteriore.* – Nella radiografia assiale del c. le rocche petrose (fig. 15, *17*) si manifestano sotto forma di immagini grossolanamente triangolari, orientate con il loro maggior asse in senso lateromediale e posteroanteriore, delimitate in avanti dalla fessura petrosfenoidale e posteriormente dalla fessura petro-occipitale (fig. 15, *18*). Gli apici delle rocche prendono parte alla formazione del foro lacero anteriore e sono separati tra loro dalla porzione basilare dell'occipitale corrispondente, sulla superficie endocranica, al *clivus* (fig. 15, *19*). La fessura petro-occipitale, in corrispondenza del suo estremo posterolaterale, si allarga nel foro lacero posteriore (fig. 15, *20*) parzialmente mascherato dalla sovrapposizione del margine posteriore della rocca petrosa. Ben visibile il sistema pneumico della mastoide (fig. 15, *21*) delimitato posteriormente dalla sutura occipitomastoidea (fig. 15, *22*). Nel contesto della rocca petrosa si individuano, non distintamente, il canale carotideo (fig. 15, *23*) e il labirinto (fig. 15, *24*).

Posteriormente all'apofisi basilare dell'occipitale si scorgono alcune formazioni della cerniera occipitocervicale, quali l'arco anteriore e le masse laterali dell'atlante (fig. 15, *25* e *26*), il foro occipitale (fig. 15, *27*) e, nel settore anteriore di questo, l'apofisi odontoide dell'epistrofeo (fig. 15, *28*).

La porzione del tutto posteriore della base cranica corrisponde alla fossa cerebellare sulla cui regione mediana si sovrappongono le immagini delle vertebre cervicali.

Radiografia semiassiale

Nelle numerose proiezioni semiassiali del c. descritte nella letteratura, quali le proiezioni di Towne-Twining, di Worms-Bretton, di Altschul, di Pancoast, di Henschen, di Gonzales-Rincones, di Grashey, la variante è fondamentalmente rappresentata dalla direzione più o meno obliqua del raggio centrale rispetto al piano antropologico basale o al piano frontale biauricolare, e dalla incidenza craniocaudale o caudocraniale rispetto all'asse craniopodalico del soggetto. Rappresentano la proiezione di elezione per lo studio della fossa cranica posteriore e della squama dell'occipitale.

Le principali formazioni anatomiche identificabili in questa proiezione sono rappresentate in fig. 16.

Radiografie convenzionali regionali

Trattasi di proiezioni idonee a fornire la rappresentazione radiografica di singole ossa o di particolari regioni del c. le quali, a motivo della loro sede e morfologia, non sono spesso sufficientemente analizzabili sui radiogrammi panoramici del c.: ne sono esempio l'osso temporale, la regione del foro lacero posteriore, il foro ottico e le fessure orbitarie.

Osso temporale

A motivo della complessa geometria anatomica di questo segmento scheletrico, della sua sede e della necessità di ottenere immagini dimostrative di fini dettagli anatomici, sono state proposte in vari tempi non meno di ca. 50 proiezioni idonee alla dimostrazione radiografica delle porzioni petrosa, mastoidea, timpanica e squamosa dell'osso temporale. La maggior parte di esse costituiscono tuttavia solo varianti di alcune proiezioni fondamentali che verranno illustrate in questa sede.

Le proiezioni fondamentali per l'osso temporale si distinguono in unilaterali, utili allo studio dell'osso temporale di un solo lato, e bilaterali e simmetriche, utili per lo studio comparativo e sullo stesso radiogramma di entrambe le ossa temporali.

A rigor di termini e analogamente a quanto detto per le radiografie panoramiche del c., le proiezioni per l'osso tem-

Digitized by Google

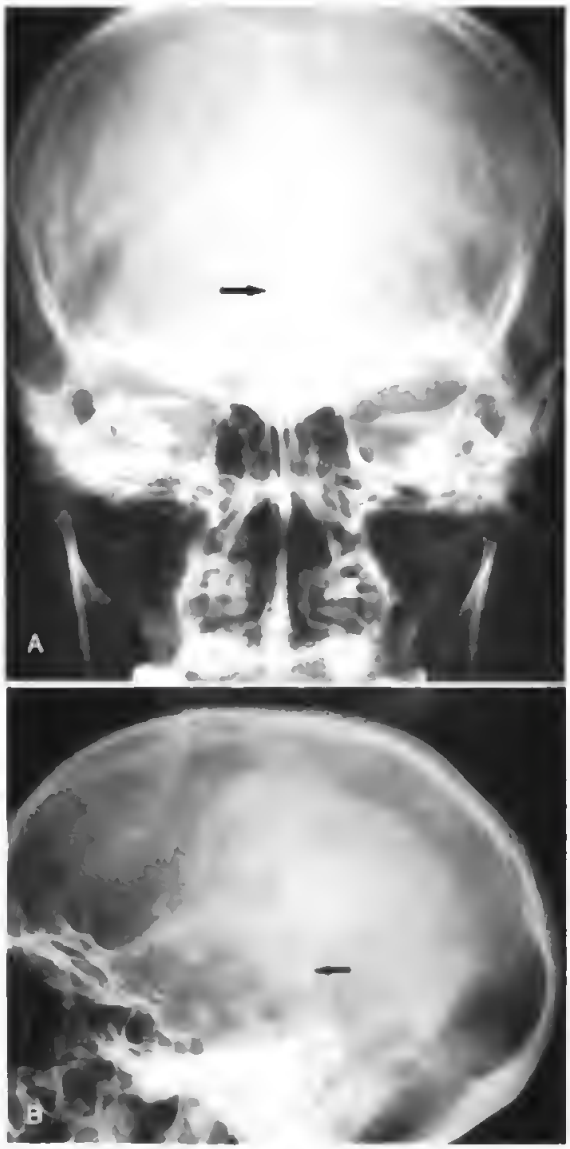


Fig. 25. Calcificazione della ghiandola pineale (frecce) rilevabile sul radiogramma frontale (*in alto*) e laterale (*in basso*) del c.

porale dovrebbero essere indicate specificando i rapporti geometrici tra il raggio centrale e i principali piani anatomici di quest'osso. È tuttavia consuetudine indicare le varie proiezioni del temporale, salvo qualche eccezione, con il nome degli AA. cui se ne attribuisce l'introduzione nella pratica radiodiagnostica. Spesso si è verificato che uno stesso A. abbia proposto più proiezioni particolari per l'osso temporale e per altri distretti scheletrici del c. In tal caso queste vengono indicate con il nome dell'A. seguito o preceduto dal numero d'ordine cronologico secondo il quale sono state proposte.

1. *Proiezioni unilaterali.*

a) *Proiezione I di Schüller.* – È stata proposta dall'A. nel 1905. Essa fornisce un'eccellente dimostrazione radiografica del sistema pneumico mastoideo, del solco del seno sigmoideo e della squama del temporale. La relativa anatomia radiografica è riportata in fig. 17.

Nella porzione mastoidea è bene apprezzabile la struttura alveolare della pneumatizzazione. Le cellule mastoidee situate posteriormente al solco del seno sigmoideo vengono denominate cellule marginali, quelle in corrispondenza del margine anteriore della mastoide, cellule retrofacciali per la vicinanza del canale del facciale, e quelle situate in corrispondenza dell'apice mastoideo cellule apicali o terminali.

b) *Proiezione secondo Stenvers.* – È stata proposta dall'A. nel 1917 e offre una buona rappresentazione della piramide del temporale secondo il suo maggior asse, del suo apice, del condotto uditivo interno e dell'orecchio interno. La relativa anatomia radiografica è illustrata in fig. 18.

c) *Proiezione secondo Mayer.* – È stata proposta dall'A. nel 1923 ed offre una buona visione dell'antro mastoideo, del condotto uditivo esterno e della cavità timpanica. La relativa anatomia radiografica è riportata in fig. 19.

2. *Proiezioni bilaterali simmetriche.* – Le radiografie d'insieme semiassiali e assiali del c. offrono, come si è visto, una buona visione priva di sovrapposizione delle rocche petrose dei due lati. Ci si limiterà pertanto alla descrizione della proiezione transorbitaria delle rocche, così detta in quanto le rocche petrose, e in particolar modo l'orecchio interno, si proiettano al centro delle orbite e libere pertanto da sovrapposizioni.

Della rocca petrosa la parte meglio analizzabile in questa proiezione è la porzione situata medialmente alla linea innominata: sono infatti distintamente visibili l'apice della rocca e la fossetta per il ganglio di Gasser (fig. 20, *1*), il condotto uditivo interno (fig. 20, *2*), il canale semicircolare superiore (fig. 20, *3*), il vestibolo (fig. 20, *4*) e la chiocciola (fig. 20, *5*) in parte sovrapposta al condotto uditivo interno, inferiormente al quale si scorge l'immagine del canale carotideo (fig. 20, *6*). Non distintamente visibile è il canale semicircolare laterale (fig. 20, *7*) a motivo della sovrapposizione della linea innominata. Esternamente a questa si apprezzano le immagini del muro della loggetta (fig. 20, *8*) e della regione periantrale (fig. 20, *9*).

Foro lacero posteriore

Poiché nei radiogrammi assiali del c. il foro lacero posteriore è più o meno completamente sovrapposto alla rocca petrosa,

Fig. 26. Radiogramma frontale del c. Calcificazione della grande falce cerebrale (indicata dalla freccia).

Digitized by Google

sono state proposte, per la sua dimostrazione radiografica, proiezioni speciali sia simmetriche bilaterali che unilaterali, in verità non sempre di agevole esecuzione. Ci si limiterà ad illustrare la proiezione monolaterale transbuccale del foro lacero posteriore, così detta perché esso è apprezzabile attraverso la bocca aperta del soggetto in esame. Questa proiezione è indicata col nome di incidenza II di Chaussé. In essa, quando sia correttamente eseguita, sono ben visibili il foro lacero posteriore, la sutura petroccipitale e il canale condiloideo (fig. 21).

Canale ottico

A motivo dell'orientamento obliquo verso l'interno dell'asse delle orbite, il canale ottico, sui radiogrammi sagittali del c., viene ad essere nascosto dalla sovrapposizione del labirinto etmoidale. Si deve pertanto ricorrere, per la sua dimostrazione radiografica, ad incidenze oblique, ottenute con opportuna inclinazione della testa e del raggio centrale, considerando, come è risultato da numerose ricerche anatomiche, che l'asse del canale ottico forma con il piano sagittale mediano del c. un angolo di 35° e con il piano orizzontale tedesco un angolo di 14°. Inoltre la nozione che il prolungamento ideale anteriore dell'asse del canale ottico corrisponde al centro del quadrante inferoesterno dell'orbita fornisce un utile criterio di giudizio sull'esatta esecuzione della proiezione radiografica.

Varie tecniche radiografiche sono state pruposte per il canale ottico di cui esse forniscono generalmente una proiezione d'infilata ossia secondo il suo maggior asse e derivanti fondamentalmente dall'incidenza di Rheese. Il relativo risultato radiografico è riportato in fig. 22.

Fessura orbitaria superiore o sfenosfenoidale

A motivo dell'orientamento obliquo dell'orbita, la fessura orbitaria superiore o sfenosfenoidale, sui radiogrammi sagittali del c., appare più corta delle sue reali dimensioni a motivo della deformazione geometrica dell'immagine, e la sua porzione inferomediale è nascosta dalla sovrapposizione della parete mediale dell'orbita. Per ottenerne una buona rappresentazione sono state proposte varie incidenze oblique, delle quali una delle migliori è quella di Blineau, ottenuta mediante inclinazione della testa di ca. 10°. La fessura orbitaria superiore

Fig. 27. Calcificazione dei plessi coroidei rilevabile sul radiogramma frontale del c.

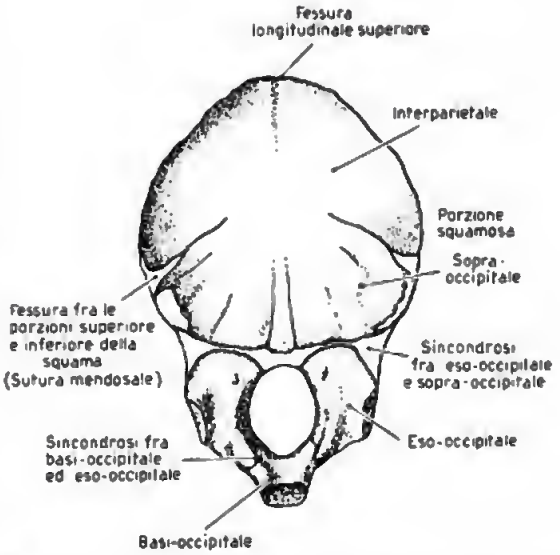


Fig. 28. L'osso occipitale alla nascita, superficie interna. (*Da Caffey*).

appare in tutta la sua estensione e libera da sovrapposizioni tra la grande e la piccola ala dello sfenoide.

Fessura orbitaria inferiore o sfenomascellare

Formata dal margine anteriore della grande ala dello sfenoide e dal margine posteriore dell'apofisi orbitaria del mascellare superiore questa fessura, sui radiogrammi sagittali e laterali del c., viene attraversata tangenzialmente dal fascio di radiazioni e quindi nascosta dalla sovrapposizione dell'osso zigomatico. La sua dimostrazione radiografica è possibile ricorrendo a proiezioni speciali quale quella asimmetrica unilaterale di Loepp.

Tecniche radiografiche speciali

L'esame radiografico diretto o convenzionale rappresenta il fondamento della diagnostica radiologica del c. Tuttavia la moderna cranioradiologia non può prescindere da tecniche radiografiche speciali rappresentate, come già detto nell'introduzione, dalla tomografia, dalla radiografia stereoscopica o stereoradiografia, e dalla tecnica dell'ingrandimento diretto. In questa sede ci si limiterà però a prendere in considerazione l'indagine tomografica, come quella cui più frequentemente si ricorre nella pratica roentgendiagnostica del c. Anche se l'indagine tomografica ha trovato applicazione nello studio dettagliato di singoli segmenti scheletrici del c., in particolare del temporale, per il carattere della presente trattazione ci si limiterà ad illustrare l'anatomia tomografica della base cranica perché è soprattutto a livello di essa che questa indagine si rivela utilissima e di facile esecuzione.

Delle tre principali incidenze tomografiche della base cranica, frontale, laterale e assiale, quelle di più frequente impiego sono le prime due, sia perché sufficienti a fornire nella maggior parte dei casi una completa analisi tomografica delle strutture della base, sia perché, a differenza della tomografia assiale, richiedono per la loro esecuzione una posizione ben tollerata dal paziente per tutta la durata dell'esame. Pur essendo discrezionale il numero dei tomogrammi frontali e laterali che si possono eseguire per lo studio della base cranica, ci si limiterà ad illustrare i tomogrammi dei piani anatomici più di-

Digitized by Google

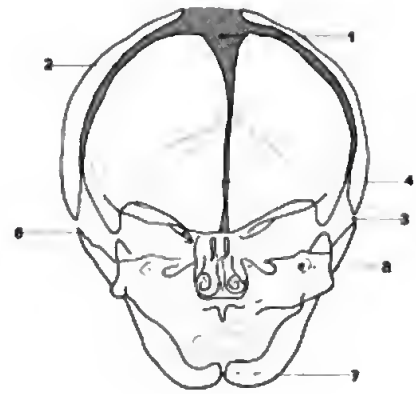


Fig. 29. Radiogramma frontale del c. di neonato. 1) Fontanella anteriore. 2) Sutura coronale. 3) Sutura parietotemporale. 4) Sutura metopica o frontale. 5) Nucleo labirintico della piramide del temporale. 6) Piccola ala dello sfenoide. 7) Sinfisi mentoniera.

mostrativi relativamente alle strutture della base cranica, fermo restando che nel singolo caso la scelta dei piani tomografici sarà condizionata dalle esigenze diagnostiche dell'indagine.

Onde evitare una lunga e artificiosa descrizione e inopportune ripetizioni di quanto già detto relativamente alle radiografie convenzionali, panoramiche e regionali, del c., per l'indagine tomografica della base cranica ci si limiterà all'illustrazione didascalica della relativa iconografia. Le figg. 23 e 24 illustrano rispettivamente l'anatomia tomografica secondo piani frontali e laterali della base cranica.

Calcificazioni endocraniche fisiologiche

A completamento dell'anatomia radiografica normale del c. dell'adulto si ritiene utile dare qualche cenno sulle calcificazioni fisiologiche che frequentemente si riscontrano a carico di alcune formazioni endocraniche e che, facilmente apprezzabili all'indagine radiografica, sono spesso di grande utilità diagnostica. Le più importanti sono:

a) la calcificazione dei legamenti clinopetrosi della dura madre;

b) la calcificazione della ghiandola pineale;

c) la calcificazione della grande falce cerebrale;

d) la calcificazione dei plessi corioidei.

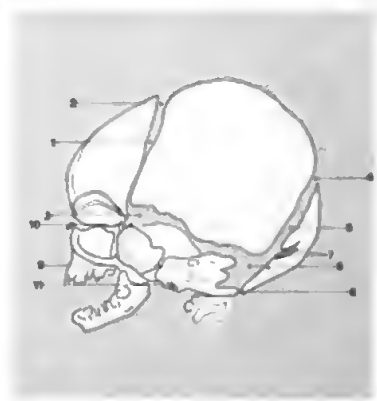


Fig. 30. Radiogramma laterale del c. di neonato. 1) Sutura coronaria. 2) Fontanella anteriore. 3) Fontanella anterolaterale. 4) Fontanella posteriore. 5) Sutura lambdoidea. 6) Fontanella posterolaterale. 7) Sutura mendosa. 8) Sutura squamocondiloidea. 9) Sincondrosi sfenoccipitale. 10) Sincondrosi intersfenoidale. 11) Anello timpanico.

Digitized by Google

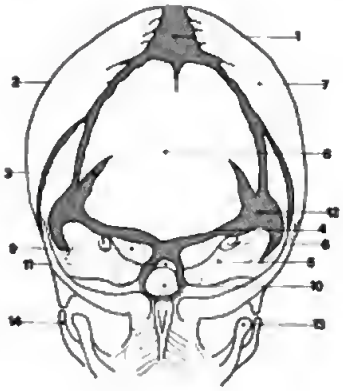


Fig. 31. Radiogramma semiassiale del c. di neonato. 1) Fontanella posteriore. 2) Sutura lambdoidea. 3) Sutura mendosa. 4) Sincondrosi squamocondiloidea. 5) Rocca petrosa. 6) Labirinto. 7) Osso parietale. 8) Squama occipitale. 9) Exoccipite. 10) Corpo dello sfenoide. 11) Basioccipite. 12) Fontanella posterolaterale. 13) Condilo della mandibola. 14) Arco zigomatico.

La calcificazione dei legamenti clinopetrosi della dura madre, apprezzabile soprattutto sul radiogramma laterale del c., si manifesta sotto forma di immagini lineari di densità calcifica, disposte obliquamente tra i processi clinoidei posteriori e l'apice della rocca petrosa.

La calcificazione della ghiandola pineale, apprezzabile sia sul radiogramma sagittale che su quello laterale del c., è presente in ca. il 50% degli individui. Si manifesta radiologicamente sotto forma di calcificazione nodulare o di aggregato di piccole calcificazioni disposte sulla linea mediana, a qualche centimetro superiormente al profilo della base cranica e poco posteriormente al piano frontale biauricolare (fig. 25).

La calcificazione della grande falce cerebrale, visibile soprattutto sul radiogramma frontale del c., si manifesta radiologicamente sotto forma di immagine lineare o lievemente fusiforme, di densità calcifica, orientata col suo maggior asse lungo il piano sagittale mediano, come è chiaramente dimostrato dalla fig. 26.

La calcificazione fisiologica dei plessi corioidei, di rilievo non molto frequente, si manifesta come agglomerati di calcificazioni puntiformi, quasi sempre bilaterali e simmetrici, apprezzabili sul radiogramma frontale e laterale del c. (fig. 27).

Anatomia radiografica del cranio nel neonato e nel bambino

Il c. del neonato è caratterizzato dal maggiore sviluppo della volta rispetto alla base e al massiccio facciale. La volta cranica, molto sottile, non possiede ancora una diploe. Le ossa della volta, ad ossificazione membranosa, sono costituite da grandi isole ossee separate da zone di tessuto connettivo che formano le fontanelle e le fessure interossee. Mancano le impronte vascolari. Gli *iuga* e le impressioni digitate sono appena accennati. Lo sfenoide è diviso dalla porzione basilare dell'occipitale per mezzo della sincondrosi sfenoccipitale, e dalla sua porzione orbitaria per mezzo della sincondrosi intersfenoidale. L'osso occipitale (fig. 28) è formato dal basioccipite, dalle porzioni simmetriche exoccipitali o condiloidee e dalla porzione squamosa: queste isole di ossificazione sono separate da tratti cartilaginei o sincondrosi. La porzione squamosa è separata dalla porzione exoccipitale per mezzo della sincondrosi squamocondiloidea o intraoccipitale posteriore, mentre l'exoccipite è separato dal basioccipite per mezzo della sincondrosi intraoccipitale anteriore o basioccipitale. La porzione squamosa dell'osso occipitale è costituita da due segmenti: un segmento superiore o interparietale di origine membranosa e un segmento inferiore o sopraoccipitale di origine cartilaginea. Della primitiva rima di separazione tra queste due porzioni, alla nascita, persiste generalmente solo la porzione laterale indicata col nome di sutura mendosa. Quando il segmento sopraoccipitale persiste separatamente prende il nome di «osso degli Incas» a motivo del suo frequente riscontro nel c. di antichi peruviani.

L'osso frontale è diviso in due porzioni simmetriche dalla sutura frontale o metopica. Non è ancora sviluppato il processo mastoideo e manca un vero e proprio condotto uditivo esterno osseo mentre l'osso timpanico forma un anello non completo avente la forma di una cornice di vetrino di orologio e serve ad accogliere il timpano. Il profilo della sella turcica è tondo, con la lamina quadrilatera corta e smussa. Mancano ancora o sono appena accennati i seni paranasali.

Le figg. 29, 30 e 31 illustrano le principali formazioni visibili nelle 3 proiezioni convenzionali d'insieme.

Il differenziamento e l'accrescimento del c. si verificano prevalentemente durante i primi 2 anni di vita così che, alla fine del 2° anno, sono già presenti quasi tutti i caratteri del c. dell'adulto. A quest'epoca si sviluppa infatti la diploe e sul tavolato interno compaiono le impressioni digitate, le creste intercirconvoluzionali e i solchi vascolari. Le fontanelle e le fessure interossee si riducono di ampiezza, sebbene con velocità variabile, e residuano le vere e proprie suture. La fontanella anteriore è completamente chiusa alla fine del 2° anno, quella posteriore può essere chiusa sin dalla nascita o chiudersi durante i primi mesi di vita. Le fontanelle laterali scompaiono durante i primi 2-3 anni di vita. Delle suture craniche, quella metopica si salda per prima, tra il 9° mese e il 3° anno di vita, sebbene a volte possa persistere oltre quest'epoca. La sutura mendosa persiste solo per alcune settimane dopo la nascita, mentre la sincondrosi tra il sopraoccipite e l'exoccipite scompare durante il 2° o 3° anno di vita, a differenza di quella sfenoccipitale che di solito scompare solo durante o dopo la pubertà.

Durante i primi 2 anni di vita ha inizio la pneumatizzazione del processo mastoideo: spesso è già completamente sviluppata alla fine del 2° anno.

Digitized by Google

I seni frontoetmoidali non sono ancora nettamente differenziati mentre sono bene apprezzabili quelli mascellari. Il seno sfenoidale è raramente visibile prima del 3° anno di età.

Bibliografia

Caffey J., *Pediatric X-Ray Diagnosis*, 1967, 5 ed., Year Book, Chicago.
Diethelm L., Olsson O. *et al.*, *Summa Radiologica*, VII, 1971, Piccin, Padova.
Du Boulay G. H., *Principles of X-Ray Diagnosis of the Skull*, 1965, Butterworths, London.
Encyclopédie médico-chirurgicale, *Radio-diagnostique*, I, tome 1, 2 ed., Masson, Paris.
Etter L. E., *Atlas of Roentgen Anotamy of the Skull*, 1956, Thomas, Springfield.
Loepp W., Lorenz R., *Roentgendiagnostica del cranio*, 1956, Abruzzini, Roma.
Mayer E. G., *Diagnose und Differentialdiagnose in der Schädelröntgenologie*, 1959, Springer, Wien.
Schaeffer J. P., Hodes Ph. J., *The Head and Neck in Roentgen Diagnosis*, I, 1956, Thomas, Springfield.
Schinz A. R., Baensch W. E. *et al.*, *Trattato di roentgendiagnostica*, IV, 1952, Abruzzini, Roma.
Shapiro R., Janzen A. H., *The Normal Skull, Roentgen Anotamy*, 1960, Hoeber, New York.
Taveras J. M., Wood E. H., *Diagnostic Neuroradiology*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.
Turano L., *Trattata di radiodiagnostica*, III, 1970, UTET, Torino.

FERNANDO CAVALLO

PATOLOGIA E CHIRURGIA

SOMMARIO

CENNI DI ANATOMIA CHIRURGICA col. 1359

Topografia craniocerebrale (col. 1361).

CRITERI DI TECNICA CHIRURGICA E CRANIOPLASTICA col. 1362

METODI DI ESPLORAZIONE E SEMEIOLOGIA col. 1369

AFFEZIONI DEI TEGUMENTI col. 1369

Lesioni traumatiche (col. 1369): *Lesioni traumatiche nel neonato. - Ferite.* - **Ustioni** (col. 1372). - **Flogosi acute** (col. 1372). - **Tumori** (col. 1372): *Cisti sebacee. - Cisti dermoidi. - Lipomi. - Neurafibromi del cuoio capelluto. - Angiomi. - Tumori epiteliali.*

AFFEZIONI DEL CRANIO OSSEO col. 1376

Malformazioni (col. 1376): *Cranio bifido. Meningocele. Meningoencefalocistocele. - Craniostenosi. - Platibasia e malformazioni della cerniera.* - **Generalità sui traumi craniocerebrali** (col. 1381). - **Fratture del cranio** (col. 1385): *Meccanismi patogenetici. - Classificazione delle fratture. - Sintomatologia e diagnosi.* - **Lesioni encefaliche da traumi cranici** (col. 1392): *Lesioni endocraniche immediate. - Complicanze precoci e tardive dei traumi craniocerebrali. - Esiti a distanza delle lesioni craniocencefaliche traumatiche.* - **Osteomieliti delle ossa craniche** (col. 1411): *Osteomieliti acute. - Osteomieliti croniche.* - **Tumori delle ossa craniche e malattie di natura sistemica** (col. 1413): *Osteomi. - Iperostosi, esostosi, endostosi. - Angiomi. - Displasia fibrosa. - Osteite deformante di Paget e osteite fibrocistica di Recklinghausen. - Tumori gigantacellulari. - Lipoidosi. - Granuloma eosinofilo. - Mielomi, plasmocitomi, infiltrati leucemici e pseudoleucemici. - Sarcomi. - Cardomi. - Alisteresi craniche, distruzioni lacunari.*

CENNI DI ANATOMIA CHIRURGICA

Il c. osseo e le parti molli pericraniche costituiscono l'involucro esterno dell'encefalo.

I *tessuti pericranici* sono: la cute, il sottocutaneo, lo strato muscoloaponeurotico, il tessuto areolare sottoaponeurotico, il periostio. I primi tre strati, almeno nella regione frontoccipitale, ne formano in pratica uno solo che, attraverso il tessuto areolare sottostante, è mobile sul periostio. Ne segue che le ferite che interessano l'aponeurosi (*galea capitis*), soprattutto se hanno una direzione perpendicolare alle sue fibre, divengono ampiamente beanti, al contrario di quelle più superficiali, e possono provocare scollamenti molto ampi. Un'altra particolarità anatomica è data dalla ricchissima vascolarizzazione che, da un lato, ci dà conto della notevole emorragia che accompagna le ferite del cuoio capelluto, e della sua persistenza; dall'altro consente la nutrizione di lembi anche molto vasti e con peduncolo relativamente ristretto; ciò facilita anche i processi di guarigione. Il periostio si lascia scollare facilmente, fuorché a livello delle suture o dei forami ossei di comunicazione (da ciò la possibilità di ematomi sottoperiostei). In corrispondenza delle regioni occipitale e temporale, i muscoli della nuca e i muscoli temporali, con le loro aponeurosi, conferiscono alle rispettive zone caratteri speciali, e consentono un'efficace protezione al contenuto endocranico quando si sia proceduto a resezioni ossee più o meno estese.

Involucro osseo. – L'encefalo è completamente ricoperto da una teca ossea di spessore variabile. Soltanto nel neonato e nei primi periodi di vita infantile questa copertura presenta delle deiscenze a livello delle fontanelle (anteriore o bregmatica, posteriore o lambdoidea, e laterali), che poi gradatamente si ossificano. L'involucro osseo è interrotto, a livello della base, là dove il bulbo si continua col midollo (grande forame occipitale). La teca cranica è formata da diversi pezzi di cui 4 impari (frontale, occipitale, etmoide, sfenoide) e 2 pari (parietali, temporali), uniti fra loro da suture: la frontoparietale o coronaria, la interparietale o longitudinale; la parietoccipitale o lambdoidea; la temporoparietale; le suture fra grande ala dello sfenoide e le ossa frontale-parietale-temporale (a forma di H: cosiddetto *pterion*); la sutura parietoccipitomastoidea (cosiddetto *asterion*). Vi sono poi le suture fra i vari segmenti costituenti la base. Le suture contribuiscono ad aumentare l'elasticità del c. Possono presentare diastasi in caso di ipertensione endocranica o per traumi. La loro ossificazione prematura è causa di deformazione del c.

La volta costituisce la parte maggiore dell'ovoide cranico, e può essere facilmente esplorata dall'esterno. È costituita da due lamine (o tavolati) di osso compatto, che racchiudono uno strato di osso spugnoso (la diploe), riccamente vascolarizzato, e di spessore diverso a seconda delle varie regioni. L'abbondante rete vascolare diploica (proveniente dai tegumenti e dai vasi meningei) consente la formazione di lembi osteoplastici, che conservano la loro vitalità anche se distaccati completamente dalla pachimeninge. La superficie esterna della volta è generalmente liscia, ma presenta alcune sporgenze cui si attribuisce valore da un punto di vista semeiologico. Sulla superficie interna si osservano sporgenze e rientranze, in rapporto con le circonvoluzioni cerebrali. In caso

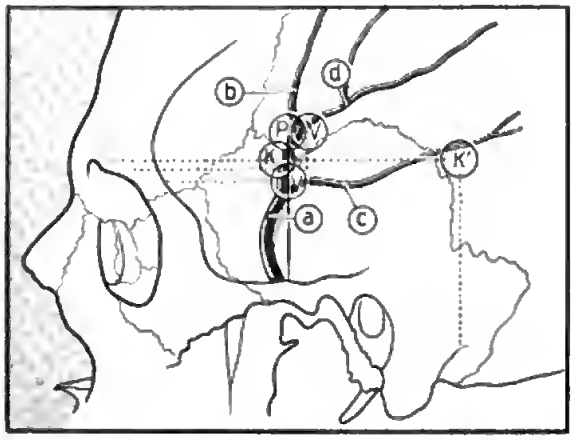


Fig. 32. Punti di repere per scoprire l'arteria meningea media. a) Tronco della meningea. b) Branca anteriore. c) Branca posteriore. d) Branca media. K) Processo di Krönlein per scoprire la branca anteriore della meningea. K') Processo di Krönlein per scoprire la branca posteriore. P) Processo di Poirier. V) (*al disotto di a-K*) Processo di Vogt. V) (*dietro a P*) Processo di Jacobson. (*Da Testut e Jacob, modificata*).

Digitized by Google

di ipertensione endocranica questo particolare disegnu si accentua (impressioni digitate).

La base cranica ha la superficie interna e quella esterna fortemente accidentale. Quella interna è divisa in 3 compartimenti, situati in piani diversi: fossa cranica anteriore, media e posteriore. La prima presenta medialmente l'apofisi *crista galli*, e, ai due lati, le docce olfattive; posteriormente il *planum* sfenoidale; lateralmente il tetto dell'orbita, assai sottile, e con solchi e sporgenze (eminenze mammillari). Non sono rare le fratture da contraccolpo di questo segmento.

Il pavimento della fossa cranica media (più basso) raggiunge la sua maggiore profondità nel cavo di Meckel; mentre all'indietro risale verso il margine della rocca petrosa. Il corpo dello sfenoide divide in due parti la fossa cranica media. Esso contiene la sella turcica. La fossa cranica posteriore si trova ad un livello ancora più basso, ed è limitata in avanti dalla faccia posteriore della rocca petrosa, mentre fra la parte mediale delle due rocche si interpone il *clivus*, che si estende per ca. 5 cm fra il *dorsum sellae* e il margine anteriore del forame occipitale. La struttura della base è assai ineguale nelle sue varie sezioni. Il pavimento delle fosse eraniche è in genere formato da lamine ossee molto sottili che tuttavia sono limitate verso i confini di ciascuna fossa da speroni più resistenti: lo sperone sfenoidale e la rocca. Più robusta ancora è la parte mediana della base, formata dal corpo dello sfenoide e dal *clivus*. Una tale diversità di struttura e di resistenza ha una notevole importanza per quanto riguarda la sede e la direzione delle fratture basilari. La base presenta (oltre al grande forame occipitale) numerosi fori e canali destinati al passaggio di nervi e di vasi. Condizione, questa, che facilita la compressione o la lacerazione di tali strutture quando si verifichino fratture basilari.

La presenza di organi e di cavità pneumiche comprese nella base ei rende conto di molteplici complicazioni osservate in occasione di traumi che abbiano colpito questa regione (emorragie e compressioni endorbitarie; lesioni dell'orecchio medio e interno; fessure traumatiche che mettono in comunicazione le cavità accessorie con lo spazio aracnoideo o con focolai di contusione cerebrale).

Topografia craniocerebrale

È ormai dimostrato che i numerosi punti di repere pericranici e cranici, di cui ci si serviva per il passato (ad es. il terzo medio della linea congiungente il *nasion* e l'*inion* per la scissura di Silvio; il punto situato 5-6 cm sopra l'arcata zigomatica e 1-2 cm davanti al trago per l'estremo inferiore del solco di Rolando; i punti di Krönlein per raggiungere sia il tronco principale che i rami di divisione dell'arteria meningea media (fig. 32) non permettono di raggiungere con la precisione necessaria punti ristretti prestabiliti nell'interno del c. Non esiste infatti una stretta, costante correlazione tra tali punti di repere e strutture cerebrali, superficiali o profonde. Le possibilità che ci vengono offerte, a tale fine, dagli esami radiografici con mezzo di contrasto (angiografia cerebrale, pneumoencefalo e ventricolografia, quest'ultima eventualmente anche con contrasto opaco) nonché l'uso che si fa, nella maggior parte dei casi, di lembi osteoplastici sufficientemente ampi, che permettono di scoprire superfici cerebrali abbastanza vaste, fanno sì che non esista problema sotto questo punto di vista. Tuttavia talora alcuni punti di repere ossei sono utili per raggiungere determinate strutture intracraniche, come ad es.: la protuberanza occipitale esterna o *inion* per il raggiungimento, attraverso un foro di trapano situato 3 cm sopra e all'esterno di essa, del corno occipitale e del crocicchio del ventricolo laterale (fig. 33); o la linea congiungente la protuberanza occipitale esterna al margine posteriore della mastoide, per la determinazione della divisione tra compartimenti sopra- e sottotentoriali; o la linea mediana sagittale, dalla glabella alla protuberanza occipitale esterna, per raggiungere la scissura interemisferica.

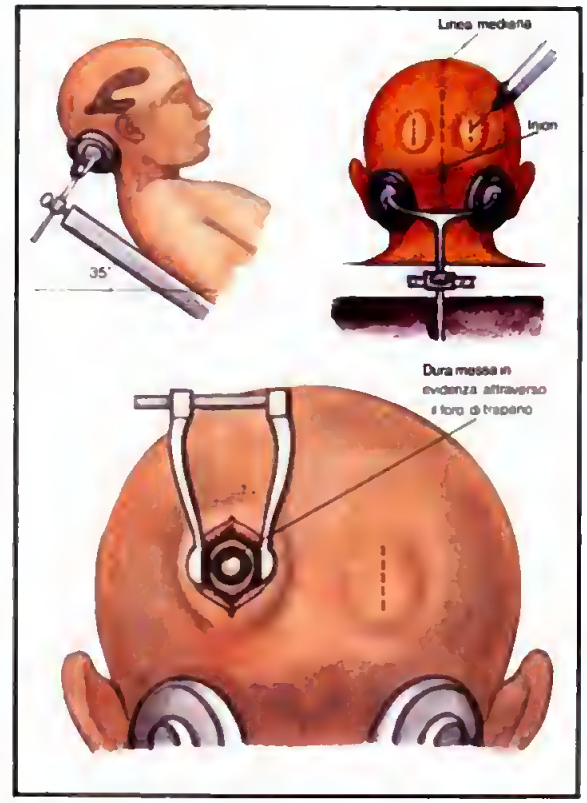


Fig. 33. Tecnica per la ventricolografia. (*Da Poppen, ridisegnata*).

CRITERI DI TECNICA CHIRURGICA E CRANIOPLASTICA

L'asepsi in chirurgia craniocerebrale ha un'importanza fondamentale, soprattutto quando si debbano eseguire manovre sul contenuto endocranico. Si consiglia di radere i capelli (parzialmente o totalmente a seconda dei casi) immediatamente prima dell'intervento; di lavare la cute con acqua sterile e sapone, di asciugare, e quindi disinfettare con alcol puro, con tintura di iodio, o con mercurocromo. L'anestesia, tranne che per gli interventi più semplici (come un foro di trapano per ventricolopuntura, o per vuotare un ematoma sottodurale), che vanno abitualmente eseguiti in anestesia locale, è quella generale con intubazione. Gli interventi sulle parti molli pericraniche costituiscono spesso la prima fase di operazione sul c. e sull'encefalo. Fondamentalmente essi non differiscono dagli interventi su altre zone cutanee. È bene tuttavia accennare a qualche particolarità locale. L'emostasi temporanea può essere ottenuta con la compressione sul tavolato osseo e quindi con pinze emostatiche e con *clips* rimovibili e recuperabili (fig. 34); l'emostasi definitiva, per mezzo della sutura dei margini cutanei, con punti ravvicinati, dopo aver legato i vasi arteriosi più importanti.

Nelle ferite di notevole ampiezza, e in ogni modo quando, per un difetto osseo, l'involucro cutaneo venga a costituire una copertura diretta del contenuto endocranico, è necessario suturare separatamente galea e cute (fig. 35). In parecchi interventi craniocerebrali si procede alla for-

Digitized by Google

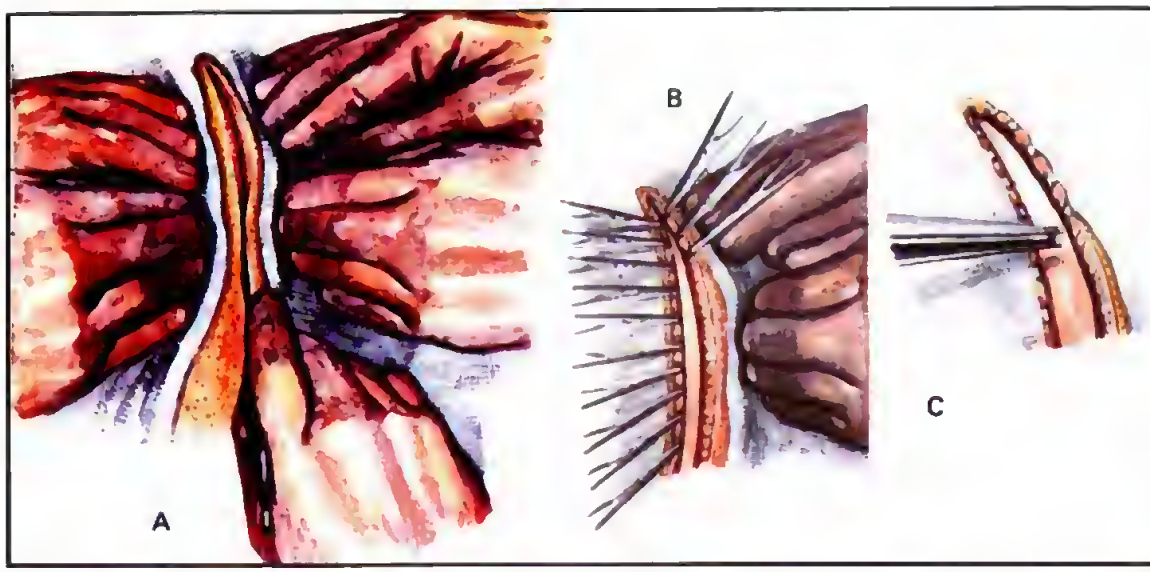


Fig. 34. Emostasi temporanea: con compressione digitale (*A*); con pinze emostatiche (*B*); con *agrafes* (*C*). (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

mazione di lembi il cui peduncolo corrisponde alla direzione delle arterie.

Questa precauzione e la ricca vascolarizzazione consentono di tagliare lembi molto ampi, anche se il peduncolo è relativamente stretto. Spesso si trae profitto del facile scollamento fra galea e tessuto sottoaponeurotico per ampliare la breccia cutanea (fig. 36) ed esporre largamente la teca cranica e le strutture intracraniche. È questa la manovra del cosiddetto *scalping*. In altri casi vengono tagliati uno o più lembi peduncolati, con lo scopo di chiudere o restringere perdite di sostanza cutanea situate, ad es., sopra difetti ossei, o per assicurare la chiusura di fistole, o per rivestire prolassi cerebrali (fig. 37).

Gli interventi sul c. osseo consistono o nella resezione di segmenti, più o meno ampi (cranioresezione definitiva), o nella formazione di lembi osteocutanei, che vengono ribattuti all'esterno (dopo averne fratturato il peduncolo)

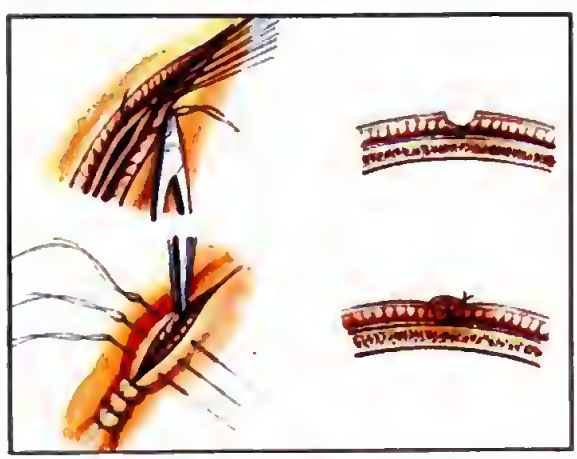


Fig. 35. Sutura della galea e della cute in piani separati. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

e quindi ricollocati nella loro normale posizione, al termine dell'intervento (cranioresezione temporanea). Si parla in questi casi di lembi osteoplastici, che si delimitano con fori di trapano, tra i quali l'osso è tagliato per mezzo di una sega di Gigli (figg. 39 e 40). Come è stato già detto, anche la vascolarizzazione ossea è abbondante, tanto che, dopo lo scollamento della dura dalla faccia interna del lembo, quest'ultimo sanguina abbondantemente e continua a sanguinare nonostante il distacco delle parti molli dalla sua faccia esterna. Di questa particolarità si deve tener conto per diminuire il pericolo di un'emorragia postoperatoria a provenienza dal lembo stesso (ematomi epidurali). L'emostasi ossea si ottiene anche con l'applicazione di cera, o di punte di legno infisse in alcuni forami vascolari, nonché con l'elettrocoagulazione. Al termine dell'intervento l'emostasi ossea va sempre controllata, e il lembo osteoplastico fissato o con punti sul periostio o se necessario con punti transossei. Quando sia stata eseguita una cranioresezione definitiva (come nelle decompressioni sottotemporale o sottoccipitale) è necessario provvedere ad una sutura particolarmente accurata dei piani muscolare e aponeurotico, in modo che non residuino deiscenze. Un intervento molto limitato e che, perfezionato e reso del tutto semplice, risale tuttavia alla più lontana antichità, è la cosiddetta trapanazione del c.: termine sotto il quale il profano tende a comprendere tutti gli interventi sul c. In realtà il termine trapanazione significa formazione di un orificio mediante uno speciale strumento: il trapano. È noto che sono stati trovati c. appartenenti ai periodi paleolitico e posteriori, i quali presentano orifici più o meno rotondi, praticati con vari strumenti e con scopi diversi (per es. religiosi, terapeutici). Oggi la trapanazione si effettua con trapani a mano o elettrici con dispositivi di sicurezza (trapano del tipo De Martell: fig. 38). Nella formazione di lembi osteoplastici essa consente l'introduzione di strumenti atti a tagliare l'osso (sega di Gigli); ma in altri casi rappresenta tutto o quasi il tempo osseo dell'intervento: tali sono le trapanazioni per eseguire una ventricolografia, o una puntura del cervello, o per mettere in

Digitized by Google

Fig. 36. Scollamento della galea dal pericranio. (*Da Rowbotham, ridisegnato*).

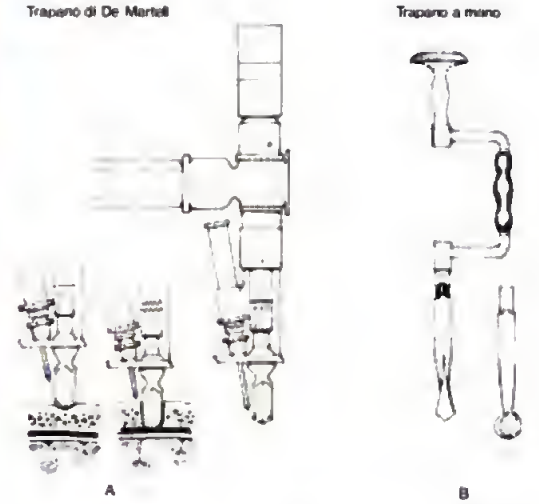


Fig. 38. *A*) Trapano di De Martell. *B*) Trapano a mano. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

evidenza e vuotare un ematoma epidurale o sottodurale, occasionalmente per pungere o vuotare un ascesso cerebrale, etc. In alcuni di questi casi l'orificio di trapanazione viene convenientemente allargato per mezzo di pinze ossivore. Di recente è stato introdotto l'uso di speciali trapani ad aria compressa, che permettono di risparmiare molto tempo nella effettuazione del lembo osseo, diminuendo l'emorragia diploica ed epidurale, ed eliminando la necessità di dovere ricorrere alle seghe di Gigli. Ai vari interventi praticati sul tavolato cranico per le affezioni più disparate segue non raramente una perdita di sostanza che, in determinate circostanze, può raggiungere notevoli dimensioni, anche a prescindere da quelle che il chirurgo esegue, a scopo decompressivo, nelle regioni temporale e sottoccipitale. Le piccole perdite di sostanza come quelle consecutive a trapanazioni, o di ordine traumatico accidentale, non richiedono cure speciali, soprattutto se sono situate in zone coperte da capelli. Ma quelle di notevole ampiezza, o situate in regioni sprovviste di capelli, possono richiedere misure terapeutiche, o per il fatto che i pazienti accusano un senso di diminuita sicurezza (timore che il cervello possa essere esposto a traumi), o per ragioni estetiche. Sembra anche che esse possano in qualche modo riuscire dannose all'equilibrio funzionale dell'encefalo ed essere causa di cefalee ribelli. Il costante aumento dei traumi craniocerebrali ha reso più frequenti i casi in cui si presenti la necessità di eseguire interventi di *cranioplastica*. Tale procedimento inoltre può trovare non rara applicazione, anche al di fuori della traumatologia, in determinate circostanze della pratica neurochirurgica, che comportino il sacrificio di un tratto più o meno vasto della teca cranica, come, ad es., un'osteite del lembo osteoplastico per sopraggiunta infezione postoperatoria, oppure l'infiltrazione dell'osso da parte di cellule tumorali (meningiomi intracranici). Uno dei problemi principali delle cranioplastiche è rappresentato dalla scelta del materiale da usare, come sostituto della teca ossea mancante. La grande varietà di materiali proposti ed usati testimonia delle difficoltà esistenti nell'individuare quello che abbia le principali caratteristiche di un buon sostituto dell'osso, e cioè resistenza, assenza di azione irritante e, per taluni di essi, modellabilità sufficiente. Mentre, quando si tratta di perdite di sostanza di piccole dimensioni, ottima applicazione trovano tuttora gli autotrapianti peduncolati osteoperiostei, alla Durante Righetti; nel caso di brecce ossee vaste possono essere usati autotrapianti liberi, prelevando il materiale sostitutivo dalle costole, dall'ala iliaca, dalla clavicola, dalla tibia. Svantaggi di questo metodo sono rappresentati dalla necessità di un doppio intervento, dalla difficoltà di adattare il trapianto alla forma della breccia ossea, dal possibile riassorbimento e dall'infezione. Un certo favore ha incontrato di recente l'uso di trapianti omologhi conservati con il congelamento. Anche per questi sussiste l'inconveniente della possibilità del riassorbimento e dell'infezione.

Tra i materiali per cranioplastica che recentemente sono stati più usati sono da menzionare il tantalio, il vital-

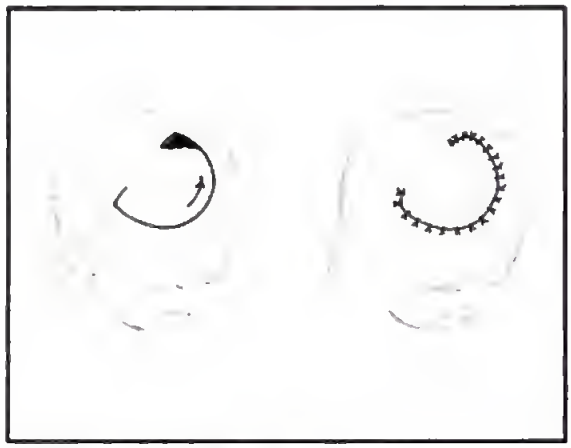


Fig. 37. Lembo peduncolato per chiudere perdite di sostanza cutanea. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

Digitized by Google

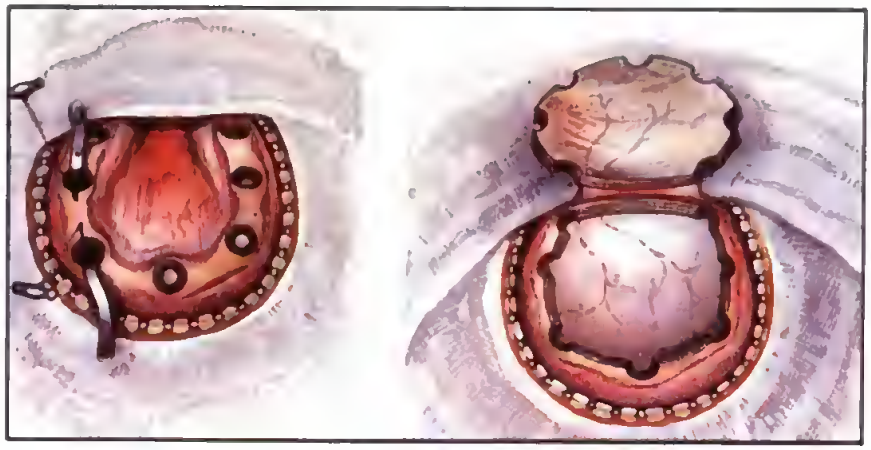
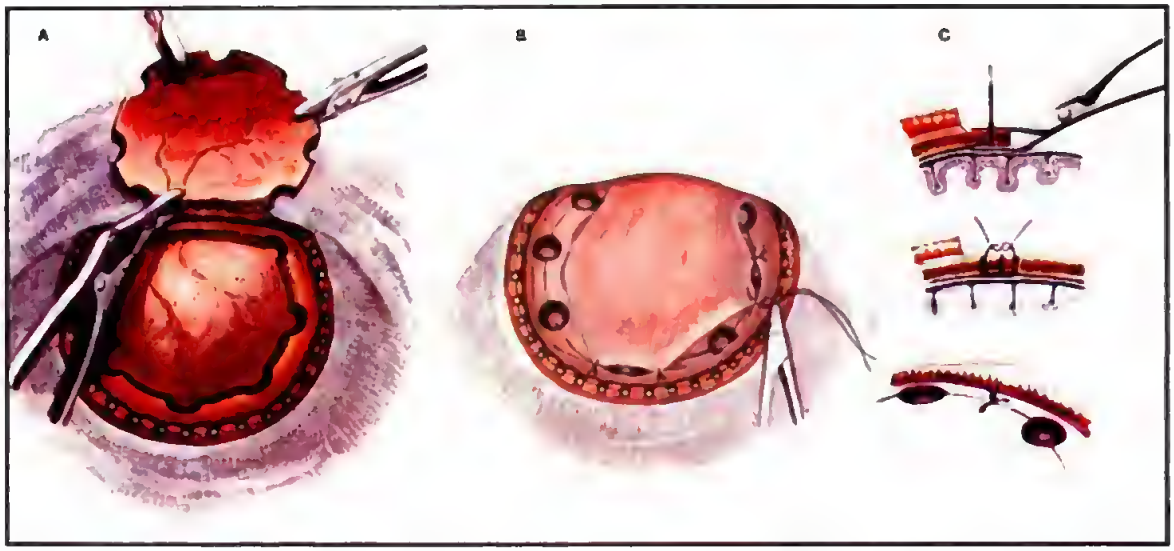


Fig. 39 (*a sinistra*). Confezione di un lembo osseo, eseguito con trapano e sega di Gigli. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

Fig. 40 (*in basso*). Chiusura di un lembo osseo. *A*) Per facilitare la riposizione del lembo è utile spesso asportare piccole porzioni di osso dalla parete inferiore del lembo. *B*) Riposizione con punti staccati della fascia temporale e del muscolo. *C*) Alcune volte può essere necessario usare del filo d'acciaio per fissare più efficacemente il lembo. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).



lio, l'acciaio inossidabile, il politene, le resine acriliche (plexiglas, paladon, palavit, pentacril simplex). Sebbene tutti questi materiali si equivalgano per quanto riguarda la tollerabilità, se usati convenientemente, è tuttavia da ricordare, come testimoniano diversi AA. (Rietz, Spence), la difficoltà che si incontra nella manipolazione dei metalli e, in grado minore, del politene, per ottenere la giusta forma. Non raramente inoltre i soggetti cui sia stata applicata una plastica metallica (acciaio inossidabile, tantalio), che oltretutto presenta lo svantaggio di essere radiopaca, lamentano cefalea quando siano esposti a temperature particolarmente elevate o basse. Tali plastiche craniche metalliche sembrano avere causato anche attacchi epilettici. Fattore non trascurabile è poi l'elevato costo di alcuni materiali, come il tantalio. Le prime cranioplastiche con metilacrilato (lucite) risalgono al 1940 (Zander); tuttavia, sino a pochi anni fa, tale metodo ha avúto diffusione piuttosto scarsa, soprattutto perchè richiede un doppio intervento, essendo necessaria la presa di una doppia impronta in cera. Quest'ultima, secondo taluni AA. (Tavernier e Le Beau), può anche essere eseguita attraverso le parti molli; ma la plastica preparata direttamente sulla breccia ossea ha indubbiamente maggiori probabilità di successo.

Un grande progresso in tema di cranioplastica in un unico tempo è costituito dall'impiego della *resina acrilica* (Oliver e Blaine, 1948; Woringer, 1950).

Una particolarità chimica delle resine acriliche è data dal fatto che le molecole degli esteri metilici dell'ac. metacrilico (monomeri) hanno la capacità di polimerizzarsi. Dall'unione del monomero (liquido) con il polimero (polvere) risulta una pasta cui possono essere dati la forma e lo spessore richiesti. Mentre un tempo la polimerizzazione e quindi l'indurimento della plastica (fino ad una durezza simile a quella dell'osso) richiedeva la compressione della pasta in apposita forma e il suo riscaldamento per oltre 1 h, recentemente l'aggiunta di sostanze favorenti la polimerizzazione ha reso superflui sia la compressione sia il riscaldamento, ottenendosi l'autopolimerizzazione, e quindi l'indurimento, nel breve tempo di 8-10 min. Durante questa fase si ha uno sviluppo di calore che raggiunge i 70-80 °C, ed è pertanto necessario seguire alcune norme per ovviare ai pericoli connessi con lo sviluppo di tali temperature elevate, e all'azione irritante del monomero, in rapporto soprattutto col basso pH, nella breve fase precedente la completa solidificazione della pasta. Per quanto riguarda il problema della sterilizzazione, è stato dimostrato da Woringer che il monomero liquido è sterile ed ha un'azione batteriostatica e che quindi la polvere è sufficientemente sterilizzata dall'aggiunta del liquido. Altri AA. (Spence) ritengono più prudente sterilizzare il polimero ed il monomero con raggi U. V.

Digitized by Google

La possibilità di eseguire plastiche craniche della grandezza e dello spessore desiderati, e modellabili a volontà direttamente sul difetto osseo, talora in modo così perfetto da avere nello spazio di pochi minuti una plastica ad intarsio, rappresenta un notevole vantaggio rispetto ad altri procedimenti finora usati. La modellabilità del materiale plastico costituisce uno dei precipui dati positivi del metodo, consentendo il rifacimento di parti del c. con speciali curvature, come, ad es., l'arcata orbitaria. La cranioplastica con resina acrilica, con la tecnica di autopolimerizzazione rapida secondo Woringer, è adottata da numerosi neurochirurghi che ne hanno messo in risalto i vantaggi e i buoni risultati (Woringer, Rietz, Money, Frugoni, Ruberti). È tuttavia doveroso dire che anche questo metodo di cranioplastica, come quello di Scoville e Mac Laurin, con rete di acciaio inossidabile, non è del tutto esente da inconvenienti; ciò è provato dalla insorgenza, talora a distanza di anni, di processi suppurativi sterili, che possono richiedere perfino la rimozione della plastica. V. anche: CHIRURGIA PLASTICA (III, 2144).

METODI DI ESPLORAZIONE E SEMEIOLOGIA

La semeiologia del c. si vale dei metodi comuni (ispezione, palpazione, percussione, ascoltazione, esami metrici, transilluminazione, esame radiografico diretto), e di metodi più specifici quali l'EEG, l'ecoencefalografia (EcoEG), la pneumoencefaloventricolografia, l'angiografia cerebrale, che tuttavia si riferiscono, piuttosto che agli involucri cranici, al contenuto endocranico. L'*ispezione* terrà conto della forma e del volume del c., delle tumefazioni e degli avvallamenti, e delle eventuali pulsazioni, del colorito della cute, etc. Con la *palpazione* si potranno controllare i dati messi in evidenza con l'ispezione, apprezzare le eventuali modificazioni della temperatura locale e l'occasionale presenza di aria al disotto dei tegumenti; lo stato di edema; la dolorabilità localizzata o diffusa; la consistenza, le sporgenze o gli avvallamenti; la fluttuazione, la riducibilità, etc. La *percussiane* dà in alcune fratture e in taluni stati idrocefalici un suono di pentola fessa (sintomo di MacAwen) e, nelle raccolte aeree endocraniche di origine traumatica, una risonanza timpanica.

L'*ascoltazione* è scarsamente adoperata nella semeiologia cranica; tuttavia essa permette di percepire rumori vascolari in alcuni stati idrocefalici, e rumori sincroni con le pulsazioni cardiache in casi di aneurismi arterovenosi, come pure nelle fistole carotico-cavernose consecutive a traumi, ed in alcuni tumori encefalici molto vascolarizzati.

La radiografia costituisce uno dei mezzi d'indagine più importanti nelle affezioni del c., a cominciare dalle fratture. Oltre alle proiezioni più comuni è talora necessario ricorrere a proiezioni speciali, spesso con l'ausilio della stratigrafia, sia per dimostrare alcune linee di frattura, sia per mettere in evidenza, ad es., i forami ottici o i forami acustici interni.

AFFEZIONI DEI TEGUMENTI

Lesioni traumatiche

Lesioni traumatiche nei neonati

Nel *neonato* è da menzionare soprattutto il *tumore da parto*, che è una infiltrazione ematica a carico del cuoio capelluto, di consistenza molle, e che può essere più o meno estesa sulla convessità e dura in genere 36-48 h. Raramente assistiamo oggi a perdite di sostanza del cuoio capelluto, o ecchimosi o zone necrotiche, dovute o al-

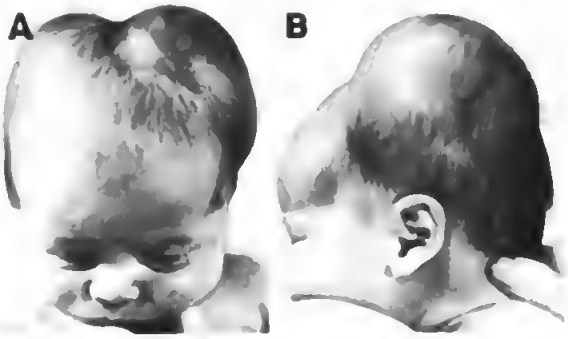


Fig. 41. Cefaloematoma parietale bilaterale in un bambino di 13 giorni. È assai evidente la delimitazione delle tumefazioni in corrispondenza dei bordi delle suture sagittale, coronale e lambdoidea. I profondi solchi fra le due tumefazioni parietali sono dovuti alla fissità del periostio alla sutura sagittale. *A*) Visto di fronte. *B*) Visto di lato. (*Da J. Caffey*).

l'applicazione del forcipe o alla pressione prolungata della testa su segmenti ossei del bacino materno. I segni lasciati dall'applicazione del forcipe variano (a parte la durata e il modo di applicazione) a seconda della posizione della testa fetale. Lo stesso nervo facciale può risultarne leso (paresi, paralisi).

Il *cefaloematoma* è costituito da una tumefazione che si osserva non eccezionalmente nei neonati (fig. 41) e che sembra avere una sede quasi costante in corrispondenza dell'angolo posterosuperiore del parietale. Si tratta di un ematoma a sede sottoperiostea dovuto ad una frattura verificatasi durante il travaglio del parto, e che interessa maggiormente la lamina interna del parietale, in vicinanza della fontanella di Gerdy, dalla quale ha successivamente origine il *foro parietale*. L'ematoma sottoperiosteo può comunicare con un ematoma sottodurale. La tumefazione, ricoperta da cute normale, è fluttuante, non riducibile, e la sua base è circondata da un orletto duro; può essere bilaterale; talora si ossifica. Di solito il versamento ematico si riassorbe lentamente, ma per affrettarne la guarigione si aspira il contenuto, mentre lo svuotamento attraverso incisione è indicato nei casi in cui sia sopravvenuta un'infezione. *Dopo la nascita*, oltre le abrasioni e le escoriazioni, sono frequenti le contusioni delle parti molli, che possono provocare emorragie sottocutanee, sottoaponeurotiche e sottoperiostee. Nel sottocutaneo, data la struttura di questo, sono limitate e provocano la rapida comparsa di ecchimosi. Le emorragie sottoaponeurotiche possono assumere notevole estensione e condurre alla formazione di ematomi. La caratteristica mollezza della parte centrale, e l'orlo che ne limita la base, possono simulare un focolaio di frattura con avvallamento. Si differenziano da questo perché l'orlo (costituito da coaguli) sporge rispetto al tavolato cranico circostante, ed è, di solito, modificabile alla pressione diretta. Meno frequente l'*emotoma sottoperiostea*, mentre in casi di trauma molto violento, o quando l'azione traumatica sia prolungata, si può avere la necrosi di una zona più o meno vasta dei tegumenti. La guarigione, che abitualmente si verifica spontaneamente, può essere agevolata dall'aspirazione del contenuto.

Ferite

Costituiscono una delle lesioni traumatiche più frequenti. Si distinguono: ferite da punta, da taglio, da punta e taglio, contuse, da strappamento, con perdita di sostanza, con

Digitized by Google

ritenzione di corpi estranei. A seconda che la o le ferite interessino la sola cute, o anche la galea, il divaricamento è scarso o notevole. Vi influiscono anche la direzione della ferita e la sua sede. Si è già accennato all'abbondanza dell'emorragia e ai modi per frenarla. I corpi estranei che possono trovarsi in queste ferite provengono o dall'esterno (terriccio, frammenti di vetro, etc.) o dall'individuo stesso (capelli; o anche schegge ossee e poltiglia cerebrale, quando l'agente traumatico abbia interessato il c. e l'encefalo). Nelle ferite da arma da fuoco i margini possono presentare segni di ustione o apparire anneriti. Ciò si verifica per colpi sparati a bruciapelo. Quando un proiettile abbia provocato una ferita transfossa il foro di uscita è, di solito, più grande di quello di entrata; ha margini sfrangiati e può contenere schegge ossee. Un'accurata osservazione di questi particolari può rivestire notevole importanza medicolegale. I caratteri delle ferite dei tegumenti craniei permettono di solito di farsi un concetto, per lo meno approssimativo, sulla natura dell'agente traumatico; ma può accadere che, o per la elasticità della cute o per la presenza di sporgenze ossee (come l'arcata sopraorbitaria), un proiettile d'arma da fuoco, o un colpo di sasso, provochi una lesione che abbia i caratteri di una ferita da punta; mentre per l'urto contro uno spigolo può aversi una discontinuità del tutto analoga ad una ferita da taglio. In alcune occasioni si verificano asportazioni più o meno vaste di cuoio capelluto, talora con ampia scopertura del tavolato osseo. In tali circostanze sorge non solo il problema del rifacimento delle zone asportate, ma anche quello di prevenire l'infezione dell'osso scoperto. I due problemi sono in realtà intimamente connessi, in quanto assicurando precocemente la copertura dell'osso, si riesce di solito a prevenire l'infezione. Non raramente si osservano ferite multiple e, nello stesso tempo, vasti scollamenti.

Con il termine inglese *scalping* 'scalpo', entrato in uso per designare alcune ferite da strappamento, si intende il risultato della trazione violenta esercitata su di una notevole massa di capelli. Nelle forme più classiche le parti molli si lacerano in corrispondenza delle arcate sopraorbitarie, e la linea di lacerazione prosegue indietro verso le tempie e al disopra del padiglione dell'orecchio fino alla nuca. A seconda dei casi questo vasto lembo, che comprende tutto il rivestimento cutaneo aponeurotico della volta, conserva un peduncolo nucale, o viene completamente staccato. In altre circostanze lo *scalping* è parziale. Si è già ricordato che questa speciale ferita da strappamento è resa possibile dalla lassità del tessuto sottoaponeurotico e, d'altra parte, è condizionata dalla resistenza offerta alla trazione dalla massa dei capelli. Si è anche detto che non raramente il chirurgo utilizza uno *scalping* parziale in alcuni atti operativi. Nonostante l'ampiezza della ferita, l'emorragia è, di solito, non troppo abbondante, il che è in rapporto con lo stiramento subito dai vasi, e forse anche con lo stato di *shock* traumatico, nel quale i pazienti di solito cadono, nel caso di *scalping* molto esteso. Una volta la mortalità da *scalping* traumatico era notevole e quasi certamente in rapporto, oltre che con eventuali lesioni concomitanti e con lo shock, anche con le successive complicazioni infettive. Nello *scalping* totale, purché sia conservato un peduncolo cutaneo di una certa ampiezza, previa rasatura, asportazione di ogni corpo estraneo, escissione delle parti contuse, emostasi accurata e trattamento locale con antibiotici, tutto il mantello cutaneo viene rimesso a posto ed i margini suturati. È opportuno collocare drenaggi in corrispondenza delle parti declivi.

In molti casi si riesce ad ottenere una guarigione che può anche avvicinarsi ad una guarigione per prima. Se il lembo è completamente distaccato è inutile rimetterlo *in situ*. Bisognerà in tali circostanze adottare tutte quelle misure che servono a prevenire o ad attenuare l'infezione della vasta ferita, e successivamente coprire la perdita di sostanze con lembi (anche prelevati a distanza) e con innesti. Nei casi adatti tale copertura potrà essere iniziata anche immediatamente dopo il trauma. Quando un'infezione sia già in atto, con segni di osteomielite del tavolato osseo scoperto, saranno adottate le misure di ordine generale e locale, atte ad eliminare l'infezione, e si procederà quindi alla copertura con lembi ed innesti.

Ustioni

Nulla di particolare da dire per quelle superficiali del solo cuoio capelluto; in quelle profonde ci può essere interessamento più o meno esteso del tavolato osseo con conseguente sequestro, la cui delimitazione può accompagnarsi a processi suppurativi. Per quanto riguarda il trattamento, esso sarà quello delle ustioni in genere (v. USTIONI), con la necessità, in caso di lesioni vaste e profonde che portano a perdita di sostanze pericraniche e craniche, nonché a cicatrici retraenti, di dover ricorrere ad interventi di chirurgia plastica delle parti molli e del c. La necrosi a carico dei tegumenti cranici da roentgenterapia, abbastanza frequente per il passato, è oggi di rara osservazione; e ciò perché attualmente si ricorre alla terapia con cobalto nel trattamento dei tumori endocranici.

Flogosi acute

Le infezioni acute delle parti molli pericraniche sono per lo più secondarie a traumi di vario tipo (ferite, ferite lacerocontuse, ematomi). Sono da ricordare soprattutto: l'*erisipela*, la *foruncolosi* del cuoio capelluto, gli *ascessi* ed i *flemmoni* diffusi. Per quanto riguarda la prima, appunto per la tempestività con cui viene abitualmente instaurata una terapia con antibiotici, essa è di rara osservazione, per lo meno nella sua forma conclamata; è tuttavia da ricordare che per la presenza dei capelli e per il colorito non molto acceso della erisipela in questa sede, essa potrà sfuggire per un certo tempo all'osservazione; tra le complicanze si ricordano i flemmoni e le trombosi venose con possibile diffusione meningea e a distanza. La foruncolosi del cuoio capelluto è dovuta all'infezione dell'apparato pilosebaceo; e per le particolari condizioni anatomiche locali (speciale compattezza del sottocutaneo), la tensione determinata dal processo flogistico tende ad accentuarsi, donde la durezza lignea della tumefazione. L'ascesso e il flemmone sono per lo più secondari a ferite infette, o ad una delle lesioni sopra menzionate. È da ricordare soprattutto la tendenza alla diffusione in superficie, favorita dalla scollabilità della galea, donde spesso compare cospicuo edema della regione orbitaria e della faccia; e la possibilità di un interessamento della teca ossea e, attraverso le vene comunicanti, di una diffusione ai seni endocranici. Il trattamento sarà medico (antibiotici, sulfamidici, vaccini e autovaccini nel caso di foruncolosi) e chirurgico (vuotamento tempestivo delle raccolte ascessuali e flemmonose, prima che vi sia una diffusione alla teca ossea e soprattutto all'encefalo).

Tumori

Per praticità di esposizione sono qui trattate anche affezioni, quali cisti sebacee, dermoidi, lipomi, neurofibromi del cuoio capelluto, angiomi, che per la loro natura e comportamento non andrebbero definiti come tumori veri e propri, e tumori epiteliali.

Digitized by Google

Cisti sebacee

Si tratta di cisti da ritenzione formate da una ghiandola sebacea enormemente distesa dall'accumulo del materiale secreto e ritenuto, per l'occlusione del dotto escretore; secondo taluni l'occlusione sarebbe da riferire ad una malformazione congenita. I tegumenti cranici rappresentano una sede prediletta di queste cisti, che, pur originando nel derma, possono invadere il sottocutaneo. Spesso multiple, sono indolori, mobili nel sottocutaneo, aderenti al derma. Talora il paziente si accorge della loro presenza allorché si pettina. L'accrescimento è lento, ma possono raggiungere cospicue dimensioni, con prevalente danno estetico. La principale complicanza è costituita dall'infezione, mentre rare sono la rottura e la fistolizzazione, come anche la degenerazione maligna, che si verificherebbe solo nelle vecchie cisti. La terapia consiste nell'asportazione completa della cisti con la sua parete.

Cisti dermoidi

Contrariamente alle cisti sebacee, che di solito non si riscontrano prima dei 15 anni, le dermoidi si osservano anche nella fanciullezza. Quasi sempre solitarie, hanno una forma emisferica; la loro sede è relativamente costante: grande e piccola fontanella; mastoide; parte più esterna del margine sopraorbitario; angolo interno dell'occhio-glabella.

Si ammette che la loro formazione sia da attribuire ad inclusione embrionaria di frammenti epiteliali cutanei. Tale inclusione si verifica durante il periodo embrionario, ma occasionalmente avviene anche in seguito a traumi. La parete delle cisti dermoidi, assai più spesso di quella delle cisti sebacee, ha una struttura che ripete quella dell'epidermide e del derma, ivi comprese le ghiandole e i follicoli piliferi.

Lipomi

Sono rari, a sede più frequente frontale, talora solitari, alle volte multipli; si sviluppano per lo più nel sottocutaneo, altre volte hanno origine osteoperiostea, e il loro volume varia da quello di un pisello a quello di una testa di feto. La struttura può variare da nettamente lipomatosa a fibrolipomatosa e anche sarcomatosa. La terapia consiste nell'asportazione, che può presentare qualche difficoltà allorché il tumore abbia raggiunto un notevole volume o abbia un largo impianto periosteo.

Neurofibromi del cuoio capelluto

Si possono distinguere tre varietà: 1) neurofibroma semplice o solitario, da considerare certamente raro; 2) neurofibromi multipli, facenti parte del quadro della neurofibromatosi di Recklinghausen della quale possono costituire, per molto tempo, quando siano già presenti nell'età infantile, l'unico segno; 3) neurofibroma plessiforme: è questo il termine che viene dato a questi tumori quando il nervo colpito presenta un ingrossamento irregolare: in alcuni punti cilindrico, in altri sferico, in altri ancora fusiforme, raggiungendo talora notevoli dimensioni. Una affezione dei tegumenti cranici particolarmente rara è la cosiddetta *elefantiasi neuramatode* consistente in una tumefazione pianeggiante, con sporgenze, alle volte pendule, e solchi, a sede palpebrorbitale, con possibile estensione verso la regione temporale e la mastoide; formata da tessuto interstiziale fortemente vascolarizzato, in parte fibrillare, in parte grassoso, e da cordoni nervosi di vario calibro e di complessa distribuzione (questi ultimi costituenti l'elemento caratteristico del tumore). Per tale affezione, come per quella similare denominata *pachidermatocele*, dato il notevole volume spesso raggiunto e la conseguente deformazione, l'unica terapia è ovviamente quella chirurgica (Chiasserini), che per i caratteri della lesione necessita spesso interventi in più tempi, cui dovranno seguire operazioni di chirurgia plastica.

Angiomi

Non si tratta di tumori veri e propri, bensì di malformazioni congenite, costituite da vasi immaturi mal differenziati, o che, pur maturi, siano morfologicamente alterati. Da un punto di vista anatomopatologico bisogna distinguere: l'*angioma cavernoso*, formato da lacune vascolari a stretto contatto l'una con l'altra di colore rosso scuro, bluastro, talora circoscritto, talaltra diffuso; l'*angioma racemosa* comprendente le *teleangettasie*, formate da capillari dilatati a pareti ispessite; e, particolarmente importante, ai fini soprattutto del trattamento, l'*angioma racemosa arteravenoso* o *cirsoideo*; mentre le varietà pure, *arteriosa* e *venosa*, sebbene teoricamente ammesse, non sono in pratica riscontrate. L'angioma arterovenoso è dovuto ad un'anomala comunicazione tra arteria e vena, per mezzo di un convoluto di vasi, più o meno numerosi, istologicamente immaturi, senza la normale interposizione di circolo capillare. Poichè la precipua caratteristica dell'angioma arterovenoso è l'agenesia capillare, è logico riportare l'origine della malformazione proprio ad una fase precoce dello sviluppo del letto capillare del circolo cerebrale. Questa corrisponde al II dei 5 stadi in cui è stato suddiviso da Streeter il periodo dello sviluppo precoce di tale circolo: mentre appare importante anche il III stadio (della stratificazione), con la comparsa delle meningi e del c., in cui il sistema vascolare, che s'inizia alla base dell'encefalo per diffondersi lentamente al vertice, si stratifica in vasi superficiali durali e piali (così che la malformazione potrà essere del cuoio capelluto, della dura o del cervello).

Gli *angiami semplici* si presentano per lo più come macchie rosso-vinose, a periferia più o meno frastagliata, oppure formano una sporgenza di colore variabile dal bluastro al rosso-vinose, con superficie liscia o ineguale, di volume variabile. Talora nelle forme pianeggianti l'estensione potrà essere a carico di buona parte del viso e del capo, con conseguenze gravi dal punto di vista estetico. Tale forma corrisponde anatomopatologicamente alla varietà teleangettasica, o a quella cavernosa. Di questo tipo è l'angioma cutaneo della *malattia di Sturge Weber* o *angiamatosi encefalotrigeminale* in cui all'angioma cutaneo nel territorio di distribuzione di una o più branche del nervo trigemino si accompagna un angioma di tipo capillare-venoso a carico dell'emisfero cerebrale omolaterale. La varietà *arterovenosa* dell'angioma del cuoio capelluto (aneurisma cirsoideo o aneurisma arterovenoso di tipo angiomatoso) è più rara della varietà omologa cerebrale, ed ha come sedi predilette la regione frontotemporale e quella occipitale; si presenta sotto forma di tumefazione, alle volte pianeggiante, altre volte rilevata, specie negli esemplari più voluminosi, di estensione varia; alla palpazione si può apprezzare un convoluto di cordoni pulsanti, e un fremito sincrono con le pulsazioni; all'ascoltazione si avverte un soffio per lo più continuo, con rafforzamento sistolico. Il rumore vascolare è per solito avvertito dal paziente cui può procurare notevole fastidio; esso scompare o si attenua con la compressione dei tronchi afferenti. Sebbene molti angiomi siano limitati al cuoio capelluto, esiste la possibilità che alcuni di essi presentino una componente anche intracranica, sia durale che cerebrale. Ciò comporta la

Digitized by Google

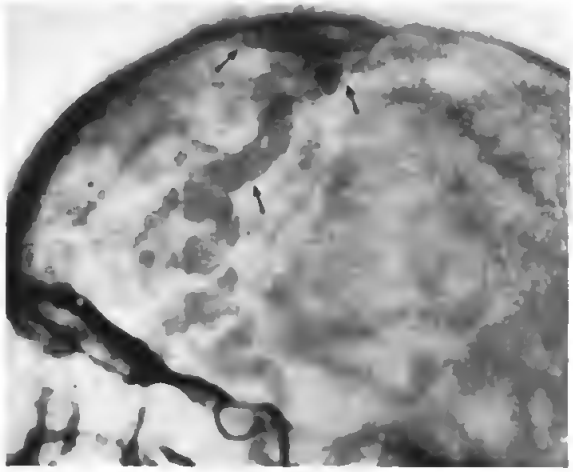


Fig. 42. Aneurisma arterovenoso del cuoio capelluto. Si noti il grosso tronco venoso che decorre al davanti della sutura coronale e drena l'aneurisma di cui sopra. (*Da Olivecrona*).

necessità di un completo esame angiografico cerebrale, con la visualizzazione del territorio di irrorazione e della carotide esterna (figg. 42 e 43) e della interna, prima di prendere in considerazione un trattamento chirurgico. Mentre per le forme molto limitate sono descritte guarigioni spontanee, in quelle estese di tipo arterovenoso c'è la tendenza all'aumento di volume, nonché il pericolo di rottura in seguito a traumi anche lievi, con conseguenti emorragie anche cospicue che possono mettere in pericolo la vita del paziente, se non si interviene tempestivamente e adeguatamente, per cui l'unico trattamento sarà quello chirurgico. Questo potrà presentare anche notevoli difficoltà, qualora la malformazione extracranica sia molto voluminosa (fig. 44) e, soprattutto, se si accompagna ad una eguale forma encefalica. Sarà necessario fare ricorso a tutti quegli accorgimenti, attualmente a disposizione, per ridurre al minimo l'emorragia intraoperatoria e combatterne le conseguenze (interventi eseguiti in ipotensione controllata con l'ausilio di respiratori, e

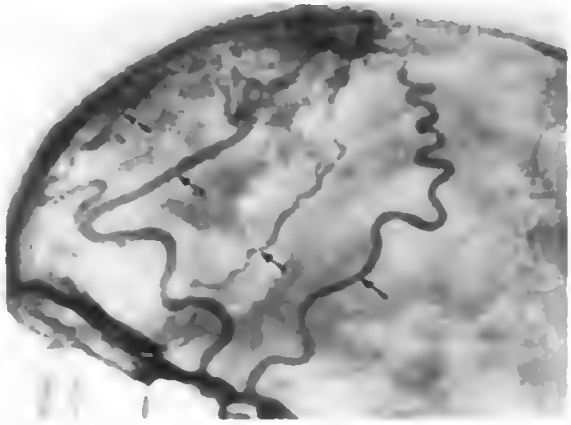


Fig. 43. Aneurisma arterovenoso del cuoio capelluto nutrito dalle arterie temporale superficiale e meningea media notevolmente ipertrofiche. La meningea media è la terza dal davanti. (*Da Olivecrona*).

avendo a disposizione cospicue quantità di sangue da potere trasfondere).

Tumori epiteliali

Benigni. – Abbastanza frequenti i *papillomi*, che sono piccoli tumori molli, talora multipli, e che per traumi ripetuti (come per l'azione del pettine) possono sanguinare o infiammarsi. Possono andare incontro ad una trasformazione cornea e acquistare l'aspetto di *corni* (di forma conica o spiroide) lisci o rugosi, che possono raggiungere anche notevoli dimensioni. La terapia è chirurgica, e consiste nell'asportazione.

Maligni. – Piuttosto rari gli *epiteliami* che hanno uno sviluppo lento e possono impiantarsi su cicatrici, o derivare dalla trasformazione di un papilloma, oppure originare da ghiandole sudoripare o sebacee. La forma pianeggiante si ulcera e cresce lentamente tanto in superficie che in profondità, mentre la varietà nodulare è più maligna, per la possibile invasione anche del tavolato cranico. La terapia sarà costituita prevalentemente da roentgen- e radiumterapia, eventualmente con associazione di intervento; a quest'ultimo potrà seguire un'operazione di plastica.

AFFEZIONI DEL CRANIO OSSEO

Malformazioni

Facendo astrazione dai difetti più o meno vasti della teca cranica, associati a mancato sviluppo di segmenti encefalici, sino all'anencefalia, e che non sono compatibili con la vita, tra le malformazioni del c., siano ereditarie o acquisite, associate spesso a processi malformativi encefalici, vanno menzionate particolarmente: 1) *c. bifido*; 2) *le craniostenosi*; 3) *la plotibasia e le malformazioni dello cerniero.*

Cranio bifido. Meningocele. Meningoencefalocistocele

La lesione primitiva è rappresentata da una lacuna congenita della teca cranica, dovuta ad un arresto di sviluppo dei soli involucri della parte cefalica della doccia neurale, e anche di parti più o meno estese di quest'ultima. Allorché il tutto si limita al solo difetto osseo, si parla di *cranium bifidum* occulto o di *perforaziane congenito* (Robinson); quando invece attraverso la lacuna ossea fuoriescono porzioni di strutture meningee e (o) cerebrali rivestite da cute, si parlerà di *meningocele* o di *meningoencefalocele* (fig. 45). Allorché nell'ernia è contenuta una porzione più o meno grande di un ventricolo laterale si parlerà di *meningoencefalocistacele* (fig. 46). A seconda della sede si distinguono:

a) *Meningoencefaloceli della volta*:
   1) *occipitali* (*sopra- e sottotentoriali*);
   2) *sincipitali*;
   3) *della sutura metopica*;

b) *Meningoencefaloceli della base*:
   1) *frontoetmoidali* (o *della glabella*) (fig. 47);
   2) *sfenarbitali*;
   3) *nasaforingei* (fig. 48).

I meningoencefaloceli occipitali rappresentano la localizzazione più frequente, mentre assai rari sono quelli sincipitali.

1. *Sintomatologia.* – L'encefalocele *frontaetmaidale* e quello della volta si presenta sotto forma di tumefazione di volume vario, sessile o peduncolata, ricoperta di cute normale, altre volte atrofica; può essere pulsante e molle, spesso riducibile; più di rado non partecipa alle variazioni di tensione endocranica (forme escluse); abitualmente si tende col pianto e sotto sforzi; con la palpazione si riesce

Digitized by Google

Fig. 44. Voluminoso aneurisma arterovenoso dell'arteria carotide esterna. (*Da Olivecrona*).

spesso a sentire il cercine osseo che delimita la tumefazione alla base.

La varietà *nasofaringea* si appalesa abbastanza precocemente per l'ostruzione respiratoria dovuta alla sede, mentre quella sfenorbitale può provocare esoftalmo. Sintomi neurologici, espressione di altre malformazioni del sistema nervoso che, più o meno associate a lesioni della stessa natura a carico di altri organi ed apparati, coesistono con il c. bifido, possono essere gli attacchi epilettici e i deficit di sviluppo somatico e psichico.

2. *Diagnosi*. – Essa è facile per i meningoencefaloceli della volta e per quelli frontali, meno facile invece per le varietà più rare: nasofaringea e sfenorbitale. Per la prima di queste due, bisogna ricordare l'importante diagnosi differenziale con i polipi nasali: i polipi sono assai rari nei primi anni di vita, e sono per lo più del meato medio, mentre gli encefaloceli sono congeniti, e inseriti sul tetto del meato superiore e, talora, si associano a rinoliquorrea. Per quelli sfenorbitali si può pensare erroneamente ad una fistola carotido-cavernosa, contro la quale però stanno la congenicità e l'assenza del soffio. Ovviamente in casi dubbi indispensabile sarà l'esame radiografico, talora con necessità di stratigrafia, che dimostrerà la breccia ossea. Per stabilire l'esatta costituzione della tumefazione, la presenza in essa di parti dell'encefalo, come ventricoli cerebrali sarà necessario ricorrere alla pneumoencefalografia. Il trattamento è chirurgico: relativamente semplice nel meningocele, può presentare maggiori difficoltà nell'encefalo-

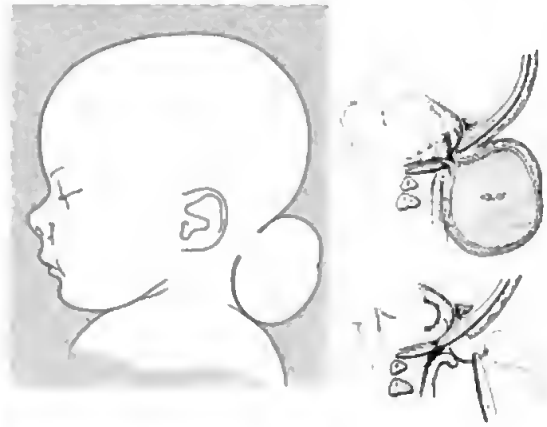


Fig. 45. Meningocele occipitale: la tumefazione è costituita dalle sole meningi e contiene liquor. *In basso a destra*: lo schema dimostra la chiusura operatoria della breccia cranica. (*Da Dandy, modificata*).

cele; talora potrà rivestire carattere di urgenza come nel caso di un meningocele ulcerato o nella varietà nasofaringea per i disturbi respiratori da esso provocati.

Craniostenosi

Per craniostenosi si deve intendere, secondo Virchow che per primo usò questo termine, quella malformazione del c. secondaria ad una saldatura precoce di una o più suture craniche. L'argomento è svolto, sia per quanto concerne l'etiopatogenesi che la sintomatologia e il trattamento, sotto la voce CRANIOSINOSTOSI. Per le forme complesse di craniostenosi con interessamento di altre parti dello scheletro (disostosi craniofacciale di Crouzon, malattia di Apert) v. CROUZON, SINDROME DI.

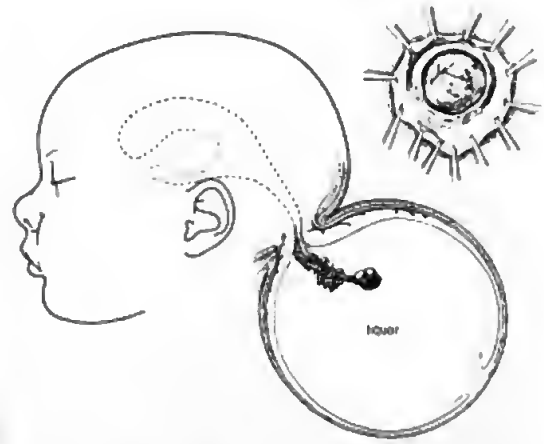


Fig. 46. Meningoencefalocistocele occipitale nella cui sacca sono contenuti i lobi occipitali e i plessi corioidei che provocano così una notevole dilatazione della sacca stessa. *In alto, a destra*: schema operativo che rappresenta la plastica con la quale si ottiene la chiusura della breccia cranica. La resezione del plesso corioideo favorisce la tenuta della plastica. (*Da Dandy, modificata*).

Digitized by Google

Fig. 47. Meningocele fronto etmoidale. (*Da Ingram e Matson*).

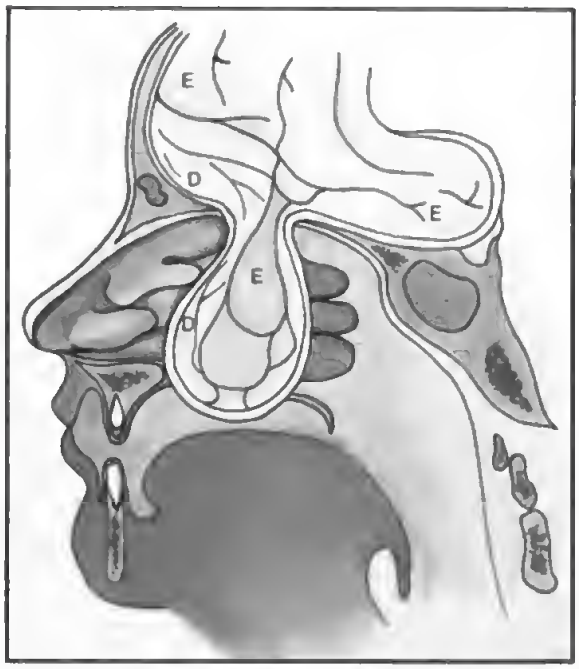


Fig. 48. Sezione sagittale del c. che dimostra un meningocele nasofaringeo. E) Encefalo. D) Dura madre. (*Da Ingram e Matson, ridisegnata*).

Platibasia e malformazioni della cerniera

Attualmente a spiegare tali malformazioni viene invocata prevalentemente un'alterazione congenita, e cioè un'ipoplasia del basioccipitale, per cui questa malformazione rientrerebbe nel gruppo delle disrafie cranioencefaliche. Esistono forme isolate e forme associate a malformazioni del S.N.C.

La *platibasia* è stata alle volte erroneamente identificata con la principale malformazione della cerniera qui trattata, l'impressione basilare, con la quale in effetti spesso coesiste. La platibasia é un appianamento dell'angolo basilare (angolo tra *planum* sfenoidale e *clivus*, i cui normali valori oscillano tra 120° e 150°), e che porta ad un livellamento tra le fosse craniche anteriore, media e posteriore.

1. *Impressione basilare.* – Con tale termine si intende l'introflessione nella cavità cranica della regione situata subito all'intorno del grande forame occipitale. Oltre alla varietà più frequente, congenita, esiste anche quella acquisita, per lo più secondaria a morbo di Paget (Mouton, Bull). Vi è spesso associazione di altre malformazioni sia a carico del rachide cervicale (fusione dell'atlante con l'occipitale, cosiddetta assimilazione dell'atlante, dovuta a disturbo del processo di segmentazione tra ultimo sclerotomo occipitale e primo cervicale; *ossiculum* terminale: ponti ossei tra parti laterali dell'atlante e il suo arco posteriore; sindrome di Klippel Feil completa o parziale; spina bifida cervicale; lussazione atlantoaxoidea), sia a carico delle altre porzioni del rachide o del nevrasse (cisti cerebellari, siringomielia, malformazione di Arnold-Chiari, aneurismi endocranici) o di altri sistemi e organi.

2. *Sintomatologia e diagnosi.* – Questa malformazione non di rado é causa di una sintomatologia neurologica (Garcin, Oeconomos) abbastanza marcata, con segni di sofferenza a carico del cervelletto, dei nervi cranici, del tronco dell'encefalo, del midollo cervicale, e con ipertensione endocranica di notevole grado. Tale sintomatologia può non di rado trarre in errore, e far porre diagnosi di tumore della fossa cranica posteriore, di tumore del midollo cervicale, di sclerosi a placche, di sclerosi laterale amiotrofica. Le difficoltà diagnostiche sono alle volte accresciute per la possibile, contemporanea, esistenza delle già menzionate alterazioni congenite a carico del nevrasse. Il punto di maggiore importanza, e di maggiore interesse, sembra, in determinati casi, essere quello di accertare quanti dei segni neurologici presenti siano direttamente in rapporto con la malformazione cranica e craniovertebrale e, pertanto, passibili di un trattamento chirurgico. È interessante che, pur trattandosi di malformazioni, i segni di sofferenza di alcune strutture nervose compaiano non di rado nell'età adulta, abbastanza spesso a breve distanza da un trauma, e che la sintomatologia presenta spesso una progressione piuttosto marcata e tale da richiedere un pronto trattamento.

Da un punto di vista anatomopatologico esiste un'alterazione dei normali rapporti tra strutture ossee e strutture nervose; per il risalimento dei condili dell'occipitale, dell'atlante e dell'epistrofeo, nonché del *clivus* e della rocca petrosa, le strutture nervose contenute nella fossa cranica posteriore ed il tronco cerebrale verranno sottoposti a pericolose sollecitazioni, specie in occasione di movimenti. Non di rado si osserverà un prolasso delle tonsille cerebellari e del bulbo, processi di aracnoidite e di pachimeningite, nonché lesioni associate dei legamenti. Non sempre esiste una correlazione tra entità della lesione ossea e sintomatologia in rapporto con le associate condizioni neuropatologiche ora menzionate; accanto a casi plurisintomatici possono esistere anche

Digitized by Google

casi di malformazione della cerniera clinicamente muti; abbastanza caratteristico il collo corto con l'attaccatura bassa dei capelli.

Nell'anamnesi di questi pazienti ci sono spesso episodi di perdita di coscienza, con cefalea, turbe dell'equilibrio e parestesie a carico degli arti e del tronco, particolarmente durante gli sforzi, attribuibili verosimilmente a deficit dell'irrorazione nel territorio vertebrobasilare. L'*esame radiografica* riveste una particolare importanza, specialmente con il sussidio della stratigrafia. Se nei casi in cui la malformazione della cerniera è molto marcata non vi saranno incertezze diagnostiche, in quelli, invece, di impressione basilare meno conclamata possono aversi dubbi nella interpretazione dei reperti radiografici. In tale caso sono utili le linee ed angoli, tracciati sui radiogrammi tra determinati punti di repere dello scheletro, facilmente riconoscibili su lastre eseguite in proiezione sia anteroposteriore che laterale. Tra quelle ricorderemo: la *linea di Chamberlain* (fig. 49), che unisce il margine posteriore del palato duro al contorno posteriore del forame occipitale: l'apice del dente dell'epistrofeo, per rientrare nella norma, non deve superare questa linea di 5 mm; al disopra di questa cifra il reperto può essere considerato patologico; la *linea di Fischgald* (fig. 50), che unisce la punta delle due apofisi mastoidi e, di norma, passa immediatamente sopra l'apice del dente dell'epistrofeo: il risalimento dell'apice del dente dell'epistrofeo al disopra di questa linea deve essere considerato patologico. L'esame radiologico rivela inoltre la presenza di altre malformazioni, già menzionate, associate all'impressione basilare.

Trattamento: esso sarà ortopedico nei casi con scarsa sintomatologia neurologica e con scarsa progressione dei sintomi; negli altri, con sintomatologia più conclamata, il trattamento dovrà essere esclusivamente chirurgico e cioè: craniectomia sottoccipitale e laminectomia cervicale alta, apertura della dura, abitualmente lasciata aperta per maggiore decompressione, trattamento della pachimeningite e aracnoidite eventualmente presenti, liberazione delle tonsille cerebellari prolassate (fig. 51). I risultati del trattamento chirurgico sono soddisfacenti purché l'indicazione sia esatta (Philipps; Obrador; Oeconomos; Morello).

Generalità sui traumi craniocerebrali

Nel trattare della traumatologia cranica, non è possibile prescindere dagli effetti che un trauma cranico comporta per l'encefalo in un'alta percentuale di casi, e particolarmente in quelli di notevole entità. Per quanto riguarda le conseguenze del trauma sulle parti molli pericraniche, di esse è già stata fatta menzione in precedenza.

Frequenza e gravità dei traumi craniocerebrali. – I traumi craniocerebrali sono in continuo aumento in tutto il mondo, e ciò è particolarmente evidente in quei paesi e in quelle zone dove più sviluppate sono la motorizzazione e l'attività industriale, e considerando che con il passare degli anni aumenterà il numero delle vetture circolanti è logico pensare che sempre più aumenteranno gli incidenti e i traumi cranici ad essi connessi. A causa della disponibilità di mezzi sempre più veloci e della costruzione di autostrade e superstrade, necessarie del resto per rendere il traffico meno caotico, è stata notata una particolare gravità nelle conseguenze degli incidenti di strada, come è il caso di scontri frontali tra vetture marcianti ad alta velocità, o tamponamenti. I traumi del capo occupano un posto preminente tra gli incidenti in generale, per la gravità delle conseguenze. Poche cifre sono sufficienti a dimostrarlo: in Canada, nel 1965, il 25% dei decessi in generale è stato dovuto a un trauma cranico; quando si passi a considerare i casi di morte per incidente del traffico stradale, la percen-

Fig. 49. Radiogramma, in proiezione laterale del c.: in evidenza la *linea di Chamberlain* dal margine posteriore del palato duro al contorno posteriore del forame occipitale. L'apice del dente dell'epistrofeo si trova al disotto di questa linea.

Fig. 50. Proiezione anteroposteriore del c.: è indicata la linea di Fischgold che unisce la punta delle due apofisi mastoidi; essa passa al disopra dell'apice del dente dell'epistrofeo (tratteggiato).

Digitized by Google

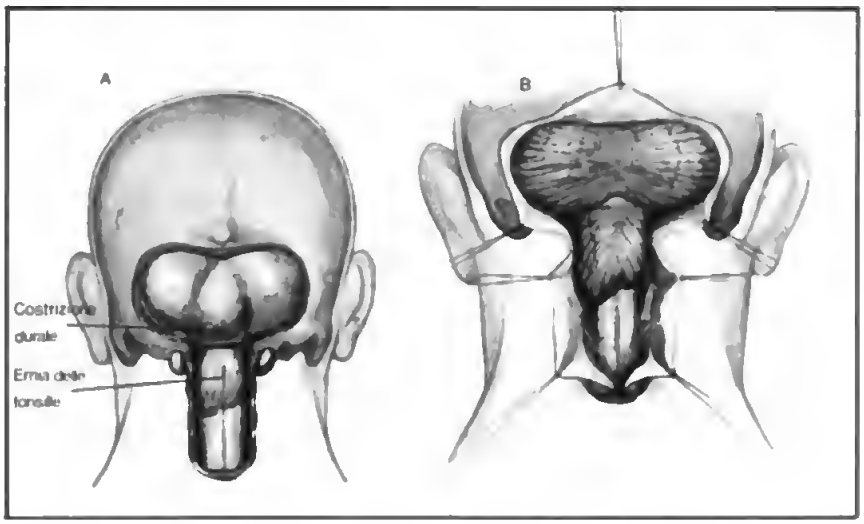


Fig. 51. Trattamento della impressione basilare. *A sinistra*: craniectomia sottoccipitale e laminectomia cervicale alta; visibile la costrizione durale a livello del forame e l'ernia delle tonsille cerebellari. *A destra*: ampia apertura della dura lasciando intatta l'aracnoide. (*Da Poppen, ridisegnata*).

tuale delle morti per traumi del capo arriva al 50% (Elliot). Nei rapporti con le altre cause, vediamo come le morti per incidente in generale (di cui 1/4 si può considerare costituito da morti per trauma del capo), nel periodo di vita che va da 1 a 44 anni stanno al primo posto, precedendo quelle per cancro, e per malattie cardiovascolari. Anche gli effetti di tali morti sull'economia del paese sono stati presi in considerazione: in Canada gli incidenti automobilistici (il 50-60% dei morti per incidente del traffico sono da riportare a trauma del capo) vengono a costare in un anno qualcosa come 300 milioni di dollari (pari a 190 miliardi di lire).

Per quanto riguarda la diversa gravità del trauma del capo a seconda dell'origine del trauma, vediamo come negli U.S.A. (1965) gli incidenti stradali occupino il primo posto (44%), seguiti dai casi di lesioni riportate nella propria abitazione (29%) e da quelli di lesioni industriali (Gurdian, Thomas).

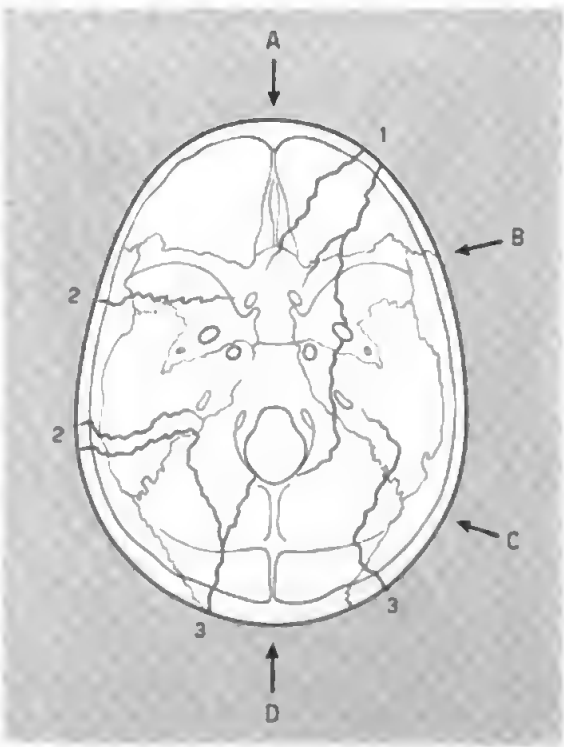


Fig. 52. Schema delle fratture della base irradiate dalla regione frontale (1), dalla regione parietotemporale (2), dalla regione occipitale (3). Le frecce indicano i cosiddetti archi di resistenza del c.: arco frontale (A), arco sfenoidale (B), arco petroso (C), arco occipitale (D).

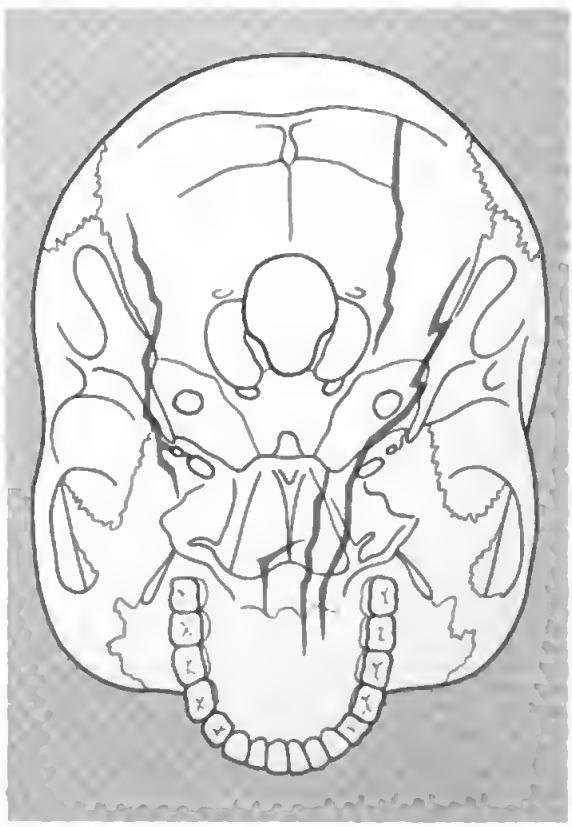


Fig. 53. Schema delle principali fratture della base cranica.

Digitized by Google

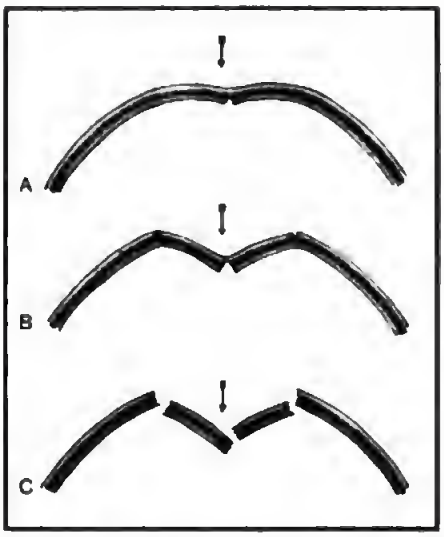
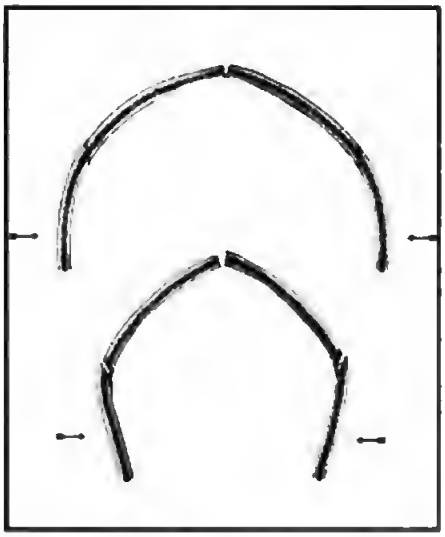


Fig. 54 (*a sinistra*). Frattura per flessione *A*) con interessamento del tavolato interno; *B*) di ambedue i tavolati; *C*) con avvallamento di frammenti. (*Da Puech, ridisegnata*).

Fig. 55 (*a destra*). Frattura indiretta o da scoppio (per la spiegazione v. testo). (*Da Puech, ridisegnata*).



In una percentuale oscillante tra il 20 e il 30% dei traumi del capo ci sono (secondo Potter; Gurdian, Thomas) lesioni associate (fratture costali; contusioni toraciche, etc.), ma tale associazione è assai più frequente (50% ca.) allorché il trauma cranico è grave.

Naturalmente molta attenzione va posta nella valutazione delle varie statistiche, in rapporto alla mortalità per traumi cranici: ad es. si passa da cifre di mortalità del 35-50%, per quanto riguarda unità neurochirurgiche, dove sono ovviamente avviati i casi più gravi, a cifre minime (del 5%) per gli ospedali generali, ove sono ammessi traumatizzati di tutti i gradi di gravità.

Fratture del cranio

Non tutti i traumi del capo si accompagnano a fratture ed è difficile in effetti stabilire il rapporto numerico esistente tra quelli con frattura e quelli senza, soprattutto perché per buona parte di questi ultimi, trattandosi per lo più di traumi lievi, non c'è ricovero ospedaliero. A Montreal Elliot, in una statistica del 1965, riferisce che su 3668 traumi del capo (di cui 2858 maschi e 810 femmine) vi era una frattura del c. in 2053 maschi e 582 femmine. Sebbene si possa dire che i traumi del capo di maggiore entità, pertanto con conseguenze immediate gravi sull'encefalo, si accompagnano a fratture uniche o multiple, tuttavia non esiste sempre uno stretto rapporto tra lesione dello scheletro osseo e lesione dell'encefalo; e questa diversità di effetti sembra essere in correlazione particolarmente con i diversi meccanismi etiopatogenetici, con i quali tali traumi si verificano, e con la sede della frattura.

Meccanismi patogenetici

Nel c. vanno considerati i cosiddetti pilastri di resistenza, e delle zone deboli che sono quelle interposte fra i pilastri. Questi ultimi sono: *a*) 1 pilastro anteromediano (frontale); *b*) 2 pilastri obliqui anteriori od orbitosfenoidali; *c*) 2 pilastri obliqui posteriori o petromastoidei; *d*) 1 pilastro posteromediano (occipitale) (fig. 52).

Le zone deboli corrispondono agli interpilastri (fossa cranica anteriore media e posteriore), come anche ad alcuni punti deboli a carico dei pilastri stessi (lamina cribrosa dell'etmoide; forami della base, come il forame ovale, quello rotondo, lo spinoso; la cavità dell'orecchio medio e le cellule mastoidee). Le linee di frattura si verificano quasi costantemente nelle zone corrispondenti agli interpilastri e nei punti deboli dei pilastri di resistenza; donde il possibile interessamento dei forami della base e delle cavità pneumiche del c. (fig. 53). Per valutare i meccanismi di frattura va tenuto conto: della forma del c., che può essere paragonata a quella di una sfera; della costituzione della volta (2 lamine compatte, che limitano uno strato spugnoso, la diploe, di variabile spessore); dell'esistenza di suture fra le varie ossa. Tutto ciò spiega l'elasticità del c., che consente, fino ad un certo punto, modificazioni temporanee di forma; con accorciamento

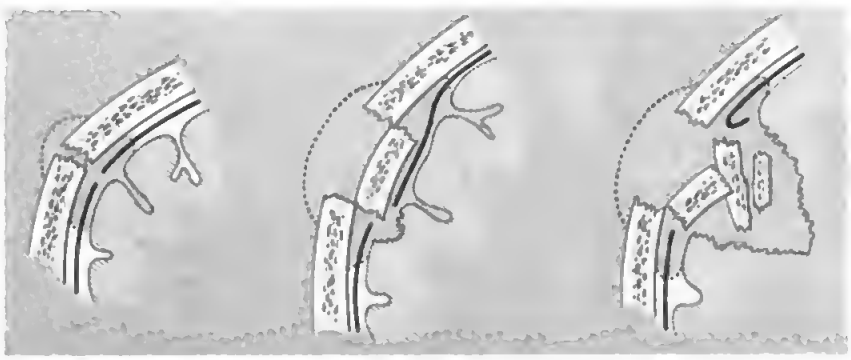


Fig. 56. Schemi di fratture esposte del c. *A sinistra*: semplice rima di frattura con fessurazione della dura madre. *Al centro*: frattura esposta avvallata con lesione meningo-encefalica. *A destra*: frattura esposta comminuta con proiezione di frammenti ossei nel parenchima cerebrale (in punteggiato l'ematoma provocato dal trauma). (*Da Patel, modificata*).

Digitized by Google

Fig. 57. Frattura frontale con interessamento del seno etmoidale. È indicata la rima di frattura. (*Da Puech*).

di alcuni diametri e allungamento di altri, senza che si verifichino fratture. Solo quando l'agente traumatizzante riesce a sorpassare il limite di questa elasticità, si determinano disgiunzioni più o meno estese e più o meno profonde. La forza traumatica agente sul c. può provocare una deformazione circoscritta, oppure estesa a tutto il suo complesso. Non è raro che i due meccanismi si verifichino contemporaneamente. Nel primo caso (cosiddetta *frattura per flessione* o *per inflessiane*) si ha un raddrizzamento della curvatura cranica, che è più marcato nel punto di applicazione della forza. Superato il limite di elasticità si ha la rottura del tavolato cranico; quello interno, che ha un raggio più breve, si frattura per primo; quindi segue l'esterno, con rime di frattura uniche o multiple, che hanno un decorso radiale al punto di applicazione della forza. A seconda della violenza del trauma si potrà avere o la frattura isolata di un solo tavolato (per solito quello interno) o la frattura di ambedue, o ancora, per la presenza di altre fratture alla periferia dell'arco deformato, una frattura avvallata (fig. 54).

Nel secondo caso (le cosiddette *fratture da scoppio*) le forze traumatiche, molto notevoli, agiscono sulla testa fissa, per cui questa viene ad essere sollecitata da due pressioni; pertanto si ha una riduzione del diametro cranico posto tra i due punti di applicazione delle forze, e contemporaneamente un allungamento del diametro perpendicolare alla linea di forza (fig. 55). Come conseguenza si potranno avere una o più linee di disgiunzione ossea, a decorso radiale, generalmente con partenza dal punto di applicazione della forza e in direzione della base. Le fratture della volta irradiate alla base, uniche o multiple, presenteranno un decorso che sarà influenzato dai pilastri di resistenza e dagli interpilastri (fig. 52).

Classificaziane delle fratture

Come tutte le fratture, anche quelle del c. vanno distinte in fratture *chiuse* e fratture *esposte*. In queste ultime il focolaio di frattura comunica con l'esterno o attraverso una concomitante lesione dei tegumenti, o attraverso una cavità in comunicazione con l'esterno (seno paranasale, orecchio medio). Nella pratica civile fratture esposte sono di osservazione comune: cadute, investimenti, incidenti della vita industriale, colpi di sasso, etc.

Più rare sono le fratture determinate da strumenti a punta e a taglio (lame e frammenti di lame di coltello, punte di tridente o di chiodi, uncinetti da lavoro, ferri da calza, puntali di ombrello, fioretti, spade, sciabole, ferri chirurgici). Di solito l'agente traumatico penetra nel c. traverso cavità naturali (occhio, naso, bocca), o zone in cui il tavolato cranico è più sottile (grande ala dello sfenoide, squama del temporale), ma talora anche in altre zone della volta e persino della base. Non è eccezionale che *in tato* o in parte lo strumento feritore resti infisso nel c.

Le *fratture provocate da proiettili* sono spesso multiple, e talora vi si trovano ritenute numerose schegge metalliche. Anche nella vita civile si osserva talora, per colpi di fucile da caccia, la ritenzione di numerosi pallini. All'azione dei proiettili si aggiunge quella delle schegge (frammenti di pietra, etc., fig. 58).

Le lesioni provocate dai proiettili delle moderne armi possono essere così classificate: complete, allorché il proiettile superi la resistenza ossea senza esaurire la sua forza viva; incomplete, quando la resistenza dell'osso esaurisca tale forza viva. Queste ultime a loro volta si possono distinguere fra loro se si abbia ritenzione di proiettile, o se questo, dopo avere urtato l'osso, rimbalzi verso l'esterno. Tenendo conto poi della direzione con la quale il proiettile colpisce il c., si parla di lesioni dirette o in pieno (transfosse, o con ritenzione), e tangenziali.

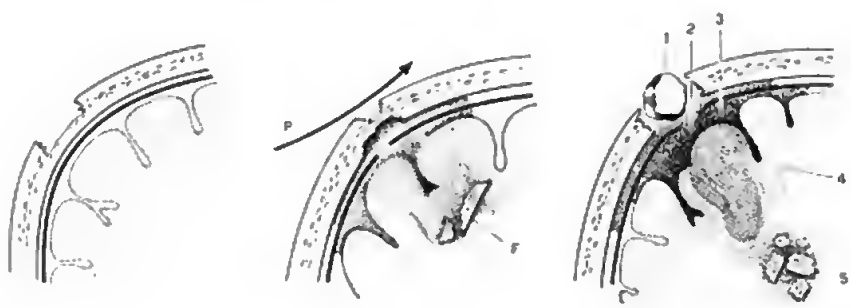


Fig. 58. Schemi di lesioni craniocerebrali da armi da fuoco. *A sinistra*: ferita tangenziale non penetrante. *Al centro*: il proiettile (P) ha prodotto il distacco di un frammento del tavolato esterno, e la penetrazione di un altro frammento del tavolato interno (F) nel parenchima cerebrale. Un ematoma sopra- e sottodurale accompagna la lesione. *A destra*: una scheggia di granata (1) ha proiettato dei frammenti ossei (5) in seno al cervello provocando una lacerazione meningea (2), un ematoma sopra- e sottodurale (3), un focolaio di contusione cerebrale (4). (*Da Patel, modificata*).

Digitized by Google

Non è eccezionale che siano lese soltanto le parti molli. Le lesioni tangenziali del c. possono interessare solo questo, o anche segmenti dell'encefalo. Nelle ferite con ritenzione di proiettile, questo può trovarsi direttamente al disotto delle parti molli, o essere incluso nel focolaio di frattura, ma più spesso la ritenzione è intracranica, a profondità variabile (occasionalmente il proiettile traversa gli emisferi cerebrali, urta contro il tavolato opposto e rimbalza di nuovo verso l'interno). Le lesioni transfosse dirette si distinguono anche in segmentali e diametrali, a seconda della distanza e della sede dei forami d'ingresso e d'uscita. Si parla inoltre di ferite semplici quando il proiettile, almeno apparentemente, abbia soltanto traversato gli involucri cutaneo-ossei e il contenuto endocranico, e di ferite con scoppio quando si verifichino estese lacerazioni e spezzettamenti. Questa classificazione potrebbe essere completata, menzionando le lesioni distruttive, nel senso che alcuni proiettili sono capaci di provocare l'asportazione o l'annientamento di tutta la volta cranica e del contenuto encefalico.

In rapporto alla sede dobbiamo distinguere: *fratture della volta, fratture della base, fratture della volta irradiate alla base.*

1. *Fratture della volta.* – Esse si verificano in genere con il meccanismo della deflessione; possono essere complete o incomplete, uniche o multiple, e avvallate. La diagnosi è facile con l'esame radiografico (figg. 59, 60, 61 e 62). La terapia sarà chirurgica in quelle esposte e in quelle avvallate. Tra le fratture della volta meritano una speciale menzione le *fratture del neonato.* In questo periodo della vita le interruzioni ossee vere e proprie sono piuttosto rare, mentre più frequenti e caratteristiche sono le *depressioni ossee*, a cucchiaio; e ciò sia per la minore esposizione del c. a traumi importanti, sia soprattutto per la maggiore elasticità dell'osso in questo periodo. Non raramente questo infossamento potrà causare una compressione cerebrale, che va trattata chirurgicamente sollevando la parte depressa attraverso un foro di trapano. Un'altra particolare lesione che si può accompagnare ad una frattura cranica del neonato o del lattante è il cosiddetto *cefalaidracele postraumatico.* Questo si produce per una lesione che interessa a tutto spessore la teca cranica, la dura e l'aracnoide, per cui attraverso la lacerazione meningea passa liquor dagli spazi sottoaracnoidei a raccogliersi sotto le parti molli (il passaggio è favorito dal pianto). Di rado la raccolta liquorale può avvenire nella diploe.

Fig. 59. Radiografia in proiezione laterale che dimostra una frattura del frontale con avvallamento del tavolato interno. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. Roma*).

Fig. 60. Radiografia in proiezione laterale che dimostra una frattura della volta. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. Roma*).

2. *Fratture della volta irradiate alla base.* – Le irradiazioni basilari di una frattura della volta sono in rapporto con la violenza e la zona di applicazione del trauma. Le linee di frattura occupano abitualmente le aree più fragili comprese fra gli archi di resistenza, ma possono tuttavia sconfinare da una fossa cranica all'altra, dello stesso lato e, perfino, in casi di forza traumatica particolarmente violenta, del lato opposto; come, ad es., da una fossa cranica anteriore a quella controlaterale, attraverso la lamina cribrosa, oppure da una fossa cranica anteriore a quella media e quindi a quella posteriore, a decorso paramediano; o anche da una fossa cranica media a quella del lato opposto attraverso la sella turcica. In molte di queste fratture ovviamente si tratta di lesioni estremamente gravi, per l'interessamento, da parte delle rime di frattura, di strutture nervose molto importanti e di tronchi vasali.

3. *Fratture isolate della base.* – Sono rare e in genere conseguenza di traumi indiretti, come una caduta sul bacino o sui piedi (frattura della squama occipitale, della mastoide, della cavità glenoide).

Sintamatalagia e diagnosi

Tra i segni clinici di sicurezza o di grande probabilità di una frattura del c., e che possono variare in rapporto alla sede, debbono essere considerati:

a) fuoruscita di sangue dal naso e dall'orecchio: ciò significa una frattura della base, purché si possano escludere lesioni della mucosa nasale e della parete del condotto uditivo esterno. Fuoruscita di liquor dal naso o dall'orecchio: indica senz'altro frattura della base;

b) fuoruscita di sostanza cerebrale attraverso ferite delle parti molli pericraniche, o attraverso orifici naturali;

Digitized by Google

Fig. 61. Radiografia in proiezione sagittale che dimostra una frattura della volta. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. Roma*).

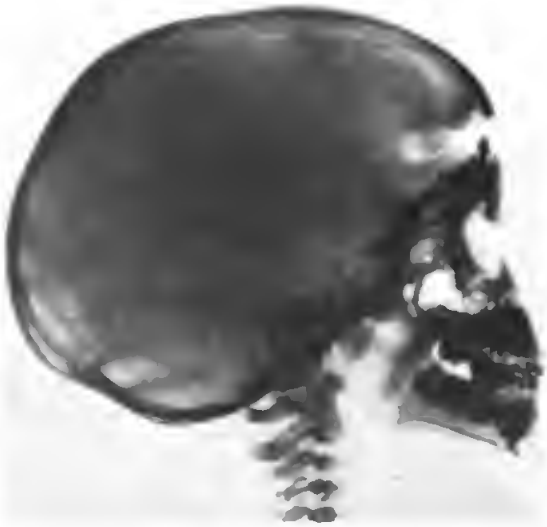


Fig. 62. Radiografia in proiezione laterale che dimostra una frattura esposta frontale. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. Roma*).

c) comparsa tardiva di ecchimosi periorbitarie, mastoidee (frattura della rocca), e retrofaringee (fratture della fossa cranica posteriore;

e) comparsa immediata o precoce di deficit di alcuni nervi cranici. La radiografia diretta del c., che va eseguita come regola, servirà a confermare e a chiarire la diagnosi clinica; talora, in casi dubbi, si dovrà fare ricorso all'esame stratigrafico, come per alcune rime di fratture della base; per queste ultime, data la difficoltà di una loro evidenziazione, è da considerare che la negatività di un esame radiologico non deve essere ritenuta decisiva al 100%.

Trattamento. – Mentre non esiste un trattamento particolare per le fratture chiuse della volta e della base, per quelle avvallate e per quelle esposte, viceversa, è indicato il trattamento chirurgico. Di esso verrà fatta menzione insieme al trattamento delle lesioni encefaliche concomitanti dei traumi cranici.

Lesioni encefaliche da traumi cranici

Una prima importante suddivisione va fatta in base al momento in cui la sintomatologia clinica in rapporto a tali lesioni si rende evidente. Seguendo tale criterio si possono pertanto considerare: 1) lesioni endocraniche immediate; 2) complicanze, precoci e tardive, di traumi craniocerebrali; 3) esiti a distanza di lesioni cranioencefaliche traumatiche.

Lesioni endocraniche immediate

Quando la forza traumatica si esercita e si esaurisce in un punto ristretto del capo (ad es. in una frattura della volta, con avvallamento, ad uno o più frammenti) si possono verificare lesioni compressive, contusive, lacerative, da parte di schegge ossee, o di schegge metalliche, proiettate verso l'interno, a carico dei seni durali, involucri meningei e sostanza cerebrale. Lo stesso vale per fratture della base o della volta irradiate alla base, in cui la rima di frattura venga direttamente a ledere formazioni vascolari e nervose a livello della base. In questa evenienza si può dire che esista un rapporto diretto tra frattura del c. e danno encefalico. Altre volte invece la forza traumatica non si esaurisce nella resistenza del piano osseo, ma piuttosto si trasmette attraverso esso all'encefalo, danneggiandolo più o meno gravemente. Ciò si verifica secondo vari e molteplici meccanismi che possono agire anche contemporaneamente, e anche in dipendenza dell'atteggiamento del capo al momento del trauma. Così nei traumi del capo a c. mobile, in seguito a brusche accelerazioni o decelerazioni, a causa della relativa mobilità di cui fruisce l'encefalo rispetto all'involucro osseo, e della diversità strutturale di alcune porzioni dell'encefalo, si possono avere spostamenti indipendenti dell'encefalo rispetto al c., e di alcuni strati dell'encefalo tra loro. Un esempio di quanto sopra è ciò che può avvenire per un arresto brusco del capo contro un oggetto resistente, per cui l'encefalo continuando nella sua corsa per breve tratto, dopo che il c. si è arrestato, è danneggiato da quelle forze che resistono al suo movimento e che infine lo fermano; andando ad urtare contro superfici ossee soprattutto della base (cresta dello sfenoide-*clivus*) e dei setti durali. Si produrranno pertanto lesioni più o meno gravi, di tipo contusivo-lacerativo, a carico del parenchima cerebrale, nel punto di urto, mentre, in corrispondenza della parte opposta a quella in cui si è verificato l'urto, l'encefalo si allontana dalla teca cranica. A questo livello, prima che lo spazio libero così formatosi possa essere riempito di liquor cerebrospinale, si creerà una zona di ipotensione, e con un meccanismo di aspira-

Digitized by Google

zione avverranno lesioni di vasi e di parenchima cerebrale (fig. 63). Per traumi del capo in cui si verifichino movimenti di tipo rotatorio, in avanti, indietro o di lato (fig. 64), oltre alle lesioni già menzionate, si possono avere quelle da scivolamento del cervello nell'interno dell'involucro durale, che potrà causare la rottura di vasi a ponte, nonché stiramento ed eventuale strappamento di nervi cranici. Poiché il cervello è costituito in effetti da strati di tessuto diversi per peso specifico, durezza ed elasticità, si verificherà uno slittamento di tessuto cerebrale superficiale, rispetto a quello più profondo. A seconda dell'asse attorno al quale l'encefalo è portato a ruotare (fig. 65), varierà il punto di maggiore lesione: ad es., quando il capo è costretto per la forza traumatica a ruotare attorno ad un asse anteroposteriore, il massimo della lesione si avrà a livello del pavimento del III ventricolo. Come conseguenza di traumi a capo mobile si possono avere, oltre a lesioni del capo, altre lesioni associate come frattura-lussazione della colonna cervicale (fig. 66) e talora al collo, trombosi dell'arteria carotide interna, per l'improvviso stiramento cui è sottoposto il vaso.

I. *Lesioni craniocerebrali da arma da fuoco.* – Per intendere adeguatamente il meccanismo con il quale i proiettili sono capaci di provocare lesioni craniche svariate, bisogna tenere conto di alcuni fattori principali: la forza viva del proiettile e la resistenza delle parti colpite (la cute elastica, l'osso compatto, il cervello di consistenza molle). La forza viva del proiettile, nel momento in cui questo colpisce il c., si tramuta in lavoro, che, a sua volta, si estrinseca con un'azione distruttiva (disgiunzione delle particelle, con le quali il proiettile viene a contatto, e alle quali è comunicata la sua velocità); e un'azione di spostamento. Nel *tavolata cranica* predomina l'azione distruttiva, per cui, in c. privi di contenuto si osserva sperimentalmente la formazione di fori d'ingresso e d'egresso, corrispondenti alla grandezza e alla forma del proiettile, con penetrazione e fuoruscita di schegge ossee. Nello stesso tempo, a seconda della velocità e del volume del proiettile, rime di frattura interessano zone più o meno estese del c.

Nelle *parti molli pericraniche*, invece, predomina l'azione di spostamento o separazione e la o le ferite tendono a rimpicciolirsi per l'elasticità dei tessuti. Queste ferite cutanee, che possono apparire limitatissime, e talora quasi puntiformi, anche se le lesioni sottostanti cranioencefaliche sono, in realtà, molto gravi, vengono di solito provocate da proiettili di fucile, o da piccole schegge puntute e taglienti; mentre, in altre occasioni, le lesioni cutanee risultano assai estese, così da scoprire largamente il sottostante focolaio di frattura. Quanto poi alle lesioni encefaliche, la cui gravità è molto variabile (da piccole zone di contusione e da ferite limitate sino a spappolamenti e lacerazioni diffusi) va ricordato che rispetto all'azione di proiettili dotati di notevole forza viva, sia che essi siano penetrati nella cavità cranica, sia che abbiano provocato una ferita tangenziale, l'encefalo si comporta come una massa semifluida, alle cui particelle è comunicata la velocità del proiettile. Questa si estrinseca come energia idrodinamica, in varie direzioni. In simili casi predomina l'azione distruttiva. La speciale struttura della massa encefalica e le forze a cui è sottoposta in tali occasioni spiegano anche gli effetti di scoppio a carico della teca cranica. Infatti lo stesso proiettile, che su di un c. vuoto causa solo forami di ingresso e d'uscita (e qualche rima di frattura), provoca invece effetti nettamente esplosivi quando il c. contiene ancora l'encefalo. Evidentemente la pressione idrodinamica che si è eser-

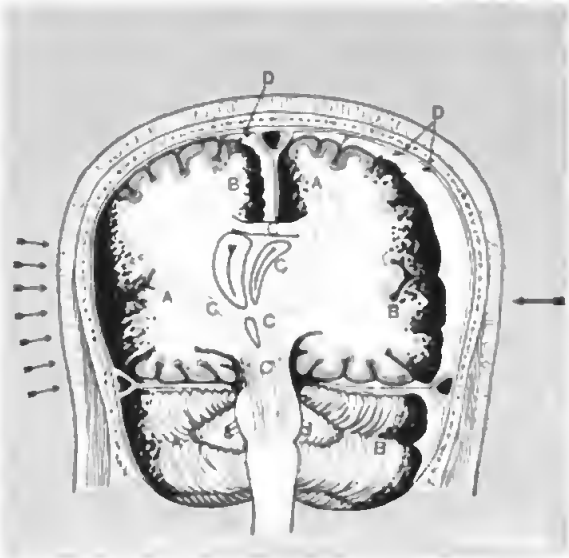


Fig. 63. Meccanismo delle lesioni cerebrali negli incidenti della strada. La freccia di destra indica la direzione del movimento del capo. Le piccole frecce di sinistra indicano la resistenza esterna al movimento del capo. *A*) Lesione da impatto. *B*) Lesione da aspirazione. *C*) Lesione da distorsione. *D*) Rottura di vasi cerebrali da stiramento. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

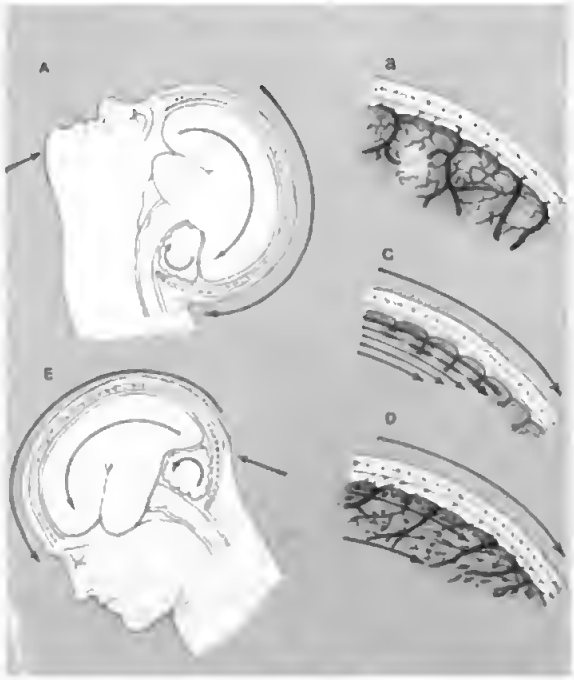


Fig. 64. Lesioni cerebrali da rotazione: *A*) Rotazione del capo all'indietro (in *B*, condizione iniziale; in *C*, successione degli spostamenti delle varie componenti cranioencefaliche; in *D*, deformazioni della massa encefalica). *E*) Rotazione del capo verso l'avanti (il meccanismo delle lesioni è lo stesso che in *A*). (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

Digitized by Google

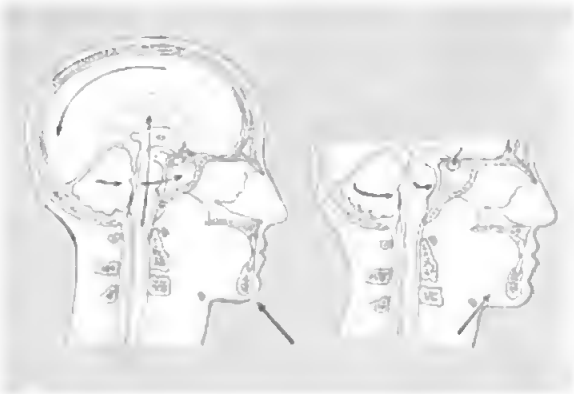


Fig. 65. La rotazione del capo può verificarsi attorno a qualsiasi asse. *A sinistra*: il tronco cerebrale è stirato; *a destra*, ruota su sé stesso. (*Da Rowbotham, ridisegnata*).

citata sulla massa encefalica si trasmette anche all'involucro osseo. Già in precedenza, parlando dei meccanismi delle fratture chiuse, si è ricordato quello per scoppio, limitando però la menzione a quella che è l'azione diretta del trauma sulla teca cranica. In realtà anche in casi simili, quando la violenza delle forze che si esercitano sul c. è notevole, risultano fratture multiple e, talora, vere frammentazioni della scatola cranica. È certo che in queste occasioni, come per le lesioni da scoppio consecutive a ferite da arma da fuoco, le lesioni ossee sono, a loro volta, aggravate dall'azione idrodinamica cui il contenuto del c. è sottoposto in conseguenza del trauma stesso.

2. *Anatomia patologica.* – Le lesioni endocraniche immediate, uniche o multiple, possono essere di varia entità, consistenti in focolai di contusione semplice, in lacerazioni cerebrali, spesso in combinazione in misura variabile, localizzati a carico degli emisferi, del tronco cerebrale e del cervelletto, nonché in lesioni di vasi ed involucri meningei. Coesiste sempre un certo grado di edema cerebrale perifocale, quest'ultimo causa spesso di ernia cerebrale attraverso l'incisura del tentorio, o cerebellare attraverso il grande forame occipitale (fig. 67). Nella contusione spiccano le ecchimosi corticali e

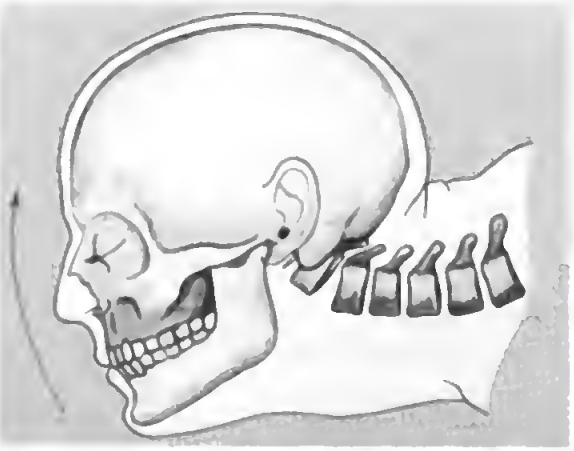


Fig. 66. Traumi a c. mobile: meccanismo per la produzione di lesioni vertebrali associate (frattura, lussazione delle vertebre cervicali). (*Da Puech, ridisegnata*).

sottocorticali, che possono essere del tutto limitate o diffuse e le infiltrazioni emorragiche; nelle lacerazioni cerebrali le lesioni sono più cospicue, con discontinuità, cerebrale e leptomeningea, dei vasi a ponte tra corteccia e superficie durale.

Le emorragie, pur associate alle lesioni parenchimali, possono, per entità e diffusione, prevalere su di esse, e rappresentare l'entità patologica più importante, con inondazione degli spazi subaracnoidei e dei ventricoli, con la formazione di coaguli a stampo nel III e IV ventricolo e con raccolte ematiche sottodurali ed intracerebrali. Chiaramente evidente, sostenuto dalle lesioni lacerocontusive ed aggravato dalla presenza del sangue, l'edema cerebrale perifocale. Esiste una predilezione di sede per le lesioni adesso descritte e cioè: poli temporale, frontale e occipitale e zone della base e cioè proprio quelle zone dove più si fa sentire l'azione traumatizzante da parte di setti durali, nonché di creste e apofisi ossee. Per quanto riguarda la compressione cerebrale acuta, nella sua varietà isolata, e cioè senza contemporanee lesioni lacerocontusive, essa è da considerare evenienza eccezionale. Eccezionali infatti vanno considerati gli ematomi iperacuti isolati, siano essi extradurali, subdurali o intracerebrali, da ritenere, per di più, di estrema gravità.

3. *Sintomatologia, diagnosi e prognosi.* – A seconda della compromissione o meno dello stato di coscienza e del grado di tale compromissione, nonchè della presenza o meno di altri segni neurologici, e soprattutto ai fini diagnostici, prognostici e terapeutici, possiamo distinguere i seguenti 5 gruppi.

I gruppo: comprende quei pazienti che dopo una perdita di coscienza completa o incompleta, sempre di brevissima durata, hanno un recupero completo, senza deficit apprezzabili, tranne un'amnesia retrograda quasi costante: quadro questo che s'identifica nella *commozione cerebrale* (cosiddetto scuotimento: *Erschütterung*, *concussion*, degli AA. di lingua rispettivamente tedesca e inglese), riportabile a lesioni reversibili, a carico del tronco cerebrale;

II gruppo: comprende pazienti coscienti, con o senza pregressa commozione cerebrale, con deficit neurologici a focolaio (mono-emiparesi o plegia), in rapporto con lesioni cerebrali localizzate (contusione cerebrale locale, frammenti ossei, schegge metalliche, proiettili). In ambedue questi gruppi la prognosi è buona, con una riserva per il II gruppo per quanto riguarda eventuali esiti, e per ambedue per la possibilità di insorgenza di complicanze precoci;

III gruppo: pazienti con leggera compromissione dello stato di coscienza (stato di sopore, di confusione, agitazione psicomotoria); si tratta in genere di una contusione cerebrale di lieve entità, che, a seconda della zona interessata, si assocerà o meno a sintomi neurologici a focolaio. La prognosi, anche in questo gruppo, sarà buona, ma con riserva per eventuali complicanze precoci. Terapia sintomatica: sedativi, anticomiziali;

IV gruppo: pazienti incoscienti ma con conservazione dei riflessi alla luce e reazione abbastanza pronta agli stimoli dolorosi. Presenza o meno di segni neurologici a focolaio, con riflesso di Babinsky, uni- o bilaterale, quasi costante, e rigidità nucale. Insorgenza, sebbene non immediata, di disturbi della respirazione in rapporto con l'ingombro delle prime vie aeree, e più tardivamente processi broncopneumonici secondari. In genere si tratta di focolai di contusione e di lacerazione cerebrale, talora unici, per lo più multipli, di non grande entità. La diagnosi non presenta grandi difficoltà, ma è consigliabile, specie se non è chiara l'evoluzione dei sintomi dal primo momento del trauma, di eseguire un'angiografia cerebrale, che ci permetterà di escludere la presenza in questa fase di un processo occupante spazio, come un ematoma intracerebrale o una lacerazione cerebrale con edema pe-

Digitized by Google

rifocale. La prognosi naturalmente sarà alquanto riservata per la possibilità di un decorso sfavorevole dovuto all'accentuarsi dell'edema cerebrale o all'insorgenza di altre complicanze: infettive (soprattutto se si tratta di lesioni craniocerebrali esposte) o respiratorie (la cui presenza si ripercuoterà del tutto sfavorevolmente sull'evoluzione della lesione cerebrale);

V gruppo: paziente in coma profondo, con areflessia corneale e pupillare, nonché ad ogni stimolo doloroso; gravi turbe respiratorie non solo per ostacolo a livello delle vie aeree, ma anche per sofferenze centrali; sindrome neurovegetativa marcata con ipertermia, sudorazione, disturbi del ritmo cardiaco e della tensione arteriosa. Il quadro corrisponde a focolai di contusione, e a lacerazioni, multipli, profondi, in associazione spesso ad emorragia subaracnoidea ed eventualmente intraventricolare, con cospicuo grado di edema; coesistono spesso fratture, anche multiple, della base. La prognosi è naturalmente del tutto infausta: infatti la quasi totalità dei pazienti vengono a morte, e nei rari casi sopravvissuti, per lo più soggetti molto giovani, vi potranno essere gravi deficit residui siu neurologici che mentali.

4. *Trattamenta*. – Il *trattamenta*, per quanto riguarda questi gruppi, sarà chirurgico esclusivamente in caso di lesioni cranioencefaliche esposte, e da arma da fuoco. Andrà attuato al più presto, non appena superata l'eventuale fase di shock, e se non coesistono altre lesioni — al torace o all'addome, la cui cura non potrà essere dilazionata — così da evitare complicanze soprattutto infettive e il prolasso cerebrale, che sopravverranno fatalmente qualora non si agisca in tempo e in maniera adeguata. Si dovrà procedere al trattamento della frattura esposta, che potrà andare dalla semplice detersione meccanica e chimica, all'asportazione di frammenti ossei liberi, di schegge metalliche ed eventuali proiettili, alla resezione di tutto il focolaio di frattura così da potere dominare ampiamente la lesione endocranica. Per quest'ultima si dovranno esporre in tutta la loro estensione le lesioni durali; le parti contuse della dura andranno escisse, cercando però di risparmiare stoffa per quanto possibile; si farà l'emostasi di lesioni di seni durali, e tutto il tessuto cerebrale devitalizzato, nonchè i corpi estranei, andranno rimossi (fig. 68). Dopo un'accurata emostasi, si procederà (non trascurare mai il fattore tempo!) alla ricostruzione dell'involucro durale, ricorrendo, qualora necessario, a plastiche con periostio (fig. 69), aponeurosi del temporale, *fascia lata*, o dura sintetica; per quanto riguarda il *trattamenta* di una eventuale breccia ossea residua, si potrà procedere ad una plastica ossea, seduta stante (v. sopra: *craniaplastica*), oppure, qualora non si sia più che sicuri della sterilità, si rinvierà tale atto ad un secondo tempo. Per ultimo verrà eseguita un'accurata sutura della galea e della cute e, qualora sia residuata una perdita di sostanza del cuoio capelluto, quest'ultima sarà colmata con un lembo di scorrimento. Per il resto la terapia dovrà preoccuparsi di combattere:

a) lo *shock*, che è presente soprattutto quando ci sia stata una grave lesione del cuoio capelluto, come uno *scalping* esteso, oppure coesistano altre lesioni come quelle toracoaddominali; più precoce possibile dovrà essere la ricostruzione della massa circolante, poiché una terapia trasfusionale potrà modificare la prognosi, e a questo fine, importante sarà la velocità con la quale il sangue verrà trasfuso;

b) i *disturbi respiratori* i quali, come è noto, possono essere responsabili di un aggravamento dell'edema cerebrale, per cui si avrà un ulteriore peggioramento dei disturbi della conoscenza, e pertanto diminuzione dei ri-

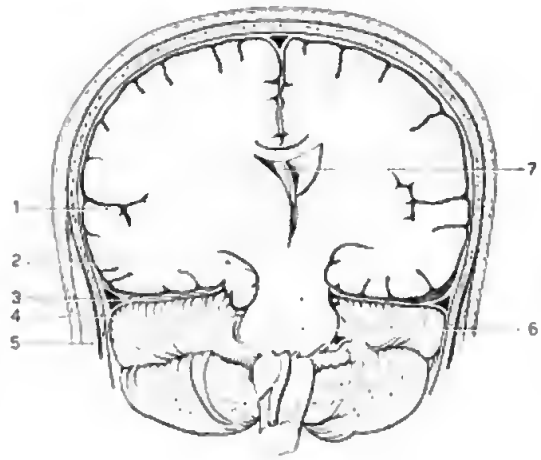


Fig. 67. Schema di una sezione frontale del c. che dimostra la presenza di un'ernia incisurale determinata da un trauma chiusa del cervello. 1) Scissura di Silvio. 2) Ernia incisurale. 3) Tentorio cerebellare. 4) Nervo oculomotore. 5) Muscolo temporale. 6) Tronco cerebrale. 7) Ventricolo laterale. (*Da Rowbotham*).

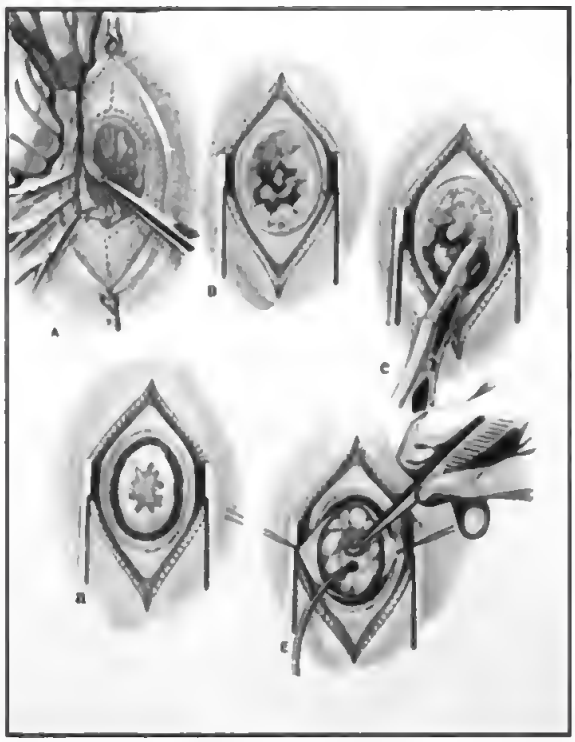


Fig. 68. Vari tempi del trattamento di una lesione cranioencefalica esposta. Escissione di parti contuse e devitalizzate, cutanee (*A*), pericraniche (*B*), ossee (*C*), parenchimali (*D-E*). (*Da «Surgery in World War II», ridisegnata*).

Digitized by Google

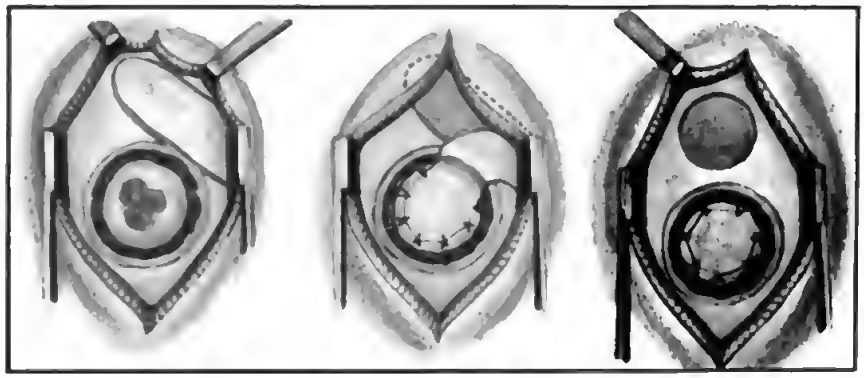


Fig. 69. *A sinistra e al centro:* i due tempi fondamentali di una riparazione di difetto durale con lembo di periostio. *A. destra:* riparazione di difetto durale con trasporto di un frammento libero di periostio prelevato da una zona adiacente. (*Da «Surgery in World War II», ridisegnata*).

flessi di difesa (deglutizione e tosse), con ulteriore aggravamento della situazione. Che la sindrome respiratoria svolga una parte importantissima nel decorso e nel destino dei traumatizzati cranioencefalici è dimostrato dall'alta percentuale di traumatizzati cranioencefalici deceduti nelle prime 24 h, e in cui la causa del decesso è presumibilmente rappresentata dalla grave ostruzione delle vie aeree verificatasi per aspirazione di sangue, per compromissione del riflesso laringeo, per passaggio in laringe di liquidi e per la caduta della lingua all'indietro col favore della posizione supina del paziente. Pertanto la rianimazione respiratoria, come del resto quella circolatoria, andrebbe messa in opera al più presto, cominciando, se possibile, nel punto stesso dell'incidente, e quindi proseguendola nell'ambulanza, o nell'elicottero; il che presuppone naturalmente che tali mezzi di trasporto siano convenientemente attrezzati e, particolarmente, siano dotati di personale medico ed infermieristico adeguato; tale trattamento verrà quindi continuato nell'ospedale di ricovero. Si comincerà, se necessario con la respirazione bocca a bocca, quindi si passerà all'aspirazione e all'intubazione oro- o nasotracheale, ed eventualmente si farà uso di respiratori. In caso non sia possibile eseguire subito l'intubazione, bisognerà preoccuparsi di porre il paziente in decubito semiprono, con la testa in posizione declive, al fine di diminuire l'aspirazione di materiale, e

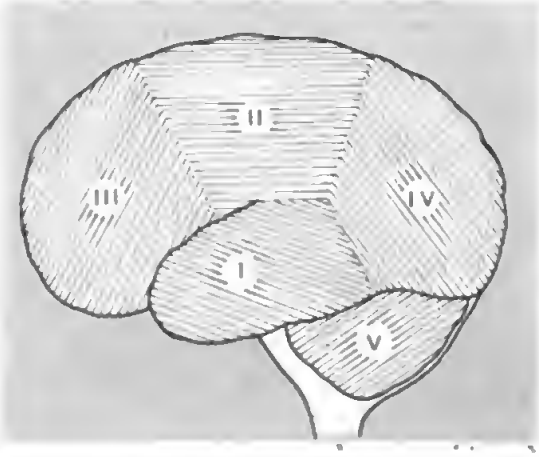


Fig. 70. Localizzazione degli ematomi extradurali. I. Temporale. II. Parietale. III. Frontale. IV. Occipitale. V. Cerebellare. (*Da «Documenti Geigy», ridisegnata*).

ridurre la caduta all'indietro della lingua, e quindi l'ostruzione della glottide;

c) l'*ipertermia*, mediante ipotermia con mezzi fisici e chimici;

d) l'*edema cerebrale*, con cortisonici, soluzioni di mannitolo, di urea, glicerolo;

e) gli *squilibri metabolici*, mediante il necessario apporto proteico e idrosalino.

Complicanze precoci e tardive dei traumi craniocerebrali

Tra le complicanze precoci vanno descritti: l'ematoma extradurale acuto, la lacerazione cerebrale, l'ematoma sottodurale e intracerebrale acuti. Tra le complicanze tardive: l'ematoma extradurale subacuto e cronico, l'ematoma sottodurale subacuto e cronico, la rinoliquorrea, il pneumoencefalo postraumatico e la fistola carotido-cavernosa. Oltre a queste vanno considerate le complicanze infettive.

1. *Ematama extradurale acuta.* – Raro nella prima infanzia per la maggiore aderenza della dura alla base, si può tuttavia verificare anche in tale periodo della vita, e poiché in questi casi coesiste un quadro spiccato di anemia acuta, che per entità e gravità può prevalere nettamente sul resto della sintomatologia, esiste la possibilità di un errore diagnostico fatale. Per lo più l'origine della raccolta ematica è una lesione dell'arteria meningea media, interessata da una rima di frattura della volta irradiata alla base; a seconda del punto in cui il tronco principale o uno dei rami vengono lesi, si avranno ematomi extradurali nettamente basilari, o della convessità, o forme miste, anteriori o posteriori (fig. 70). Il punto di partenza dell'emorragia può essere anche un vaso diploico, ma allora il decorso è in genere più protratto (v. sotto: *ematami extradurali a decorso subacuto*). Il distacco della dura dall'osso, nella cosiddetta zona scollabile di Marchand (che corrisponde ad una vasta zona frontoparietotemporale, dove l'aderenza tra teca e dura è particolarmente lassa), non sarebbe dovuta (Frugoni) solo all'azione del sangue che si raccoglie nello spazio extradurale, ma, primitivamente, alla deformazione del c. che si verifica al momento del trauma. L'ematoma extradurale si presenta come una grossa focaccia formata di coaguli e sangue liquido (fig. 71); la compressione acuta del cervello può abbastanza di frequente accompagnarsi ad un'ernia dell'ippocampo, uni- o bilaterale, attraverso l'incisura del tentorio, e conseguente compressione e danno del tronco cerebrale.

Sintamatalogia e diagnosi. – Caratteristico il cosiddetto intervallo libero: un periodo di tempo variabile, per l'ematoma extradurale acuto, da meno di 1 h a più ore, e durante il quale il paziente, che al momento del trauma

Digitized by Google

aveva presentato fenomeni più o meno evidenti di commozione cerebrale, è cosciente, non presenta segni neurologici apprezzabili. Dopodiché, con successione abbastanza rapida, compaiono i sintomi di una compressione cerebrale locale, prima irritativi quindi deficitari, e di ipertensione endocranica acuta, per cui in breve tempo egli entra in stato di coma. Molto importante ai fini diagnostici di lato e di sede dell'ematoma è la presenza di una midriasi rigida omolaterale. La diagnosi in genere è abbastanza facile, soprattutto quando si possano identificare la caratteristica evoluzione della sintomatologia e la presenza, all'esame radiografico diretto, di una rima di frattura in sede parietotemporale. In ogni modo sempre utile sarà l'angiografia cerebrale; a seconda della sede della raccolta ematica il reperto angiografico varierà: in quello della convessità il quadro angiografico ripete, grosso modo, quello dell'ematoma subdurale, e cioè zona avascolare, tra teca cranica e vasi; in quello della base il reperto corrisponde a quello di un processo espansivo temporale avascolare (fig. 72). In alcuni casi, appunto per l'ipertensione endocranica acuta di grado elevatissimo, l'esame angiografico carotideo ha potuto dimostrare l'arresto del mezzo di contrasto a livello del sifone, sia uni- che bilateralmente.

La *prognosi* è subordinata alla precocità della diagnosi e quindi del trattamento: più grave nelle forme iperacute, e con localizzazione prevalentemente basale, per la possibilità dell'instaurarsi, molto precocemente, di danni encefalici, soprattutto del tronco, irreversibili.

Il *trattamento* consisterà nello svuotamento dell'ematoma attraverso resezione del c., cui deve seguire l'emostasi dei vasi lesi (fig. 73).

2. *Lacerazione cerebrale.* – Si tratta di focolai lacerocontusivi, a sede prevalentemente basale, in specie del lobo temporale. Per quanto riguarda la *patogenesi* è da considerare l'importanza del ruolo svolto dalla cresta sfenoidale contro la quale va a battere il polo temporale, nonché del *dorsum sellae* e dei processi clinoidei posteriori per le lesioni del tronco. Un ruolo decisivo per l'instaurarsi di una lesione espansiva a decorso ingravescente va attribuito all'edema perifocale, in rapporto proprio all'azione fortemente edemigena della sostanza cerebrale contusa e lacerata. La *sintomatologia* è quella di una compressione e di un'ipertensione endocranica acuta, che insorge dopo un periodo, variabile da poche ore a qualche giorno, in un paziente che sin dall'inizio abbia presentato il quadro clinico di una contusione cerebrale di media gravità.

La localizzazione preferibilmente basale, temporale e frontotemporale spiega la facilità con la quale si possono verificare, in conseguenza dell'aumento pressorio, ernie cerebrali, attraverso il tentorio. Accanto ai segni generici di ipertensione endocranica si potranno avere deficit (emiparesi) e fatti irritativi (crisi jacksoniane), alterazioni pupillari (anisocoria con midriasi per lo più omolaterale alla lesione), e segni di sofferenza del tronco.

Diagnosi: la diagnosi differenziale verrà posta in modo particolare con la contusione cerebrale semplice: mentre in questa c'è una tendenza al miglioramento o alla risoluzione in breve periodo di tempo, nella lacerazione cerebrale con edema perifocale c'è per solito un'accentuazione della compromissione dello stato di coscienza, con segni di impegno. Di ausilio potrà essere l'ecoencefalogramma (fig. 74), che potrà mostrare uno spostamento dell'eco mediana verso il lato opposto, di 3-4 mm; specialmente quando la ripetizione dell'esame mostrerà un ulteriore spostamento dell'eco, ciò rappresenterà una chiara indicazione all'intervento. Importante ai fini della

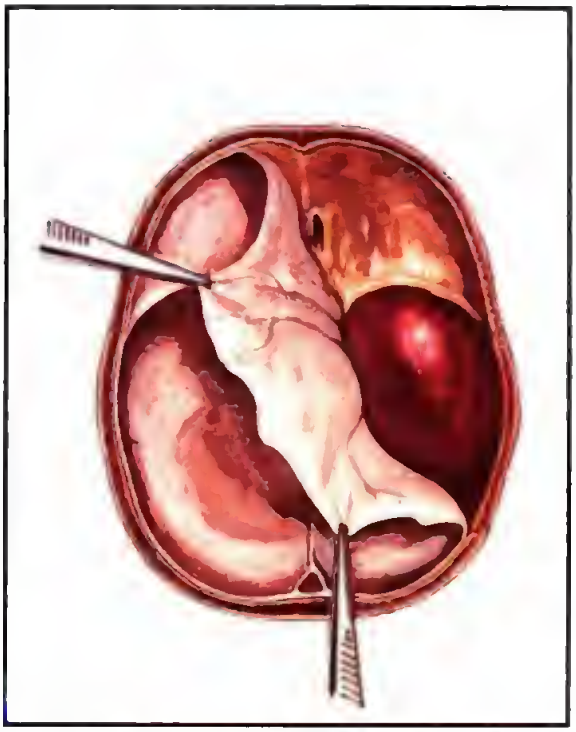


Fig. 71. Ematoma extradurale. Esposizione del coagulo sulla base cranica mediante riflessione della dura madre.

Fig. 72. Ematoma extradurale acuto temporobasale: sollevamento dei vasi del gruppo silviano; zona avascolare sottostante (angiografia cerebrale).

Digitized by Google

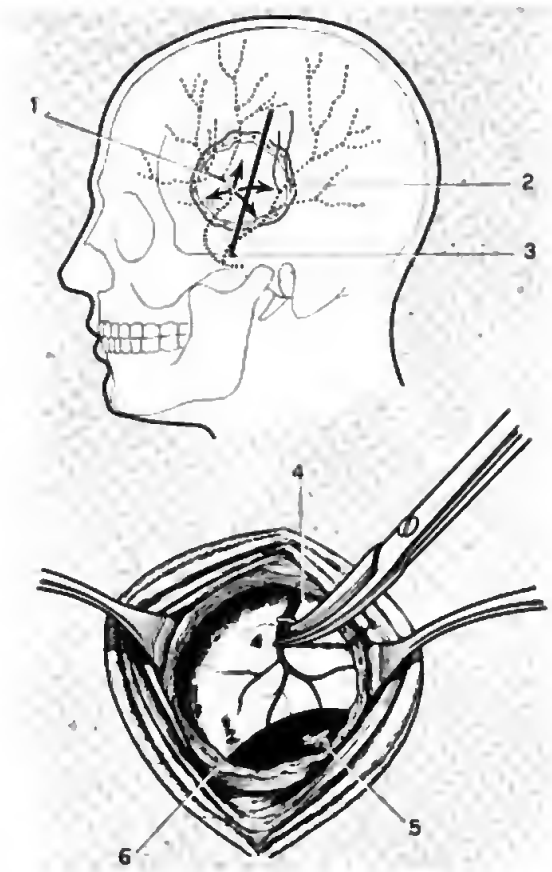


Fig. 73. Schema di trattamento di un ematoma extradurale. *Sopra*: 1) sede di una eventuale *clip* per ottenere l'emostasi dell'arteria meningea media; 2) margine della breccia ossea; 3) linea di incisione cutanea. *Sotto*: 4) arteria meningea media con *clip* d'argento per ottenere l'emostasi; 5) raccolta ematica extradurale; 6) margine della breccia ossea. (*Da Dandy, ridisegnata*).

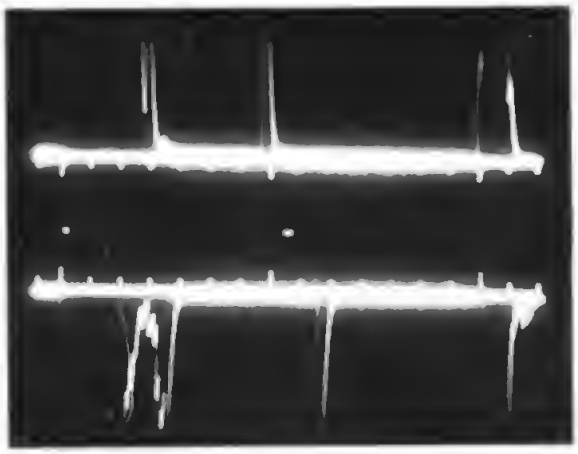


Fig. 74. Ecoencefalogramma relativo ad un ematoma sottodurale frontoparietale sinistro: spostamento di 5 mm dell'eco mediana, da sinistra verso destra.

localizzazione l'esame angiografico cerebrale, mentre non è sempre possibile differenziare sulla scorta di questo esame, tra lacerazione cerebrale ed emorragia intra- ed extracerebrale, anche perché le due lesioni potranno coesistere. La prognosi è, anche in questo caso, del tutto subordinata alla precocità della diagnosi e del trattamento.

Terapia: Intervento chirurgico consistente in lembo osteoplastico o craniectomia allargata, con asportazione di tutti i coaguli e del tessuto cerebrale contuso.

3. *Ematama sottadurale e intracerebrale acuti.* – Per lo più sono associati alla lacerazione cerebrale, ma in taluni casi possono, come entità anatomopatologica, nettamente prevalere sulle lesioni associate, con le quali, tuttavia, da un punto di vista clinico si confondono, per cui assai difficile è la loro diagnosi preoperatoria.

4. *Ematama extradurale subacuto e cronico.* – Può verificarsi sia in sede sopratentoriale, sia nella fossa cranica posteriore (per quest'ultima sede il decorso subacuto, o cronico, costituirebbe quasi la regola: Lemmen; Kautzky; Beller). Mentre per le forme classiche di ematoma acuto, il periodo intercorrente tra trauma cranico e insorgenza della sintomatologia è di poche ore, nella varietà qui considerata tale intervallo può essere di oltre 48 h e perfino di settimane e mesi (Davini; Jackson e Speckman; Petit Dutaillis). Spesso per la relativa povertà di segni l'inizio è di difficile riconoscimento, il che genera sovente confusione con la sintomatologia da commozione o contusione cerebrali. La compromissione dello stato di coscienza, al contrario che nelle forme acute, non è quasi mai marcata e presenta, non di rado, saltuarie remissioni così da simulare un ematoma subdurale. La causa del decorso più protratto è da attribuire alla sede della raccolta ematica lontana dalla base (fig. 75) e al tipo dell'emorragia (emorragia venosa da vene emissarie, seni durali; o arteriosa, ma da interessamento di piccoli vasi); da taluni è ammessa un'emostasi spontanea molto precoce (Kautzky e Schroeder). Sebbene nella quasi totalità dei casi il decorso, seppure lento, sia evolutivo, vi è tuttavia la possibilità di un riassorbimento dell'ematoma, o di una sua organizzazione e calcificazione. La *diagnasi* è, non di rado, quella di un ematoma subdurale, e solo l'intervento potrà chiarire l'errore; la certezza diagnostica si può avere solo allorchè l'angiografia cerebrale, oltre a fare vedere nella proiezione anteroposteriore la classica zona avascolare, dimostri lo spostamento verso l'interno dell'arteria meningea media (fig. 76). La *prognasi* è ovviamente più favorevole che non per la forma acuta, e la *terapia* consisterà nello svuotamento della raccolta.

5. *Ematomi extradurali della fossa cranica posteriore.* – Essi costituiscono un'evenienza rara (0,5% di tutti gli ematomi extradurali secondo Lemmen e Schneider). La diagnosi di tale complicanza, se fatta in tempo, e seguita da pronto intervento, può salvare la vita del paziente. È da presumere che alcuni casi di gravi traumi craniocerebrali, con esito in morte dopo periodi più o meno lunghi, ed etichettati come gravi contusioni cerebrali e lesioni del tronco, possano essere stati in realtà ematomi della fossa cranica posteriore, sia isolati sia in associazione ad altre lesioni. Generalmente si tratta di traumi dell'occipite. Non sempre vi è intervallo libero, o per lo meno esso non è chiaramente evidente; il decorso può essere protratto, arrivandosi all'intervento giorni o settimane dopo la lesione. Spesso in contrasto con il coma degli ematomi sopratentoriali, il paziente presenta, in maniera caratteristica (Hitchcock), uno stato di stupore, che ricorda da vicino quello del sonno naturale. Segni di

Digitized by Google

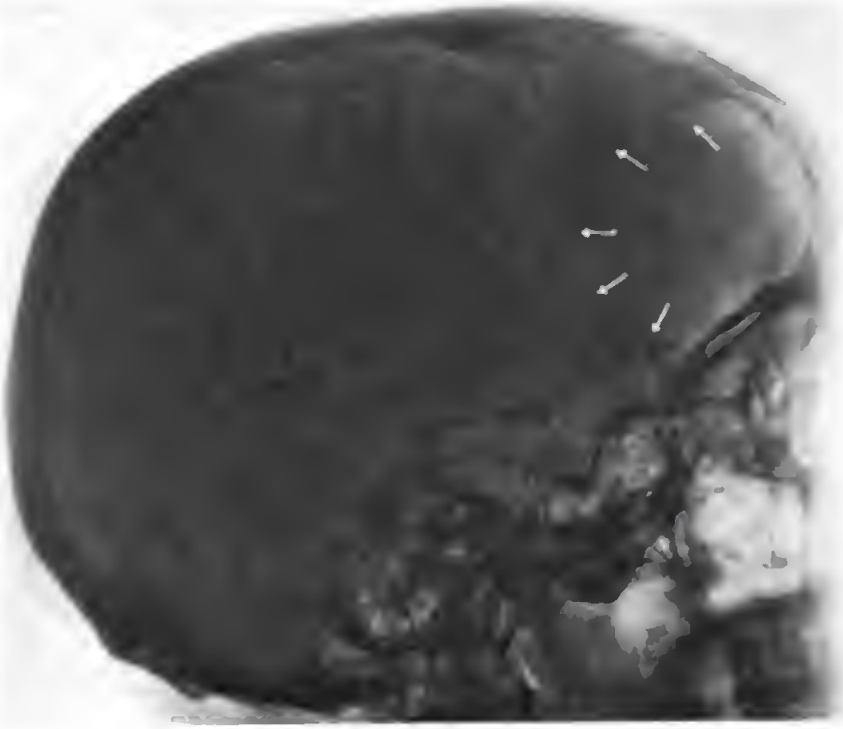


Fig. 75. Ematoma extradurale subacuto frontopolare. Angiografia cerebrale; le frecce indicano lo spostamento dei vasi da parte dell'ematoma. Questo si presenta come un'area del tutto avascolare in contrasto con la zona retrostante vascolarizzata, corrispondente al parenchima cerebrale respinto.

deficit cerebellari, o a carico di nervi cranici, e di ipertensione endocranica, in pazienti con segni esterni e radiologici di trauma della regione occipitale (nella maggior parte dei casi, anche se non di regola, esiste una rima di frattura dell'occipite che si estende verso il grande forame occipitale) debbono far pensare all'esistenza di una simile varietà di ematoma, e richiedere una craniectomia esplorativa. Nella maggior parte dei casi il punto di partenza dell'emorragia è il seno laterale, meno frequentemente il torculare, interessati ambedue dalla rima di frattura; non di rado alla raccolta sottotentoriale si associa una raccolta extradurale sopratentoriale, occipitale.

6. *Ematoma sottodurale subacuto e cronico.* – Il meccanismo di origine, nella maggior parte dei casi, risiede nella rottura di vasi piali frontali o parietali, che sboccano nel seno longitudinale superiore dopo un breve percorso libero nello spazio sottodurale (vene a ponte). Responsabili, per lo più, urti del capo, diretti in senso anteroposteriore, donde il cervello subisce spostamenti che sono trasmessi alle vene; per cui, data la fissità del vaso nel suo punto di sbocco nel seno longitudinale, si verifica la rottura. Per lo più sono traumi modesti, che talora non figurano neppure nell'anamnesi; sono preferibilmente colpiti soggetti anziani. Il sangue si raccoglie, lentamente, sulla convessità, dapprima in coaguli che ben presto si fluidificano subendo cambiamenti di colore: da rosso-bruno a marrone, verdastro. Gradualmente si forma una membrana, più o meno spessa, limitante la raccolta ematica formata da un foglietto esterno parietale, vascolarizzato, di colorito scuro, sulla faccia interna della dura, ed uno viscerale, meno vascolarizzato, aderente all'aracnoide; tale foglietto interno ha una funzione di membrana dializzante, per cui dagli spazi subaracnoidei, per pressione osmotica più bassa, passa liquor in continuazione negli spazi sottodurali. Non rare le forme bilaterali, specie nelle persone anziane e nei bambini.

Fig. 76. Ematoma extradurale subacuto della convessità frontotemporale. Angiografia cerebrale in posizione sagittale: chiaramente visibile oltre la zona avascolare lo spostamento verso l'interno dell'arteria meningea media (frecce).

Digitized by Google

Fig. 77. Ematoma subdurale cronico; zona avascolare a forma di lente biconvessa tra teca cranica e vasi corticali.

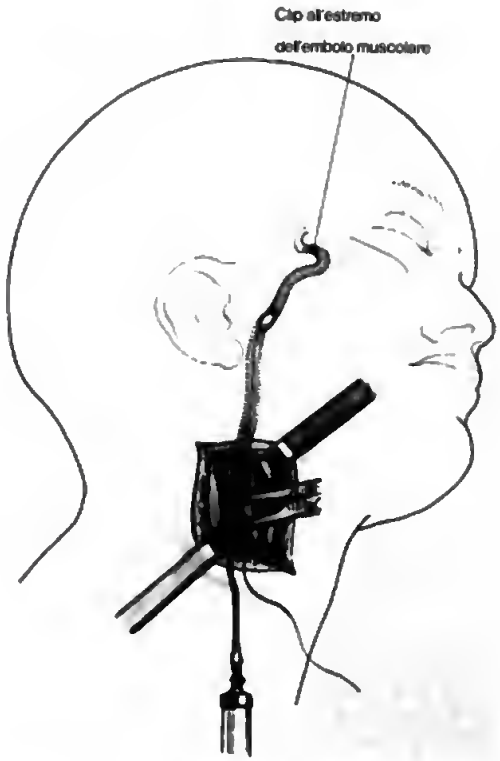


Fig. 78. Trattamento della fistola carotido-cavernosa: esposizione della carotide interna al collo, embolizzazione con frammento di muscolo a mezzo di catetere di Fogarty e legatura del vaso.

Sintomatologia: caratteristico l'intervallo libero, da alcuni giorni, a settimane e talora mesi; del tutto asintomatico o accompagnato a lievi cefalee e vertigini; dopodiché gradualmente compaiono sintomi deficitari, di frequente omolaterali. Si va intanto instaurando il periodo dell'ipertensione endocranica che, di solito, s'inizia e prosegue per un certo tempo subdolamente. Oltre all'intensificarsi della cefalea si nota, con una certa frequenza, la comparsa di una rigidità nucale. Una caratteristica di notevole importanza diagnostica é data dal cambiamento di carattere e dalla tendenza alla sonnolenza. I pazienti di assopiscono con facilità, ma reagiscono sempre, prontamente, agli stimoli dolorosi. Meno frequentemente che negli ematomi epidurali si osserva anisocoria, mentre la presenza di papilla da stasi é incostante. Il decorso dell'affezione può simulare quello di un tumore cerebrale, e gli errori diagnostici non sono rari, anche per la lieve entità del trauma pregresso.

La *diagnosi* si basa sull'anamnesi di trauma cranico, sui sintomi descritti, nonché sull'esame elettroencefalografico, sull'ecoencefalografia e, in maniera decisiva, sull'esame angiografico cerebrale (fig. 77).

La *pragnosi* é subordinata all'interessamento chirurgico; una certa riserva andrà posta in caso di pazienti anziani, arteriosclerotici, a causa della possibilità di una mancata, o insufficiente, riespansione, dopo lo svuotamento, dell'emisfero appiattito e raggrinzito.

Il *trattamento* consisterà nello svuotamento, attraverso un foro di trapano, allargato. Opportuna anche la trapanazione esplorativa dell'altro lato. Da taluni viene lasciato un drenaggio in gomma per 24 h.

7. *Rinoliquorrea e pneumocefalo postraumatici*. – Una rinoliquorrea insorta in coincidenza di un trauma cranico e che persista ancora dopo 1 mese, dev'essere considerata senz'altro come una complicanza con scarsissime probabilità di guarigione spontanea. Altre volte il primo segno di perdita di liquor potrà presentarsi a notevole distanza dal trauma; in questi casi é da pensare che la lesione osteodurale basale a livello della parete di una cavità pneumica (seno frontale, seno etmoidale, seno sfenoidale) sia temporaneamente chiusa da coaguli, o da parte del cervello rigonfio ed edematoso. Una volta scioltisi i coaguli e regredito che sia l'edema, attraverso la breccia osteodurale, la cui chiusura potrà essere ostacolata dall'impegno in essa di sostanza nervosa, avrà inizio la fuoruscita di liquor, in quantità più o meno abbondante, favorita da sforzi come colpi di tosse, starnuti, etc.

La *diagnosi* è facile quando sia stata accertata una perdita di liquor al momento del trauma, anche se transitoria; in alcuni casi, in cui la perdita di liquor sia passata inosservata, il primo segno di allarme può essere rappresentato da uno o più episodi di meningite. In genere l'esame radiologico, facendo ricorso a proiezioni speciali, in modo particolare con l'ausilio della stratigrafia, permetterà l'individuazione della rima di frattura basale responsabile. In casi dubbi, e quando manchi un reperto radiologico convincente per quanto riguarda la sede della frattura, e quindi del punto corrispondente alla lesione osteodurale, attraverso cui fuoriesce liquor, si potrà fare ricorso, con successo, alla scintigrafia cerebrale. La presenza di aria nell'interno del c. (pneumocefalo), dopo un trauma, può essere la conseguenza di una penetrazione di essa attraverso una frattura esposta della volta, oppure, evenienza più frequente, per una frattura della base che abbia interessato una cavità pneumica; come si verifica per la rinoliquorrea, che di per sé favorisce l'immissione di aria nell'encefalo. L'aria, penetrata nel c.,

Digitized by Google

potrà localizzarsi o subduralmente, o nello spazio subaracnoideo o, nel caso di una pregressa contusione e lacerazione cerebrale, nel parenchima cerebrale stesso ed eventualmente nel ventricolo. Come è stato detto per la rinoliquorrea, vanno considerate vere e proprie complicanze, che come tali esigono un trattamento particolare, le forme tardive di pneumocefalo, e cioè quelle che persistono al di là di 3-4 settimane.

La *sintomatologia* consiste in cefalea, dovuta all'aria che si raccoglie nell'encefalo e che per un meccanismo a valvola, in associazione alla rinoliquorrea, tende sempre ad aumentare. Quando il pneumocefalo sia di grado spiccato, il suono di percussione del c. può esserne modificato. L'*esame radiologico* del c. mostra chiaramente la presenza di aria, ne stabilisce la sede esatta e il punto di provenienza.

La *terapia* sarà esclusivamente chirurgica e consisterà in una plastica, per mezzo di un lembo di aponeurosi e muscolo temporale, che chiuda la comunicazione esistente tra base cranica e cavità paranasale; nel caso di pneumocefalo, si provvederà inoltre ad aprire la cavità formatasi nel parenchima cerebrale, e ad asportare il tessuto cerebrale contuso e cicatriziale limitante detta cavità.

8. *Fistola carotidocavernosa.* – La fistola carotidocavernosa è la conseguenza di una frattura della base che comporti una ferita della carotide interna nel suo tratto intracavernoso, con conseguente fistola arterovenosa (tra carotide e seno cavernoso) e cioè un corto circuito in cui il ramo afferente è rappresentato dall'arteria carotide e quello efferente dal seno cavernoso e dai tronchi venosi ad esso tributari.

Sintomatologia: caratteristiche sono l'insorgenza lenta e la progressione di un esoftalmo pulsante, la marcata congestione venosa, congiuntivale e palpebrale, in rapporto con la stasi nella vena oftalmica. Palpatoriamente è apprezzabile, sul globo oculare, un fremito, cui corrisponda un rumore di soffio, continuo con rinforzo sistolico, avvertito dal paziente, e anche, per mezzo di uno stetoscopio, dall'osservatore in sede frontotemporale. Il rumore è influenzabile, nel senso di una diminuzione o scomparsa, con la compressione della carotide al collo. Con l'aumento di volume della fistola carotidocavernosa, potranno comparire paralisi di alcuni nervi cranici (III-IV-V-VI), diminuzione del *visus*, anche in rapporto con l'accentuarsi dell'esoftalmo che porterà fatalmente, quando sia di cospicue dimensioni, a gravi disturbi trofici corneali.

La *diagnosi* sarà facile in base alla storia di trauma pregresso e al reperto obiettivo; l'esame angiografico cerebrale mostrerà l'esistenza della fistola carotidocavernosa, e non di rado l'eventuale visualizzazione della fistola anche attraverso la carotide controlaterale, nonché i principali tronchi venosi di scarico.

La *terapia* è chirurgica. Il trattamento classico, e cioè la legatura della carotide interna al collo, associata eventualmente alla chiusura del tratto intracranico dello stesso vaso al disopra del seno cavernoso, per ottenere un intrappolamento della fistola, non sempre è coronato da successo; e questo per la presenza di numerose connessioni arteriose normali e anomale tra carotide interna nel tratto intracavernoso e vasi intracranici, per cui si può avere la persistenza del cortocircuito. In tali casi, e secondo taluni ciò andrebbe attuato come trattamento elettivo fin dall'inizio, è bene ricorrere al metodo di Brooks, più o meno modificato (Krayenbühl), e cioè all'embolizzazione del segmento di arteria carotide, sede della fistola, con un frammento di muscolo di proporzioni adatte. La tecnica di Krayenbühl consiste appunto nell'introduzione di un embolo prelevato dal muscolo sternocleidomastoideo, introdotto attraverso una fessura della carotide interna e spinto in avanti, con l'aiuto del catetere di Fogarty, fino a raggiungere il segmento intracavernoso della carotide (fig. 78). L'esatta ubicazione dell'embolo, al cui estremo è stata preventivamente fissata una clip di argento, così da essere visibile radiograficamente, è così controllata; e per impedire la progressione dello stesso nelle arterie cerebrali o nell'arteria oftalmica, il filo fissato all'estremo prossimale dell'embolo è suturato alla parete arteriosa, a livello della fessura praticata sulla carotide. Seppure di rado, anche questo metodo potrà fallire, e ciò qualora esista una comunicazione tra uno dei rami intracavernosi della carotide e il seno cavernoso stesso; in questa evenienza l'unica possibilità starà nella chiusura diretta di tali rami, per via intracavernosa (Parkinson).

Esiti a distanza delle lesioni cranioencefaliche traumatiche

Quando si parla di guarigione di traumi craniocerebrali, bisogna spesso porre delle riserve, il che è facilmente comprensibile se ci sono deficit residui motori, sensitivi o sensoriali; ma riserve potranno esservi anche in assenza di tali deficit, e ciò quando sia presente una fenomenologia, non sempre di facile interpretazione e ben definita, come quella della cosiddetta *encefalopatia postraumatica*. Questa è caratterizzata da una sintomatologia, spesso del tutto subiettiva, consistente in cefalea, vertigini, diminuzione della memoria, facile stancabilità; osservata molto spesso dopo fratture, senza apprezzabili lesioni encefaliche. Per lo più nel passato essa era considerata, e talora a ragione, come di ordine puramente funzionale; tuttavia in seguito, in base ad accurate indagini elettroencefalografiche e pneumoencefalografiche, si è potuto dimostrare che non pochi pazienti, con tale sindrome, hanno esiti organici del pregresso trauma cranico, come: leptomeningiti croniche circoscritte, idrocefalo di variabile grado, atrofie corticali. Ciò tuttavia non esclude, naturalmente, che in determinati casi la sintomatologia possa essere, per lo meno parzialmente, funzionale, talora aggravata da quello stato psichico, di per sé morboso, che è la «nevrosi da indennizzo» (*Rentenneurose* dei tedeschi). Vasta, e di entità variabile, è la gamma delle *lesioni anatomopatologiche* che possono residuare da lesioni traumatiche acute e loro complicanze e che vanno dalla distruzione di aree corticali, a zone di atrofia, a cicatrici connettivali e gliali, con conseguente deformazione delle cavità ventricolari, processi di leptomeningite circoscritta e diffusa; causa a loro volta di cisti liquorali e di idrocefalo di entità diversa. La *sintomatologia* corrispondente alle predette lesioni potrà essere: deficitaria, con mono-, emiparesi, paralisi di nervi cranici, deficit sensitivi e del linguaggio, disturbi psichici e irritativi con epilessia. A quest'ultima potranno andare incontro i pazienti con grosse lesioni cicatriziali secondarie a vasti focolai contusivi e lacerativi, ed in cui non sia stata praticata un'adeguata terapia chirurgica, soprattutto se ci sono state complicanze infettive. A seconda della sede della lesione riportata potranno variare il tipo e anche l'intensità della manifestazione epilettica: jacksoniana, di tipo temporale, sensitivo o sensoriale o generalizzata fin dall'inizio. Ovvia naturalmente la necessità di un accurato studio elettroencefalografico, nonché neuroradiologico, anche ai fini di un'eventuale *terapia neurochirurgica*; questa in ogni modo dovrà essere presa in considerazione soltanto allorché la sindrome epilettica non sia assolutamente controllabile con farmaci. Una sindrome prevalentemente di ordine psichico, postraumatica, che si presenta con caratteristiche peculiari, è la cosiddetta *encefa-*

Digitized by Google

lopatia dei pugilatori, che si riscontra nei pugili anziani, che magari abbiano subito molte sconfitte per fuori combattimento: essa è da riportare al ripetersi di numerosi traumi cranioencefalici di tipo commotivo contusivo. La *sintomatologia* può variare da lievi difetti del potere critico e del comportamento e della memoria, fino ad uno stato demenziale vero e proprio (v. anche: SPORT, MEDICINA DELLO).

Osteomieliti delle ossa craniche

Osteomieliti acute

L'osteomielite acuta ematogena è rara. Colpisce prevalentemente soggetti giovani. È provocata più frequentemente dallo stafilococco aureo, talvolta da altre specie batteriche (anche da anaerobi). La porta di entrata spesso sfugge; essa può essere costituita da un ascesso o da un foruncolo. Notevole importanza localizzatrice sembrano avere i traumi cranici, in quanto provocano zone di minore resistenza. Le ossa più spesso colpite sono il frontale e il parietale. Al pari della osteomielite ematogena delle ossa lunghe, quella del c. si annunzia come una malattia grave fin dall'inizio; febbre alta, preceduta da brivido, obnubilamento del sensorio. Di solito i pazienti si lamentano di cefalea circoscritta o diffusa; con aumento del dolore alla pressione sulla zona malata che appare edematosa. L'evoluzione della malattia è rapida, e spesso si formano ascessi ossifluenti, sia verso l'esterno che verso l'interno. Anche la necrosi dell'osso è precoce: può restare circoscritta o interessare zone assai varie. Mentre la diffusione del processo flogistico verso i tegumenti del c. provoca una tumefazione visibile, che presto diventa fluttuante, la diffusione verso la cavità cranica si può accompagnare a complicanze che possono acquistare una gravità notevole, in un breve spazio di tempo. Queste ultime vanno dagli ascessi extradurali, agli ascessi cerebrali, alle trombosi dei seni, alla meningite. Clinicamente si assiste all'intensificarsi della cefalea, alla comparsa di sintomi dovuti ad un aumento della pressione endocranica, a fenomeni di deficit, o di irritazione, all'instaurarsi di una fenomenologia meningitica. La diagnosi di questa malattia può essere difficile nei primi stadi, allorché il malato si presenta sotto l'aspetto di un settico; ma successivamente la comparsa di sintomi locali, o di sofferenza meningocerebrale, richiama l'attenzione sulla localizzazione dell'infezione. La prognosi è naturalmente riservata, dipendendo anzitutto dalla precocità della diagnosi e della cura, nonché dalle condizioni generali di resistenza del paziente. I moderni mezzi terapeutici, e soprattutto l'uso di antibiotici adatti, nonché le maggiori possibilità di rafforzare le condizioni generali dei malati, hanno reso più facile e più efficace il trattamento; che può essere chirurgico e medico, nello stesso tempo o in tempi successivi. Lo svuotamento di ascessi, l'asportazione delle zone ossee necrotiche e il contemporaneo uso di antibiotici e sulfamidici, anche localmente, consentono di dominare, nella maggior parte dei casi, non solo le manifestazioni locali della malattia, ma anche i sintomi di ordine generale, permettendo anche di prevenire (almeno in un certo numero di casi) l'insorgenza di complicazioni endocraniche, o di trattarle convenientemente. Talora si renderanno necessari interventi secondari, sia per rimuovere sequestri che per chiudere fistole. Meno rara dell'osteomielite acuta ematogena è quella consecutiva ad infezioni sinusali (seno frontale o etmoidale), o proveniente da infezioni auricolari, e, soprattutto, quella di origine traumatica. L'osteomielite di origine otitica colpisce di preferenza la rocca, ma può estendersi anche al di là; e persiste spesso a lungo sotto forma di osteite subacuta o cronica. L'osteite di origine traumatica accompagna spesso le fratture esposte del c. e principalmente quelle provocate da armi da fuoco, soprattutto quando vi sia ritenzione di corpi estranei e quando sia mancato o sia stato inadeguato il trattamento precoce della lesione. In ogni modo l'osteomielite traumatica, che può verificarsi anche dopo interventi chirurgici craniocerebrali, e raramente per propagazione da ferite infette del cuoio capelluto senza che coesista frattura, ha un andamento molto meno drammatico dell'osteite ematogena. L'infezione è di solito circoscritta, o può manifestarsi con focolai multipli, ma tende ad assumere un andamento subacuto e a cronicizzarsi. Essa tuttavia può costituire il punto di partenza di flogosi endocraniche. La formazione di sequestri, di varia ampiezza e spessore, rappresenta un esito quasi costante. La prognosi di quest'ultima forma è favorevole, e la cura migliore quella preventiva: consistendo nel trattamento precoce e adeguato delle fratture esposte della volta cranica (v. sopra) o delle ferite e delle infezioni dei tegumenti cranici. Quando l'osteite è in atto, è necessario vuotare le eventuali raccolte ascessuali, rimuovere i corpi estranei, asportare i sequestri. Nelle forme cronicizzate può essere utile fare seguire alla detersione del focolaio flogistico la copertura della zona infetta, con lembi cutanei peduncolati, previo trattamento locale e generale con antibiotici e sulfamidici. Tale copertura è specialmente indicata allorché si sia verificata una larga messa a nudo di zone della volta cranica.

Osteomieliti croniche

Rappresentano, di solito, l'esito di osteomieliti acute, e di esse è già stato fatto cenno nel paragrafo precedente. Altre forme di osteomieliti croniche sono quelle *tubercolari* e quelle *luetiche*.

Ambedue queste forme sono osservate oggi assai raramente, se non eccezionalmente, a causa del più precoce riconoscimento della malattia primitiva e di un più congruo trattamento. Per quanto riguarda la forma tubercolare, che è quasi sempre secondaria, si distinguono due tipi principali, uno circoscritto, perfurante, e uno diffuso progressivo. Nella prima si riscontrano uno o più focolai con usura del tavolato cranico a tutto spessore, cui corrisponde verso l'esterno un ascesso ossifluente sottoperiosteo e successivamente sottocutaneo, con possibilità di fistolizzazione, e, verso l'interno, un processo di epidurite. Sebbene la dura rappresenti un forte sbarramento alla diffusione della flogosi verso l'interno, quest'ultima possibilità può tuttavia avverarsi. Nelle forme diffuse c'è ovviamente un maggiore interessamento, con possibilità di estensione a buona parte della volta. La *diagnosi*, non difficile quando coesistano altre localizzazioni specifiche, si basa soprattutto sul lento progredire dell'affezione, sui caratteri dell'ascesso freddo, sull'esame del pus, sui reperti radiologici. Difficile talora la differenziazione con la forma luetica, per le possibili somiglianze del reperto radiologico, oltre che del decorso clinico. In favore della lue saranno la reazione di Wasserman e l'effetto della terapia specifica; in favore della tbc, la positività delle reazioni biologiche, la temperatura febbrile, la velocità di sedimentazione aumentata, la presenza di altri focolai tubercolari, etc. Talora potranno esserci dubbi *diagnostici* non solo tra le due forme citate, ma anche, in base ai reperti radiografici, con le rare forme di osteite actinomicotica, nonché con tumori distruttivi e con l'osteite fibrosa. La *prognosi* è oggi senz'altro migliorata, in base alle grandi possibilità che la terapia farmacologica offre per la cura della tbc; a questa (idrazide-streptomicina-PAS) potrà essere necessario associare, talora, un trattamento chirurgico: escissione del focolaio flogistico comprese le granulazioni epidurali. Nelle *osteiti luetiche* distinguiamo: una periostite luetica e una osteite gommosa che forse costituiscono due stadi di uno stesso processo. Ca-

Digitized by Google

ratteristiche della prima le tumefazioni a vetro di orologio, di consistenza molle, ricoperte da cute normale; mentre nella gomma si ha l'associazione di processi distruttivi che possono interessare il c. a tutto spessore, e processi proliferativi periostei. La possibile diffusione all'esterno della gomma porta ad un'ulcerazione, a forma di ferro di cavallo o di rene, con margini a picco. La *terapia* è naturalmente specifica; ad essa potrà associarsi il trattamento chirurgico, specie per taluni casi di osteomielite gommosa.

Ancora più eccezionali le osteiti *actinomicotiche* e *sporotricotiche*, il cui riconoscimento si baserà in genere sulla presenza di lesioni similari in altri organi, e il cui *trattamento* si baserà su cure con iodio in associazione a roentgenterapia.

Tumori delle ossa craniche e malattie di natura sistemica

Si considerano in questo capitolo non solo i tumori veri e propri, ma anche altre affezioni di natura non neoplastica clinicamente in grado di assumere caratteri tumorali e provocare modificazioni e deformazioni più o meno profonde, circoscritte o diffuse, della struttura del c. Oltre alla comune classificazione in tumori benigni e maligni, primitivi e secondari, questi tumori si possono anche dividere, a seconda delle loro facoltà osteoformative od osteolitiche (Petit Dutaillis e Pertuiset); per cui se ne possono considerare varietà costruttive, distruttive e diffuse. Le prime hanno carattere osteogenetico, e sono benigne (osteomi, etc.); le seconde sono osteolitiche, e comprendono affezioni benigne (colesteatomi, angiomi) e maligne (sarcomi, tumori metastatici). Fra i tumori diffusi si annoverano alcuni mielosarcomi e neoplasie metastatiche. Questa classificazione è, forse, passibile di modificazioni. S'inizia la trattazione dalle forme che comportano una neoformazione ossea, e una reazione in prevalenza osteogenetica.

Osteomi

Si tratta di tumori benigni, che si osservano solo eccezionalmente in corrispondenza della volta cranica, mentre gli osteomi dei seni, soprattutto del seno frontale e di quello etmoidale, costituiscono un reperto non raro. I primi derivano più spesso dal tavolato esterno (Geschickter). Raramente diventano molto voluminosi, ma possono provocare sintomi di compressione cerebrale e, talora, epilessia sintomatica. Occasionalmente essi insorgono dopo un trauma. Jaffe ha descritto un « osteoma osteoide », che sorge nella compagine dell'osso ed ha caratteri di benignità; radiologicamente si manifesta come un'area di rarefazione, circondata da una zona di osso sclerotico; successivamente il tumore stesso va incontro ad un processo di sclerosi e acquista un aspetto metallizzato. Eccezionalmente sono stati osservati osteomi multipli. Si tratta di tumori benigni, la cui *diagnosi* si basa sull'accrescimento lento della tumefazione, sulla consistenza dura, sul decorso lento oltre che sul reperto radiologico, e il cui trattamento è chirurgico: exeresi. Sono stati descritti anche osteofibromi: si tratta di osservazioni rarissime che hanno vari punti di analogia con l'osteite fibrocistica.

Gli osteomi dei seni (frontale, etmoidale) derivano dalla parete dei seni stessi, ma non eccezionalmente la zona di inserzione (che può essere molto sottile) si rompe, cosicché l'osteoma appare come una massa libera nella cavità del seno. In tali casi questi osteomi sono stati considerati anche come calcoli, ma in realtà essi hanno una netta struttura ossea. Si riscontrano relativamente spesso e in ogni caso sono molto più frequenti degli osteomi della volta cranica. Benchè la loro crescita sia lenta, essi possono tuttavia raggiungere notevoli proporzioni, ed esercitare pressioni crescenti sulle pareti del seno, fino ad usurarle. Si fanno in tal modo strada verso le cavità cranica, orbitaria, nasale. La parte dell'osteoma che è penetrata in una o più di tali cavità trova maggiori possibilità di espandersi e, nello stesso tempo, esercita compressioni — sul globo oculare o sul lobo frontale — e può provocare usure sulla pachimeninge. Negli osteomi che hanno raggiunto uno sviluppo notevole, l'espansione endocranica ed endorbitaria appare di solito bernoccoluta (talora ha la forma di un grappolo). La connessione con la porzione intrasinusale è formata da una zona ristretta (collaretto). La mucosa del seno viene sollevata dal tumore, in parte usurata e, accartocciandosi qua e là, dà origine a piccoli mucoceli. Dati i rapporti con le cavità nasali, si verificano infezioni locali che possono propagarsi e che, in ogni caso, costituiscono un pericolo, soprattutto al momento dell'intervento chirurgico. Alla sezione questi osteomi appaiono formati da una capsula di osso compatto che avvolge la parte centrale spugnosa. Finché il tumore è intrasinusale, il sintomo più costante è costituito dal dolore locale, che può essere accessuale in rapporto con fenomeni flogistici. La propagazione all'orbita causa spostamento del bulbo oculare, esoftalmo, diplopia. Si verifica anche una graduale diminuzione del *visus*, che può arrivare fino all'amaurosi, per compressione e stiramento sul nervo ottico, e alla perdita completa dell'occhio, per cellulite orbitale. Sono citati casi di espulsione spontanea dell'osteoma traverso l'orbita. Le propaggini nella fossa cranica anteriore provocano scollamento della dura (e talora usura di essa sino alla perforazione), spostamento e compressione del lobo frontale. Flogosi in questa sede possono dar luogo ad ascessi extra- ed intradurali, e talora a meningiti.

Benché il tumore abbia evidente carattere di benignità, il volume cui può pervenire, le zone che può raggiungere e le non rare complicanze flogistiche rendono la prognosi riservata. Finché il tumore è intrasinusale può essere asportato per via diretta; ma quando ha inviato propaggini intraorbitarie ed endocraniche, è necessario un intervento per via transfrontale (fig. 79). Tale via consente una larga esposizione del tumore, la conservazione del bulbo oculare, la riparazione di eventuali lesioni durali nonchè il trattamento delle frequenti complicanze flogistiche. Il tumore verrà asportato in uno o più frammenti, e la mucosa accuratamente rimossa (Chiasserini, Valerio).

Iperostosi, esostosi, endostosi

La maggior parte di queste affezioni era considerata, nel passato, di natura luetica. L'esperienza ha dimostrato che, pur esistendo iperostosi di tale natura, esse, almeno oggi, sono molto meno frequenti; e ciò per la possibilità di diagnosi e di cura precoci e razionali della lue. Alcune iperostosi sono secondarie a traumi, mentre altre sono primitive, potendo durare tutta la vita senza provocare sintomi apprezzabili. Talora multiple, solo di rado (Volkmann) raggiungono grandi dimensioni. Tra le iperostosi va annoverata la cosiddetta endocraniosi, descritta per primo da Morgagni e assai bene illustrata da Moore. Anche Pende ne ha descritti vari casi. Si tratta di un'affezione tutt'altro che rara, per lo meno nella forma meno accentuata. L'iperostosi è, di solito, a carico della faccia interna del frontale (iperostosi frontale interna). Può essere associata con anomalie mentali e disturbi della personalità, e, talora, con sindromi epilettiche. Si osserva più frequentemente nel sesso femminile. La diagnosi, come del resto in tutte queste affezioni, è prevalentemente radiologica. Passando alle iperostosi secondarie, si è già accennato a quelle conseguenti a traumi cranici, mentre più frequenti, e di maggiore importanza clinica, sono le iper-eso-endostosi, che si riscon-

Digitized by Google

Fig. 79. *In alto*: voluminoso osteoma del seno fronto-etmoidale sinistro, a sviluppo intracranico. *In basso*: esito dopo l'asportazione per via transfrontale.

trano in rapporto con lo sviluppo dei meningiomi endocranici, soprattutto se costituiti dalla varietà a placca (o pianeggiante) e se situati in sedi particolari (meningiomi parasagittali, meningiomi pterici). In alcuni musei sono ancora conservati c. con endostosi enormi. Le forme più comuni sono date da zune iperostosiche che interessano tutto lo spessore di un segmento osseo, o da iperostosi o da endostosi più limitate e corrispondenti alla parte più superficiale del tumore endocranico. Alcune di queste esostosi assumono un aspetto caratteristico (a sole raggiante) che ricorda le iperostosi di alcuni sarcomi osteogeni, di alcuni angiomi. Tale aspetto facilmente può indurre in errore. Altre volte si tratta di sporgenze ossee più o meno limitate sul tavolato esterno. Le endostosi sono, di solito, più piccole: non eccezionalmente sono state interpretate come esiti di frattura. Queste sporgenze endostosiche contraggono, di solito, intimi rapporti con il tumore sottostante. Esse vengono interpretate come reazioni ossee aspecifiche; forse in rapporto con lo stimolo esercitato dal tumore e con una maggiore vascolarizzazione; ma assai spesso l'osso è invaso dalle cellule neoplastiche tanto che, durante l'asportazione del meningioma, anche l'iperostosi deve essere rimossa. Che l'iperostosi in associazione ad un meningioma non possa essere considerata come un semplice fatto reattivo al processo neoplastico, è dimostrato da quanto si verifica nei casi di meningiomi iperostosanti con localizzazione prevalentemente allo *pterion*, alla piccola ala e alla grande ala dello sfenoide, e in cui la componente endocranica del tumore è talora minima o addirittura mancante. Eseguendo numerosi esami istologici in vari punti dell'osso iperostotico, si trovano costantemente numerosi isolotti di tumore meningeo nella compagine stessa dell'osso. Che le esostosi nei meningiomi possano essere spesso permeate da tessuto neoplastico è dimostrato non solo dagli esami istologici e dalle eventuali recidive, ma anche dal fatto, occasionale oggi, e frequente per il passato, che il tumore endocranico, fattosi strada attraverso la zona di ispessimento osseo, viene a sporgere in superficie (cosiddetto *fungus durae matris*).

Altre modificazioni ossee secondarie a tumori endocranici sono per lo più a tipo distruttivo o erosivo, come ad es. l'allargamento del forame ottico per glioma di questo nervo, l'erosione dell'apice della rocca e l'allargamento del canale acustico in casi di neurinomi dell'VIII paio, le numerose modificazioni della sella per tumori sellari e parasellari.

Angiomi

Debbono essere considerati meno rari di quanto traspare dai casi riferiti, e ciò perchè la maggior parte dei casi pubblicati riguarda solo quelli di interesse chirurgico, e non di rado l'angioma del c. costituisce un reperto del tutto casuale (Moscatelli).

1. *Etiopatogenesi*. – Lo sviluppo degli angiomi va riportato ad anomalie congenite, sebbene l'estrinsecazione clinica si possa verificare in qualsiasi epoca della vita; tale origine è convalidata dall'associazione con angiomi in altra sede e con altre affezioni. Ai traumi può essere attribuito un certo valore come fattore favorente.

2. *Sede*. – In ordine di frequenza la sede preferita è quella parietale (fig. 80), quindi la frontale, la temporale, l'occipitale e la basilare.

3. *Sintomatologia*. – Essa è in stretto rapporto con il volume, per cui mancherà qualsiasi sintomo, allorchè l'angioma è di piccole dimensioni, o essere limitata ad una semplice cefalea (che nelle donne può risentire del periodo mestruale); quando sia voluminoso può esistere

Digitized by Google

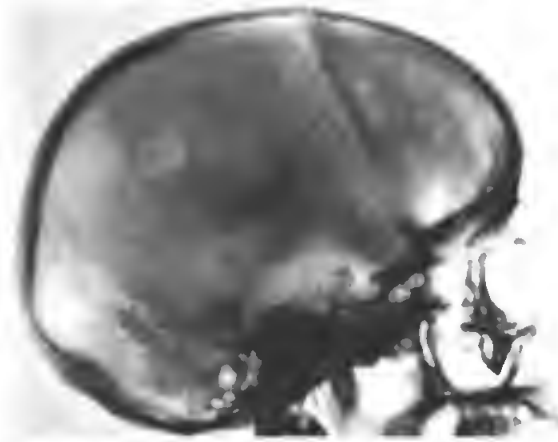


Fig. 80. Angioma del parietale. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

una tumefazione più o meno cospicua, che anche dopo lunghi periodi di stazionarietà potrà subire un brusco aumento. Quando l'angioma abbia sconfinato verso l'esterno, si constateranno una certa riducibilità, una maggiore tensione sotto sforzo, e occasionalmente si rileveranno soffi. Così pure lo sconfinamento endocranico si accompagnerà ad una sintomatologia neurologica.

4. *Anatomia patologica.* – Sviluppandosi originariamente nell'interno della diploe, il tumore tende ad un certo punto a rompere il tavolato, prima l'esterno e quindi l'interno. Alla sezione esso presenta, nelle forme più voluminose, l'aspetto a sole raggiante, dovuto a lamelle ossee disposte concentricamente, e spazi interlamellari ripieni di sangue. L'apporto sanguigno al tumore si compie attraverso la carotide esterna. Da un punto di vista istologico si distinguono angiomi cavernosi, capillari e forme miste.

5. *Esame radiografico.* – Il quadro radiografico è molto variabile: non di rado, specie nelle forme iniziali, si può vedere solo un'area di maggiore trasparenza, circoscritta, rotonda; altre volte si notano numerose impronte vascolari che occupano una zona circoscritta. L'aspetto a sole raggiante corrisponde alla fase in cui le lamelle ossee dell'angioma hanno assunto una netta definizione.

6. *Diagnosi.* – Il sospetto di un angioma osseo può sorgere allorché esso abbia sconfinato verso l'esterno; questo naturalmente dovrà essere convalidato dall'esame radiografico, ed eventualmente dall'arteriografia della carotide esterna. Dubbi diagnostici con altre affezioni ossee, quali il granuloma eosinofilo, taluni sarcomi o metastasi, saranno risolti dall'esame radiologico che, mostrando la presenza di grossi vasi diploici, escluderà le predette affezioni. Così pure deve considerarsi la possibilità di errore con alcuni meningiomi, nei quali, anche, possono esistere spicule ossee che facciano ricordare l'aspetto a sole raggiante; in quest'ultimo tumore tuttavia le spicule avrebbero un aspetto più grossolano e una disposizione verticale rispetto alla base durale. Ogni dubbio in proposito andrà, comunque, risolto con un esame angiografico cerebrale, che dimostrerà, nel caso di angioma osseo, la mancanza di partecipazione della carotide interna alla vascolarizzazione del tumore.

7. *Terapia.* – Il trattamento sarà semplicemente radiante per gli angiomi di modestissime dimensioni, mentre per quelli voluminosi, in modo particolare della volta, sarà chirurgico: all'asportazione dell'angioma dovrà seguire un intervento di cranioplastica per colmare la perdita di sostanza ossea.

Displasia fibrosa

La *displasia fibrosa*, il cui concetto di entità morbosa è stato stabilito con il contributo di Albright e coll. e di

Fig. 81. Displasia fibrosa a localizzazione fronto-temporo-sfeno-orbitaria, prevalentemente unilaterale.

Digitized by Google

Fig. 82. Radiografia in proiezione laterale di osteite fibrocistica di Recklinghausen. Si osservano numerose zone irregolari a chiazze iperluminose specie in sede frontale e parietale, conseguenza di processi generalizzati di demineralizzazione. Assenza di iperostosi. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

Lichtenstein e Jaffe, e che può colpire uno o più ossa (forme mono- e poliostotiche), interessa frequentemente il c., potendo talora essere l'unica manifestazione di malattia. Nei casi più gravi si può accompagnare a pigmentazione abnorme cutanea, precoce sviluppo sessuale, ipertiroidismo e altre anomalie extrascheletriche, tra cui si annoverano l'aneurisma congenito arterovenoso, la ginecomastia, l'acromegalia e la coartazione dell'aorta. In caso di associazione di pigmentazione cutanea e precocità sessuale si parlerà di *sindrome di Albright*. Da un punto di vista *istopatologico*, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche, è evidente l'accumulo, nell'osso colpito, di tessuto connettivo fibroso, con presenza di aree di osso immaturo; altre volte considerevole è la quantità di osso neoformato con scarsità dell'elemento connettivale. Al termine della fase attiva, che coincide con la vita adulta, trattandosi di una malattia della fanciullezza, il tessuto fibrodisplastico può ossificarsi sempre più; questo processo può essere marcatissimo, specie nel c.

Sconosciuta è l'*etiologia*, come del resto avviene per la maggior parte delle affezioni di questo gruppo. È opinione dei più che in questa affezione dovrebbero rientrare molti casi di *leontiasi ossea*; quest'ultima, in effetti, andrebbe considerata come una sindrome la cui origine viene attribuita talora alla displasia fibrosa, talaltra al morbo di Paget o alla osteite di Recklinghausen, o ad una periostite infiltrante (Knoggs) da sinusite. Lo stesso varrebbe, secondo Jaffe, per l'osteoma fibroso o fibroma ossificante, da considerare come forma spiccatamente ossea di displasia fibrosa.

1. *Sintomatologia*. – Il grado di deformazione del capo dovuto alla displasia fibrosa è variabile: dalle semplici asimmetrie del capo e della faccia si passa a forme molto pronunciate, con ostruzione dei seni paranasali, dei dotti

Fig 83. Radiografia laterale di osteite deformante di Paget. Marcata sclerosi della base; in corrispondenza della volta, si osservano zone di ipertrasparenza alternate a zone di sclerosi. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

Digitized by Google

lacrimali, esoftalmo, spostamento dell'occhio verso il basso, alterazioni del campo visivo (scotoma) e del fondo oculare (edema papillare e atrofia ottica). Quando si tratti di forma diffusa a tutto il c., si può avere, come per l'iperostosi diffusa descritta da Oppenheim, a seguito dell'aumentato spessore delle ossa craniche, una diminuzione di volume di tutte le fosse craniche, dell'orbita, e un restringimento dei canali ottici e acustici, donde: cecità, ipoacusia o sordità, esoftalmo, nonché cefalea e deterioramento psichico.

2. *Reperto radiografico.* – Può essere rilevante e tutt'altro che uniforme. Per lo più il c. è sede di un'estesa neoformazione ossea, che causa un aumento di spessore e densità delle porzioni colpite: allorché sia colpita la base la deposizione ossea è particolarmente marcata. Nelle forme unilaterali la localizzazione a carico del c. è dallo stesso lato delle altre lesioni scheletriche. Nei casi più conclamati le alterazioni craniche sono molto estese: tetto dell'orbita, osso sfenoide, clinoidi anteriori e posteriori, osso malare e mandibola (fig. 81). Nel caso di leontiasi ossea sono colpiti l'osso frontale, il mascellare superiore con conseguente interessamento dell'orbita e obliterazione degli antri.

3. *Diagnosi.* – In caso di forme localizzate di displasia fibrosa, con interessamento della base, possono sorgere dubbi diagnostici con il meningioma di tipo iperostosante. Come criteri diagnostici differenziali ci saranno l'età, in quanto la displasia fibrosa è propria della fanciullezza, il carattere dell'iperostosi che nel meningioma è per solito circoscritta ad inizio nella diploe, e colpisce per primo il tavolato interno, nonché l'aumento della vascolarizzazione che è presente nel meningioma e che manca, per solito, nella displasia fibrosa. Altre diagnosi differenziali andranno fatte principalmente con: il morbo di Recklinghausen, in base alla presenza in quest'ultimo di demineralizzazione generalizzata senza iperostosi, diffusione all'intero scheletro, caratteristiche alterazioni ematiche; la malattia di Paget (od osteite deformante) in base all'età adulta dei pazienti e al caratteristico quadro radiologico di questa ultima affezione; con la malattia di Christian Schüller, per la presenza in questa di esoftalmo con diabete insipido e difetti del c.; con le rare localizzazioni craniche di tumori a cellule giganti, che colpiscono, di regola, ossa cartilaginee.

4. *Terapia.* – Non esiste, data anche la totale ignoranza sull'etiopatogenesi della malattia, alcun trattamento specifico; sono opportuni, in determinate circostanze, interventi chirurgici demolitivi e decompressivi, quali la demolizione del tetto e della parete laterale dell'orbita, per attenuare l'esoftalmo e i disturbi del *visus*, cui seguiranno operazioni di plastica cranica e facciale.

Osteite deformante di Paget e osteite fibrocistica di Recklinghausen

Sono malattie sistemiche. La localizzazione alle ossa craniche è frequente nella prima, piuttosto rara nella seconda. Analoghi sono i processi istologici che le caratterizzano: graduale sostituzione del tessuto osseo da parte di tessuto connettivo, riccamente vascolarizzato, da cui successivamente si sviluppa nuova sostanza ossea; vale a dire fenomeni di riassorbimeno e di neoformazione ossea. Nell'osteite fibrosa (fig. 82) larghe zone di connettivo separano le trabecole ossee, mentre nell'osteite deformante l'osso neoformato è più uniformemente distribuito. Von Recklinghausen descrive l'osteite fibrosa come una malattia metaplastica: quella deformante come una malacia iperostotica metaplastica. Ma se le lesioni istologiche fondamentali delle due malattie sono analoghe, il quadro clinico nelle forme in piena evoluzione è assai diverso, e tali differenze si accentuano quando si considerano le lesioni macroscopiche ed i sintomi che queste due affezioni possono provocare, allorché siano interessate le ossa craniche. L'osteite fibrosa colpisce di solito individui giovani, mentre l'osteite deformante si osserva più spesso dopo i 40 anni. La testa, nell'osteite deformante, presenta un aumento di volume dovuto all'ispessimento delle ossa che hanno, inoltre, un aspetto porotico. Le suture sono obliterate, i forami vascolari stenosati, le fosse craniche ampliate; si descrive un aumento dell'angolo fra orbita e piramide; mentre la superficie del c. appare ineguale, con fronte sporgente e arcate sopraciliari accentuate.

Per la diagnosi di osteite deformante (oltre alle deformazioni ricordate e alla coesistenza di lesioni a carico di altri segmenti dello scheletro) ha notevole importanza l'esame radiologico (fig. 83) che lascia riconoscere zone di rarefazione, accanto a zone di sclerosi nel tavolato cranico ispessito (aspetto di cotone, o ovattato), nonché alterazioni nella conformazione della base. L'osteite deformante del c., nelle sue forme più classiche, va considerata piuttosto rara. Forme lievi, in cui radiologicamente si osservano un ispessimento più o meno accentuato della volta e l'aspetto ovattato, sono, invece, relativamente frequenti (c. pagetoide). I pazienti si lamentano, di solito, di cefalea e di nevralgia. A questo proposito è opportuno ricordare come, tra le tante teorie invocate a spiegare la nevralgia essenziale del V paio, esiste quella che considera responsabile, per lo meno in parte, lo stiramento della radice del trigemino a causa del risalimento della rocca petrosa, come spesso si verifica in casi di osteite di Paget; alla stessa affezione sono riportate, come è già stato detto, talune varietà acquisite di impressione basilare. Sono stati descritti casi di malattia di Paget complicati dall'insorgenza di un sarcoma osteogenico. Poco si riesce a fare, dal punto di vista terapeutico, in questa malattia; limitandosi la terapia ad un trattamento sintomatico (della cefalea, della nevralgia), o all'asportazione di eventuali tumori concomitanti.

Tumori gigantocellulari

Detti anche tumori a mieloplassi, osteoclastomi, essi sono rari nella localizzazione cranica, ma non eccezionali.

Ne sono stati riportati 4 nell'osso sfenoidale (Echols; Geschickter), 2 nell'osso frontale (Fraser; Keegan e Baker), 2 nell'osso occipitale (Geschickter e Copeland), 1 nella mastoide (Geschickter) e 11 nella regione sellare (Echols; Kleinsasser; McNerney; Perria e coll.). Tali tumori nascono per un processo di riassorbimento nell'osso cartilagineo, per cui per questi tipi di tumori della volta o di altre ossa membranose si dovrebbe parlare di forme osteoclastomasimili, o tumori a cellule giganti secondari; il che vale anche per quelli che si riscontrano nell'osteite di Recklinghausen, nella displasia fibrosa, e per la varietà detta da Geschickter e Copeland *osteoclastoma sottoperiosteo*, che dovrebbe identificarsi con le cisti postraumatiche a cellule giganti. Particolarmente interessante, per quanto riguarda la *clinica*, la *diagnosi* e la *terapia*, è il tumore gigantocellulare della regione sellare. In questo si possono avere cospicue distruzioni a carico della base con interessamento del *dorsum sellae* e del pavimento sellare nonché delle clinoidi posteriori e, in seguito, del corpo dello sfenoide, dell'etmoide, della rocca, del *clivus*, con associazione, naturalmente, di una ricca sintomatologia neurologica, caratterizzata prevalentemente da deficit di numerosi nervi cranici. Sono possibili ovviamente errori diagnostici con adenomi ipofisari. La terapia sarà chirurgica, ma per potere essere radicale, e coronata da successo, andrà attuata nella fase precoce, e cioè quando le lesioni distruttive basali siano ancora limitate.

Digitized by Google

Fig. 84. Granuloma eosinofilo cranico parietale.

Lipoidosi

Fra le *lipoidosi scheletriche*, che non eccezionalmente colpiscono anche le ossa craniche, e che hanno in comune la presenza, entro il focolaio osteomalacico, di cellule xantomatose, si ricorderà la malattia di Hand-Schüller-Christian, che ha un quadro clinico caratteristico (diabete insipido, esoftalmo, usure soprattutto a carico del tavolato cranico). Queste ultime hanno un aspetto lacunare, e tendono a confluire, provocando difetti a contorno polieiclico (« a carta geografica »). Non eccezionalmente i pazienti (più spesso giovani maschi) presentano anche sintomi d'ordine ipofisario. È discusso se questi sintomi, come pure il diabete insipido, siano da riferire a compressioni da parte del tessuto granulomatoso, a livello della base eranica, o se si tratti, invece, di disfunzioni indipendenti da fatti compressivi. Alle lacune craniche può non corrispondere alcuna tumefazione apprezzabile al-

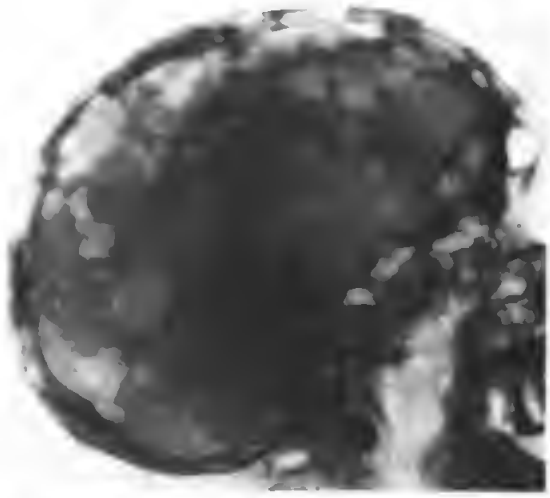


Fig. 85. Radiografia laterale di mieloma multiplo. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

l'esterno. La prognosi della malattia è grave. Non esiste una cura specifica: sono state tentate la roentgenterapia e la ormonoterapia, con estratti ipofisari. Descritti arresti e regressioni spontanei della sintomatologia.

Granuloma eosinofilo

Secondo Jaffe esso è da considerare come uno stadio intermedio di una iniziale malattia di Hand-Schüller-Christian, latente. Una netta distinzione andrebbe fatta, in ogni modo, tra forma solitaria e forme multiple. Quella solitaria, a localizzazione eranica, costituirebbe il 10% delle localizzazioni scheletriche; più frequentemente colpiti sono i soggetti di sesso maschile.

1. *Etiologia.* – Sono stati chiamati in causa virus, come pure è stata attribuita importanza al trauma, per lo meno come fattore di richiamo. La localizzazione più frequente è rappresentata dall'osso parietale, cui seguono l'orbita, l'occipitale, e il temporale; assai di rado appaiono colpite le ossa della base.

2. *Sintamatologia.* – Dolori, spesso attribuiti ad un recente trauma: tumefazione molle, talora anche fluttuante; spesso sono associati rialzi termici. Il più delle volte il paziente chiede il ricovero a causa di una tumefazione dolente.

Il *decorso* è caratterizzato spesso da una spontanea e completa regressione, e questo avviene, soprattutto, nelle altre localizzazioni scheletriche, non così spesso nel c. In questo si può passare dall'area osteolitica (visibile all'esame radiologico) alla tumefazione del volume di un mandarino, fino all'interessamento della pachimeninge e, assai di rado, delle strutture nervose intracraniche.

3. *Anatomia patologica.* – Maeroscopicamente il granuloma di colorito giallastro con variegazioni rossastre si presenta innicchiato in un'area osteolitica, e talora è possibile un'infiltrazione della dura e del cervello. Istologicamente esiste un'infiltrazione di eosinofili, di lipoidi, con macrofagi, insieme ad aree di necrobiosi.

4. *Quadro radiografico.* – È abbastanza caratteristico; consiste in un'area, per lo più solitaria, di 1-3 cm di diametro, con contorni dentellati, a margini netti, circolari, talora polieiclico (fig. 84). Mentre inizialmente è interessato il solo tavolato esterno, in seguito sono interessati anche gli altri strati. Utile a questo riguardo la stratigrafia. Rare ma possibili più aree osteolitiche.

5. *Terapia.* – Secondo Patricolo e coll., la cui esperienza si riferisce a 10 casi chirurgicamente trattati, la condotta terapeutica da seguire nella forma di granuloma eosinofilo cranico solitario dovrebbe essere: solo roentgenterapia quando il granuloma non sconfina dai limiti della teca, o con tumefazione appena rilevata; asportazione chirurgica e successiva roentgenterapia, in caso di granuloma di maggiore calibro, con tumefazione solida e fluttuante.

Mielomi, plasmocitomi, infiltrati leucemici e pseudoleucemici

Raro l'interessamento del c. da parte del mieloma multiplo. Nel 1954 Clarke poteva raccogliere solo 25 casi di mielomi multipli con interessamento della base del c., e producenti paralisi di nervi cranici: 10 di tali casi erano presentati come plasmocitomi solitari della base del c. Descritto anche un caso (Chiasserini) a sede nella fossa cranica posteriore, con sintomi cerebellari. Secondo Jackson i mielomi multipli, i plasmocitomi e le leucemie plasmacellulari sono tutte manifestazioni di una sola malattia. Sebbene nella maggior parte dei casi di mieloma i tumori siano multipli fin dall'inizio, dimostrando ben presto segni di lesioni ossee multiple (fig. 85), alcuni casi di plasmocitoma solitario localizzato sono stati

Digitized by Google

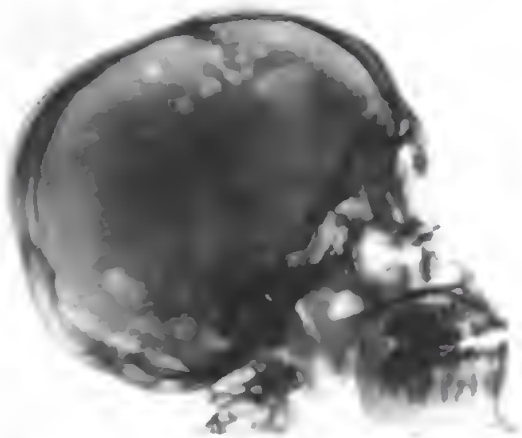


Fig. 86. Radiografia laterale di metastasi ossee da sarcoma della loggia temporale destra. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

osservati per anni e talora per decenni senza disseminazione; si tratta probabilmente di forme fruste di quella che è essenzialmente una malattia neoplastica generalizzata del sistema reticoloendoteliale. In favore della persistenza della localizzazione solitaria e della mancata tendenza alla diffusione starebbero, secondo Rovit e Fayer: l'assenza a distanza di anni di segni clinici e radiografici di disseminazione; la persistenza della negatività del corpo di Bence Jones nelle urine; la mancanza di forme anomale nel sangue periferico: la normalità dei valori delle proteine totali e delle frazioni, ripetutamente saggiati; la negatività di esami sternali ripetuti. In tali casi però, la persistenza di un aumento delle frazioni γ delle sieroglobuline, stabilita con l'elettroforesi, può tuttavia rappresentare una diatesi generalizzata reticoloendoteliale non ancora evidente né clinicamente nè istologicamente, ma che potrebbe trasformarsi nel quadro caratteristico delle mielomatosi multiple.

Sarcomi

Secondo Coley il c. è raramente la sede di un sarcoma osteogenetico primitivo; infatti solo 8 localizzazioni craniche furono trovate da Geschickter e Copeland, su 500 sarcomi ossei primitivi. Sono colpiti prevalentemente i bambini e gli adulti giovani, con l'eccezione del sarcoma associato alla malattia di Paget, che invece è degli individui di oltre 50 anni.

Anatomia patologica: si notano zone estese di distruzione con invasione delle parti molli extracraniche ed endocraniche.

L'*esame radiografico* è abbastanza caratteristico con l'immagine a spazzola, che sotto taluni aspetti può ricordare quella osservata in taluni meningiomi. Una menzione a parte va fatta per il sarcoma insorto in un osso precedentemente irradiato, il che è stato descritto come possibile anche a molti anni di distanza dall'irradiazione (fino a 22 anni). Ciò potrebbe verificarsi (Meredith, Mandeville e Kay) dopo roentgenterapia sia in un osso normale che in un tumore osseo benigno; per cui, seppure rara, tale evenienza costituirebbe un'ulteriore ragione di non praticare terapia radiante per tumori benigni del c., come anche per affezioni intracraniche in cui l'effetto di tale terapia sia discutibile. Ai sarcomi cranici si possono aggiungere, forse, alcuni tumori angiosarcomatosi a provenienza dall'orbita, che possono venire a sporgere dalla cavità orbitaria verso l'esterno, a guisa di un voluminoso fungo (Chiasserini).

Cordomi

Sono tumori che derivano da residui della notocorda; hanno sede abituale in corrispondenza del *clivus*, sono di volume variabile, di consistenza variabile da molle a dura con calcificazioni ed ossificazioni. Caratteristico l'aspetto istologico per la presenza delle cellule vacuolate, schiumose (cosiddette cellule fisalifore).

V. CORDOMA.

Alisteresi craniche, distruzioni lacunari

Uniche o multiple alisteresi e piccoli e molteplici difetti che danno alla zona colpita un aspetto granuloso, come se l'osso fosse stato mangiato dalle tarme (*moth eaten*), si osservano ai raggi X (fig. 86), nelle *metastasi tumorali* (da tumori broncopolmonari, della mammella [fig. 87], della tiroide, della prostata, dei surreni, etc.). Può coesistere una tumefazione ad estrinsecazione eso- o endocranica, ma può anche mancare. La diagnosi è più o meno evidente se l'anamnesi o l'esame obiettivo rivelano l'esistenza del tumore primitivo, o quando si possano mettere in evidenza altre localizzazioni neoplastiche. Ma non eccezionalmente, la metastasi cranica può essere unica e il tumore primitivo passare inosservato. In tali casi il reperto radiologico assume importanza decisiva. Ma alle volte solo il reperto operatorio e quello istologico riescono a stabilire una diagnosi certa.

Lacune ossee ben nette sono provocate da alcune cisti. Si ricordano infatti, fra queste, le *cisti da echinococco* e le *cisti dermoidi* ed *epidermoidi*. La localizzazione cranica dell'echinococco è molto rara, assai più rara di quella cerebrale. Essa determina un processo osteolitico, con formazione di una lacuna, rotondeggiante od ovalare, a margini abbastanza netti. Tuttavia, in presenza di una tumefazione apprezzabile dall'esterno (e che appaia provenire dal, o interessare, il tavolato cranico), o di eventuali sintomi di compressione cerebrale, il reperto radiologico non ha tali caratteri di specificità da permettere una diagnosi. L'ambiente di vita del paziente, l'eventuale coesistenza di altre localizzazioni echinococciche, la positività di alcune reazioni (Ghedini-Weinberg; Casoni), il riscontro di un'eosinofilia potranno indirizzare

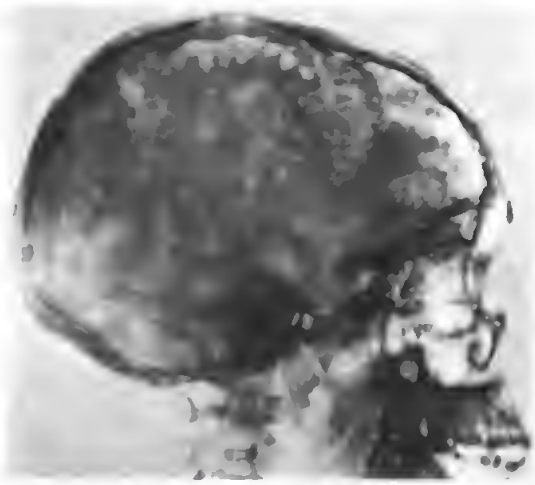


Fig. 87. Carcinosi ossea da metastasi di carcinoma della mammella. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

Digitized by Google

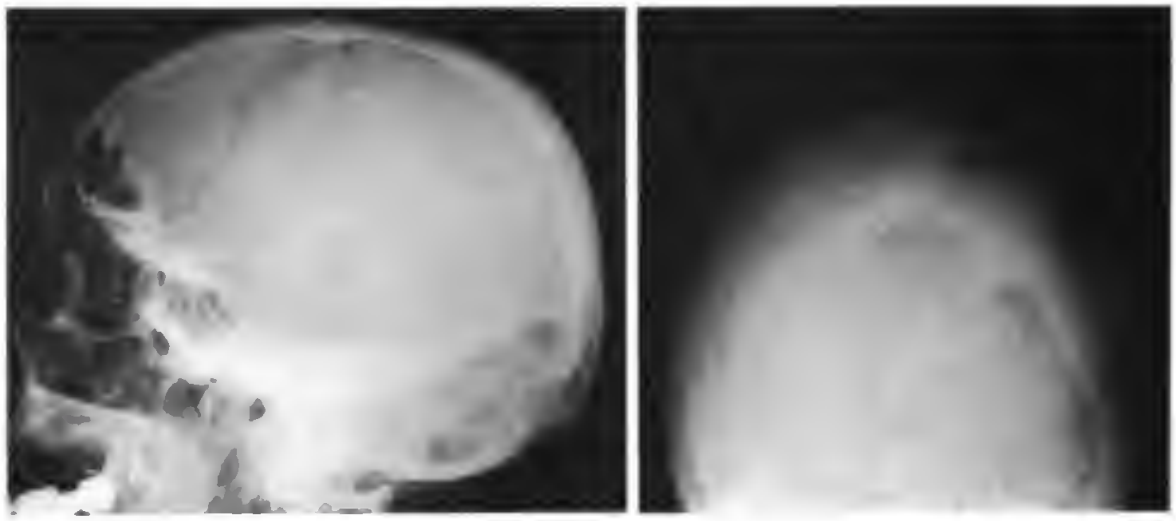


Fig. 88. Epidermoide intradiploico-occipitale.

verso una diagnosi di probabilità. Ma di solito non si pensa ad una possibilità così rara e la diagnosi viene fatta solo all'intervento chirurgico. Le *cisti epidermoidi, intradiploiche* sono formazioni incluse nelle ossa del c., ma che possono venire a sporgere, sia verso l'esterno che verso l'interno. Sono delimitate da una capsula che ripete, nella sua struttura, l'epidermide. La capsula è rinforzata, verso l'esterno, da connettivo, mentre, verso l'interno, l'epitelio è desquamante e in preda a processi degenerativi. Il contenuto è formato da sostanza amorfa, biancastra, friabile, che può essere rimossa a zolle, simile a formaggio; esso è in rapporto con i processi di degenerazione che si verificano a carico dell'epitelio parietale. Chimicamente si osservano, oltre a detriti, sostanza cornea, acidi grassi, e colesterina.

L'epidermoide è anche chiamato tumore perlaceo di Cruveilhier, colesteatoma (da non confondere con il colesteatoma dell'orecchio medio, di origine infiammatoria). Per quanto riguarda la *patogenesi* si pensa ad una inclusione epidermica embrionaria che ad un certo punto, per cause non accertate, è sollecitata a proliferare. Affezione piuttosto rara, assai più rara della localizzazione endocranica.

La *diagnosi* si basa soprattutto sul quadro radiologico (fig. 88): lacuna ossea, rotondeggiante od ovalare, con margini netti e notevolmente ispessiti. Questi ultimi caratteri, e soprattutto la sclerosi marginale (su cui per primo richiamò l'attenzione Cushing), consentono la diagnosi differenziale con altri processi determinanti lacune ossee. Anche la sede che, talora, queste cisti occupano (linea mediana, orbita), può costituire un criterio diagnostico. La *prognosi* è favorevole e la *terapia* consiste nell'asportazione della cisti: a seconda dell'ampiezza della perdita di sostanza ossea che ne risulta, questa sarà colmata o con innesti osteoperiostei o con altri mezzi plastici.

V. anche: ENDOCRANICI TUMORI.

Bibliografia

Albright F., *J. Clin. Endocr.*, 1947, **7**, 307.
Balocco G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1967, **3**, 353.
Beller A. J., Peyrer E., *J. Neurosurg.*, 1952, **9**, 291.
Bertelsen T. I., *Nord. Med.*, 1956, **55**.
Brooks B., *Trans. South. Surg. Ass.*, 1931, **43**, 176.
Bull W. B., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1946, **40**, 85.
Chamberlain W. E., *Yale J. Biol. Med.*, 1939, **2**, 487.
Chiasserini A., *Compendio di traumatologia del sistema nervoso*, 1949, Università, Roma.
Chiasserini A., Valerio M., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1954, **15**, 137.
Clarke E., *Brain*, 1954, **77**, 61.
Coley B. L., *Neoplasms of Bone and Related Conditions. Their Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, 1949, Hoeber, New York.
Dandy W., *Surgery of the Brain*, in *Lewis' Practice of Surgery*, XII, 1950, Prior, Hagerstown.
Davini V., *Russ. Ital. Chir. Med.*, 1957, **6**, 1.
Echols D. H., *J. Neurosurg.*, 1945, **2**, 16.
Elliot H., *Excerpta Med. (Int. Congr. Ser.)*, 1965, **93**, 3.
Feiring W., Feiring E. W., *J. Neurosurg.*, 1951, **8**, 377.
Fraser J., *Clin. J.*, 1931, **60**, 20.
Frugoni P., in Ceccarelli G., *Manuale di patologia chirurgica*, I, 1967, Piccin, Padova.
Geschickter C. F., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1936, **16**, 1381.
Geschickter C. F., Copeland M. M., *Tumors of the Bone*, 1936, Amer. J. Cancer, New York.
Gurdian E. S., Thomas L. M., *Excerpta Med. (Int. Congr. Ser.)*, 1965, **93**, 14.
Hitchcock E., *Excerpta Med.*, (*Int. Congr. Ser.*), 1965, **93**, 78.
Ingraham F. D., Matson D. D., *Neurosurgery of Infancy and Childhood*, III, 1954, Thomas, Springfield.
Jackson H. jr., Parker F. jr., Bethea J. M., *Amer. J. Med. Sci.*, 1931, **181**, 169.
Jackson W., Speakmann T. L., *J. Neurosurg.*, 1950, **7**, 444.
Jaffe H. L., Lichtenstein L., *Arch. Path.*, 1944, **37**, 99.
Kautzky R., Schroeder H., *Zbl. Neurochir.*, 1955, **15**, 196.
Keegan J. J., Naker C. P., *J. Lab. Clin. Med.*, 1940, **26**, 319.
Kleinsasser O., Albrecht H., *Arch. Ohr Nas. Kehlk. Heilk.*, 1958, **172**.
Knoggs R. L., *Brit. J. Surg.*, 1923, **2**, 347.
Krayenbühl H., in *Microvascular Surgery*, 1967, Thieme, Stuttgart.
Lattinen L., *Ann. Pediat. Fenn.*, 1956, vol. 2, suppl. 6.
Lemmen L. J., Schneider R. C., *J. Neurosurg.*, 1952, **9**, 245.
Lichtenstein F., *J. Clin. Endocr.*, 1947, **7**, 307.
McLaurin R. L., Matson D. D., *Pediatrics*, 1952, **10**, 637.
McNerney J. C., *J. Neurosurg.*, 1949, **6**, 169.
Meredith J. M., Mandeville F. B., Kay S., *J. Neurosurg.*, 1960, **17**, 792.
Morello G., Lombardi G., *Relaz. XI Congr. Soc. Ital. Neurochir.*, 1959, Milano.
Mouton R. D., *Proc. Staff Mayo Clin.*, 1943, **18**, 353.
Moscatelli G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1967, **61**, 281.
Obrador S., Sanchez J., *Zbl. Neurochir.*, 1956, **3**, 125.
Olivecrona H., Ladenheim J., *Congenital Arteriovenous Aneurysms of the Carotid and Vertebral Arterial System*, 1957, Springer, Berlin, Heidelberg, Göttingen.
Oliver L. C., Blaine G., *Med. Prat.*, 1948, **220**, 167.
Parkinson D., *J. Neurosurg.*, 1965, **23**, 474.
Patricolo A., Loria L., *Nucl. Radiol.*, 1965, **8**, 828.
Perria L., Viale G. S., Gentile S. L., *Minerva Neurochir.*, 1969, **13**, 10.

Digitized by Google

Petit Dutaillis D., *et al.*, *Neurochirurgie*, 1955, **1**, 321.
Philipps D. C., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1955, **18**, 58.
Poppen J. L., *Atlas of Neurosurgical Techniques*, 1960, Saunders, Philadelphia.
Potter J. M., *Excerpta Med. (Int. Congr. Ser.)*, 1965, **93**, 42.
Robinson R. G., *J. Neurosurg.*, 1962, **19**, 153.
Rovit R. L., *J. Neurosurg.*, 1960, **17**, 929.
Rowbotham G. F., *Acute Injuries of the Head*, 1949, Livingstone, Edinburgh, London.
Rowbotham G. F., Hammersley D. P., *Pictorial Introduction to Neurological Surgery*, 1953, Livingstone, Edinburgh, London.
Ruberti V., *Chirurgia*, 1956, **2**.
Scoville W. B., Maurin R. L., *J.A.M.A.*, 1951, **147**, 639.
Spence W. T., *J. Neurosurg.*, 1954, **11**, 218.
Tavernier J. R., Le Beau J., *Neurochirurgie*, 1955, **1**, 327.
Woringer E., Schwieg B. *et al.*, *Rev. Neurol.*, 1951, **85**, 527.

ANGELO CHIASSERINI

CRANIOFARINGIOMA: v. ENDOCRANICI TUMORI.

CRANIOSINOSTOSI

Sin.: craniostenosi. - F. *craniosynostose*. - I. *craniosynostosis*. - T. *Kraniosynostose*. - S. *craneosinostosis*.

Definizione

La craniosinostosi consegue ad una sinostosi precoce, apparentemente primitiva, di una o più suture craniche, ed è caratterizzata da dismorfia craniofacciale, ipertensione endocranica, alterazioni oculari, segni di sofferenza cerebrale e di compromissione psichica.

Etiopatogenesi

È ancora ignota. È presumibile che la c. sia riferibile ad un'anomalia di sviluppo (Park e Powers). I maschi sono colpiti con maggiore frequenza. La familiarità è rara e l'ereditarietà variabile, dominante o recessiva (Cross e Opitz).

Nel neonato normale le ossa piatte della volta, di origine membranosa, sono separate da spazi fibrosi, le cosiddette suture metopica, coronale, sagittale, lambdoidea (fig. 1); queste suture consentono il normale accrescimento del cranio che avviene, per apposizione di tessuto osseo sulle linee di sutura, in direzione perpendicolare a ciascuna di esse. Le suture, eccetto la metopica che si oblitera alla nascita o nei primi mesi di vita, cominciano ad ossificare molto tempo dopo la cessazione dell'accrescimento osseo, e pertanto sono radiologicamente visibili sino all'età adulta.

Nelle c., invece, per un processo di ossificazione precoce, le suture scompaiono prematuramente; le ossa della volta cranica si saldano tra loro in anticipo, talvolta già nel periodo fetale o nei primi mesi di vita (Ingraham, Alexander e Matson); l'accrescimento osseo si compie, allora, in direzione parallela alla sutura precocemente sinostosata, secondo la legge enunciata da Virchow; ne conseguono modificazioni della morfologia cranica variabili a seconda della sutura interessata e dell'epoca d'insorgenza (fig. 2). La dismorfia cranica talvolta può mancare e il cranio avere una conformazione pressochè normale.

La saldatura precoce delle ossa della volta cranica ostacola l'accrescimento cerebrale, particolarmente intenso nel primo anno di vita, e induce una sindrome di ipertensione endocranica, di variabile entità a seconda delle suture interessate. Le circonvoluzioni cerebrali si appiattiscono, i solchi scompaiono; nei casi più gravi l'ipertensione induce alterazioni trofiche cerebrali.

L'ipertensione endocranica è, inoltre, responsabile delle alterazioni oculari.

Al contrario i rapporti tra la c. e i sintomi di compromissione psichica sono ancora poco definiti: è presumibile che l'encefalopatia, allorchè è presente, sia concomitante e non causata dalla c. e che una medesima *noxa* sia responsabile di ambedue (Chaptal e coll.).

Malformazioni associate dell'apparato scheletrico, cutaneo, digerente, urogenitale possono coesistere.

A seconda della dismorfia cranica le c. si classificano in *complete*, comprendenti l'oxicefalia vera, le malattie di Apert e di Crouzon (v. CROUZON, SINDROME DI); *incomplete*, comprendenti l'acrobrachicefalia, la dolicocefalia, la trigonocefalia; infine la plagiocefalia costituisce una *c. osimmetrica* (Gaudier e coll.).

A seconda della sutura precocemente sinostosata le c. si suddividono come segue.

Sinostosi delle suture coronali e sagittale. Oxicefalia

La sinostosi precoce delle suture coronali e sagittale impedisce lo sviluppo anteroposteriore e laterale della volta cranica e induce un accrescimento compensatorio in altezza, determinando l'insorgenza della oxicefalia. Se ne distinguono tre varietà a seconda che sia congenita, oxicefalia vera, compaia dopo la nascita, più o meno tardivamente, oppure sia secondaria a malattie delle ossa craniche.

La dismorfia cranica, precoce nella varietà congenita, conferisce a questa c. un aspetto peculiare: testa a proiettile di fucile o a pan di zucchero. Il cranio è notevolmente aumentato in altezza, mentre il diametro anteroposteriore è ridotto; il vertice è conico; la fronte è sfuggente e le bozze frontali sono assenti; la prominenza occipitale manca e l'occipite è appiattito; le arcate sopraciliari sono piccole e talvolta non allineate; il setto nasale può essere deviato; il palato duro è corto e molto arcuato; nelle sedi delle suture si può palpare una cresta ossea e in corrispondenza del bregma si apprezza una bozza.

Le alterazioni oculari sono già presenti nello stadio iniziale dell'oxicefalia; possono essere rilevanti, proporzionalmente alla gravità della c. L'esoftalmo è causato da una riduzione della cavità orbitaria; è bilaterale e può essere così cospicuo da impedire la chiusura delle palpebre; il bulbo oculare può essere lussato. Lo strabismo divergente è frequente; il nistagmo è raro. Il *visus* è notevolmente diminuito, sino alla cecità, e l'esame del *fundus oculi* evidenzia le alterazioni della papilla, edema, o stasi, o anche un'atrofia ottica, nelle forme più evolute, ma talvolta presente già alla nascita.

Lo sviluppo ponderostaturale è ritardato in rapporto alla sofferenza ipofisaria.

I bambini più grandi accusano ostruzione delle vie nasali e cefalea, a tipo continuo o intermittente, gravativo o pulsante, generalizzato o localizzato.

I disturbi motori, l'epilessia da ipertensione endocranica o da atrofia cerebrale, l'anosmia, l'iposmia, la sordità, le vertigini, il vomito e l'assenza dei riflessi tendinei costituiscono una rara evenienza.

I disturbi psichici: astenia, apatia, torpore mentale; i disturbi fasici e soprattutto il ritardo mentale, di grado variabile sinn alla oligofrenia, sonn frequenti e proporzionati alla gravità e all'evoluzione dell'oxicefalia.

Le turbe endocrine sono frequenti: ritardo puberale, infantilismo, sindrome adiposo-genitale, diabete insipido, mixedema, acromegalia (Bertelsen).

L'esame radiologico del cranio evidenzia la caratteristica deformità cranica, l'obliterazione delle suture coronali e sagittale e la presenza delle impronte digitate.

La fossa cranica anteriore è inclinata dall'avanti all'indietro. Le fosse craniche media e posteriore sono accorciate nel diametro anteroposteriore. La lamina cribrosa e il corpo dello sfennide sono abbassati. La sella turcica è deformata. Le orbite sono abbassate e oblique. I seni paranasali sono piccoli o assenti. La diploe è assente, secondo Grieg. La platibasia è frequente.

L'encefalografia può rivelare alterazioni cerebrali associate. La pressione liquorale è aumentata.

L'oxicefalia può associarsi a sindattilia, acrocefalosindattilia o malattia di Apert, o ad anomalie del viso, come nella malattia di Crouzon.

Digitized by Google

Sinostosi delle suture coronali. Acrobrachicefalia

La sinostosi precoce delle suture coronali determina un arresto dello sviluppo in lunghezza della volta cranica, e per compenso un aumento in altezza e in larghezza, realizzando così il quadro dell'acrobrachicefalia. Si parla invece di turricefalia o cranio a torre quando solo la parte superiore del cranio è arrotondata.

Il cranio è aumentato in altezza e in larghezza, mentre il diametro anteroposteriore è diminuito. La fronte è molto ampia e la radice del naso allargata; l'ipertelorismo che ne deriva è quindi spiccato; le bozze parietali sono prominenti; ne risulta il tipico aspetto di cranio a cappello di clown o di pompiere.

I segni di ipertensione endocranica sono il più delle volte assenti in seguito allo sviluppo compensatorio del cranio in larghezza.

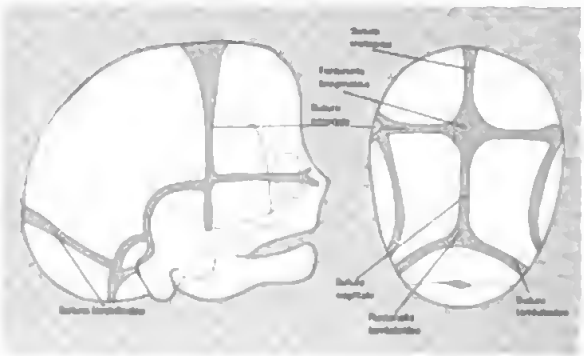


Fig. 1. Rappresentazione schematica del cranio del neonato e delle principali suture.

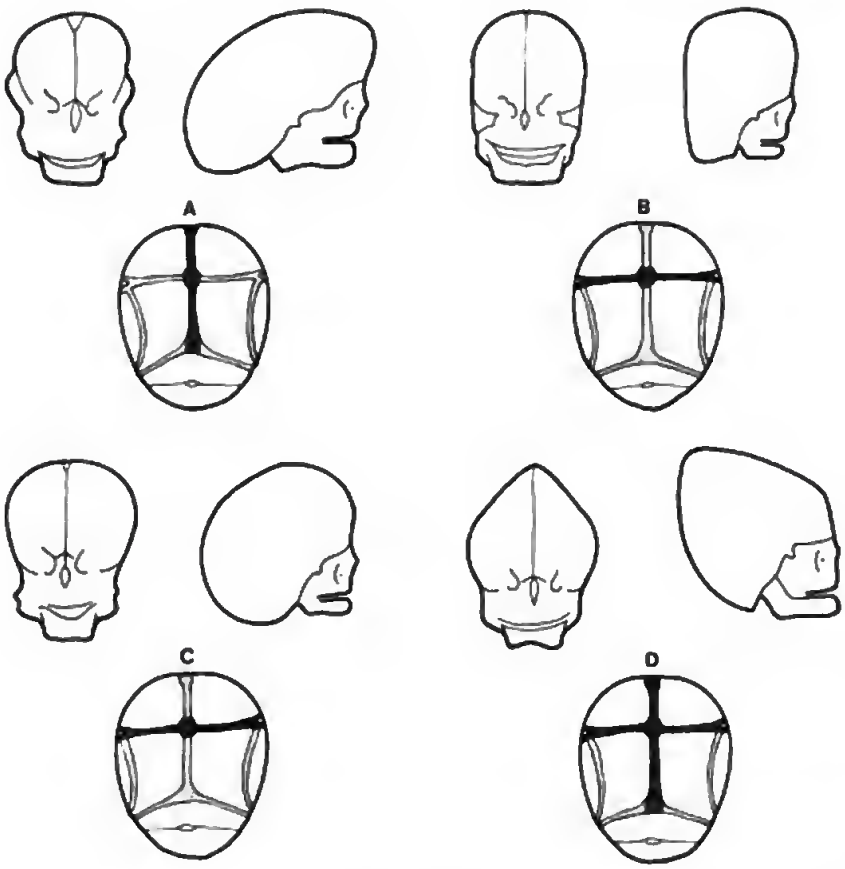


Fig. 2. Rappresentazione schematica dei principali tipi di c. Le suture che vanno incontro a precoce ossificazione sono segnate in nero. *A)* Sinostosi sagittale, dolicocefalia. *B)* Sinostosi coronale, turricefalia. *C)* Sinostosi coronale, acrobrachicefalia. *D)* Sinostosi multipla, oxicefalia.

Le malformazioni delle dita delle mani e dei piedi sono frequenti.

L'esame radiologico del cranio dimostra la dismorfia cranica, la scomparsa delle suture coronali e la presenza delle impronte digitate. La sutura sagittale e le fontanelle talvolta si obliterano con ritardo.

La *plagiocefalia* consegue alla sinostosi di una sutura coronale: il cranio è asimmetrico per il prevalente sviluppo del frontale da un lato e dell'occipitale dal lato opposto; l'esoftalmo, raramente presente, è unilaterale.

Il cranio reniforme di Manovrier è una variante della plagiocefalia.

Sinostosi della sutura sagittale. Dolicocefalia

La sinostosi precoce della sutura sagittale ostacola lo sviluppo in larghezza della volta cranica la quale, per compenso, si accresce in lunghezza e talvolta in altezza.

Il peculiare aspetto della dolicocefalia è determinato da un notevole aumento del cranio in lunghezza, con appiattimento laterale. La fronte è arrotondata, le bozze parietali sono poco visibili e l'occipite è sporgente; nella sede della sutura obliterata si può ritrovare una cresta ossea. L'esoftalmo, lo strabismo divergente, le alterazioni della papilla possono essere presenti, per lo più di lieve entità, in quanto più spesso la dolicocefalia è disgiunta da gravi segni di ipertensione endocranica.

Digitized by Google

Fig. 3. Varietà oxicefalica della c. (*Osservazione Novelletto*).

Fig. 5. Varietà plagiocefalica della c. (*Osservazione Novelletto*).

L'esame radiologico conferma la dismorfia cranica, la sinostosi precoce della sutura sagittale ed evidenzia la presenza delle impronte digitate.

Le seguenti dismorfie craniche costituiscono varianti della dolicocefalia:

a) *scafocefalia*: aspetto della volta cranica a barca rovesciata e sporgenza delle ossa frontale ed occipitale;

b) *batmocefalia*: alla dismorfia a barca rovesciata, come nella scafocefalia, si associa, per compenso della sutura coronale, un aspetto a *marche d'escalier en arrière*;

c) *sfenocefalia*, con protrusione del bregma;

d) *pachicefalia*, con protrusione posteriore.

Sinostosi della sutura metopica. Trigonocefalia

La sinostosi precoce della sutura metopica determina una dismorfia cranica chiamata trigonocefalia o cranio triangolare, in cui le bozze frontali sono ravvicinate.

Questa c. è rara. Le alterazioni oculari e nervose sono più spesso di lieve entità.

Decorso

Il decorso delle c. è variabile in rapporto al tipo di dismorfia cranica e all'entità dell'ipertensione cranica.

Accanto alle rare forme acute decorrenti con i segni di una crisi di ipertensione endocranica, cefalea, vomito, edema papillare, che impone un urgente trattamento chirurgico di decompressione, nella maggior parte dei casi la c. ha un'evoluzione cronica, con accentuazione progressiva della dismorfia cranica, dei segni oculari e del ritardo psichico.

In altri casi la dismorfia cranica rappresenta l'unica manifestazione clinica della c., disgiunta dagli altri segni di ipertensione endocranica.

Le fratture craniche guariscono con difficoltà (Sayers e Britt).

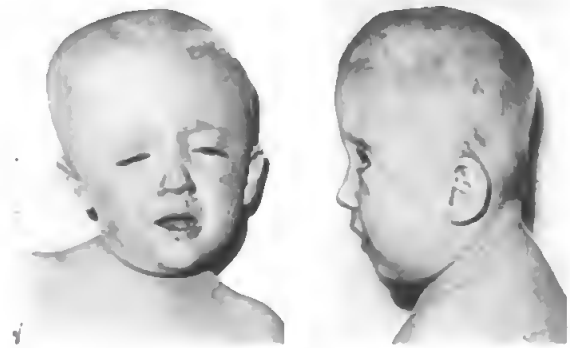


Fig. 4. Varietà acrocefalica della c. (*Osservazione Novelletto*).

In una prima fase delle c. e nei casi di minor gravità i segni di ipertensione endocranica possono talvolta essere ancora assenti o di lieve entità: in questi casi la c. è *compensata*; allorché sopravvengono i segni di ipertensione endocranica e le turbe psichiche si dice che la c. è *scompensata* (Fairman e Horrax).

La pressione liquorale è aumentata nei casi con ipertensione endocranica. L'esame elettroencefalografico può evidenziare, indipendentemente dal tipo di c., sofferenze cerebrali o alterazioni di tipo comiziale (Chaptal e coll.), correlate con l'età del paziente e le modalità di decorso della c.

L'encefalografia può rilevare un'atrofia cerebrale corticale o sottocorticale.

Diagnosi

La dismorfia cranica, peculiare delle singole varietà di c., i segni d'ipertensione endocranica, oculari e radiologici consentono di diagnosticare agevolmente la c.

Le c. primitive vanno differenziate dalle c. secondarie alle gravi cerebropatie, nelle quali le suture si obliterano in conseguenza dell'arresto dell'accrescimento cerebrale: in queste ultime le dimensioni craniche sono inferiori alla norma, i segni di ipertensione cerebrale sono assenti e i ventricoli cerebrali sono alterati.

Una c. secondaria è stata recentemente rilevata nei casi di idrocefalia trattata con derivazione ventricolo-venosa (Lepoire e Lapras, Riccio e coll.): l'ipotensione liquorale, conseguente alla derivazione, produce un collasso cerebrale; le ossa della volta cranica dapprima combaciano e successivamente si saldano tra loro, producendosi così una c.

Prognosi

È subordinata al tipo, alla gravità, all'epoca di comparsa della c.; la c. è più grave allorchè è già presente alla nascita e si aggrava nei primi mesi di vita. La prognosi è particolarmente grave nei casi di oxicefalia e acrobrachicefalia non trattati, i quali vanno incontro a cecità, ritardo mentale grave, epilessia.

Le terapia chirurgica ha migliorato la prognosi delle c.

Bibliografia

Andrioli G., Carteri A., Conforti P., *G. Psichiat. Neurol.*, 1965, 93, 493.
Arseni C., Cristian C., Terzi A., *Pediatria*, 1970, 19, 349.
Bertelsen T. I., *Acta Ophthal. (Kobenhavn)*, 1958, suppl. 51, 1.
Brenner H., *Wien. Med. Wschr.*, 1965, 115, 474.
Chaptal J., Gros Cl. *et al.*, *Arch. Franç. Pédiat.*, 1965, 22, 1232.
Chaptal J., Passouant P. *et al.*, *Corrélations cliniques radiologiques et E. E. G. au cours de craniosténoses de l'enfant*, 1960, Masson, Paris.
Cross H. E., Opitz J. M., *J. Pediat.*, 1969, 75, 1037.
Fairman D., Horrax G., *J. Neurosurg.*, 1949, 6, 388.

Digitized by Google

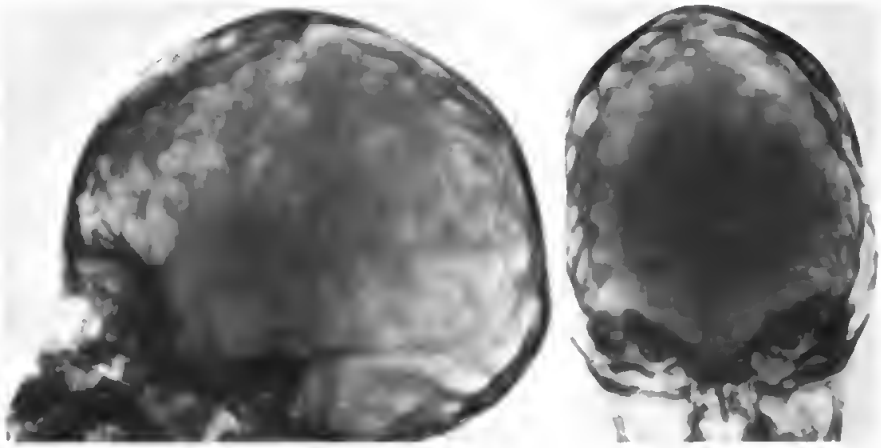


Fig. 6. Esame radiologico diretto nelle due proiezioni in un caso di c. Si noti la presenza di impronte digitate. (*Osservazione Navelletto*).

Ford F. R., *Le malattie del sistema nervoso nell'infanzia e nell'adolescenza*, I, 1971, Piccin, Padova, p. 121.
Gaudier B., Laine E. *et al.*, *Arch. Franç. Pédiat.*, 1967, **24**, 775.
Ingraham F. D., Alexander E. J., Matson D. D., *Surgery*, 1948, **24**, 518.
Ingraham F. D., Matson D. D., *Neurosurgery of Infancy and Childhood*, 1954, Thomas, Springfield.
Jackson I. J., Thompson R. K., *Pediatrics Neurosurgery*, 1959, Blackwell, Oxford.
Joppich G., Schulte F. J., *Neurologia del neonato*, 1970, PEM, Roma.
Lecuire J., Lapras Cl., *J. Neurochir.*, 1961, **7**, 35.
Lepoire J., Lapras Cl., *Neurochirurgie*, 1967, **13**, 211.
Matson D. D., *J. Neurosurg.*, 1960, **17**, 413.
Novelletto A., Riccio A., *Policlinico (Prat.)*, 1959, **66**, 541.
Riccio A. *et al.*, *Acta Neurochir.*, 1969, **21**, 295.
Sayers M. P., Britt C. J., *Amer. J. Dis. Child.*, 1958, **95**, 524.
Schaffer A. J., *Le malattie del neonato*, 1970, Piccin, Padova.
Vigouroux R., Choux M., Baurand C., *Pédiatrie*, 1965, **20**, 409.
Virchow R., *Verh. Phys. Med. Ges. (Würzburg)*, 1851, **2**, 230.

GUGLIELMO PASSARO

Terapia

La terapia è chirurgica ed ha lo scopo di correggere la dismorfia cranica e soprattutto di favorire la regressione dei segni di ipertensione endocranica e delle alterazioni oculari e psichiche.

L'indicazione all'intervento è perentoria:

a) nelle c. a decorso acuto con segni di ipertensione endocranica ed edema delle papille;

b) nelle c. con alterazioni oculari e ritardo psichico, soprattutto allo scopo di evitare l'atrofia ottica e l'aggravamento delle turbe psichiche;

c) nella sinostosi della sutura coronale, isolata o associata a sinostosi di altra sutura.

L'indicazione all'intervento è meno perentoria nella sinostosi della sutura sagittale in quanto più spesso mancano i segni di ipertensione endocranica. Peraltro anche in questa c. il trattamento chirurgico si impone allorchè questi segni si manifestino.

La grave encefalopatia, con cospicue e presumibilmente irreversibili alterazioni psichiche, costituisce una controindicazione all'intervento.

Attualmente, peraltro, specie da parte degli AA. americani, si propende ad operare tutti i casi di c., soprattutto se diagnosticati nel primo anno di vita, e anche in assenza dei segni di alterazioni oculari e psichiche (Ingraham e Matson; Jackson e Thomson; Lecuire e Lapras; Vigouroux e coll.). L'indicazione all'intervento è di triplice ordine, secondo Matson: estetico, preventivo e curativo.

L'indicazione all'intervento è discutibile nei casi di c. ben tollerata in bambini più grandicelli (Lecuire e Lapras).

Numerosi sono stati i metodi adottati: ci limiteremo ad elencarne alcuni prima di descrivere dettagliatamente i due quasi universalmente usati. Si è ricorso a semplici punture

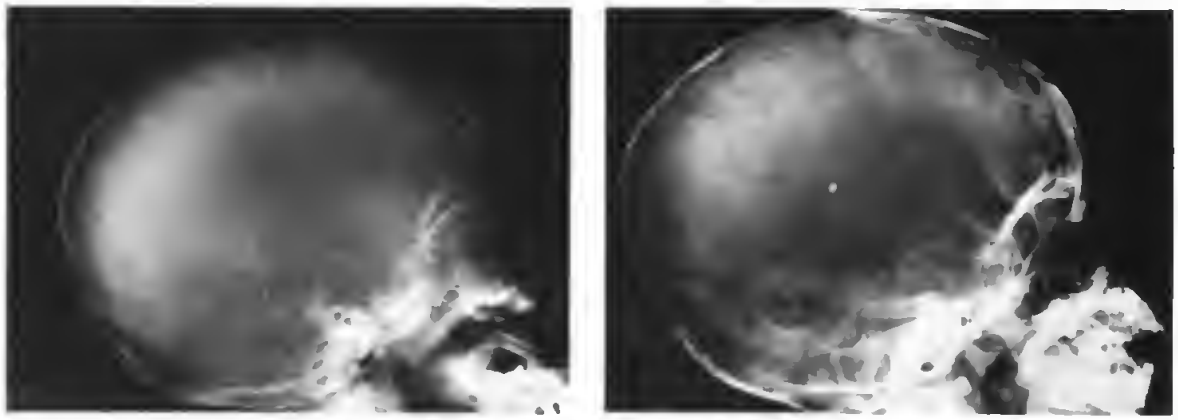


Fig. 7. Cranio di bambino idrocefalico che presenta, a distanza di un anno dall'intervento di derivazione ventricolo-venosa, un chiaro quadro di c. *A sinistra*: prima dell'intervento; *a destra*: dopo l'intervento. Notare nel radiogramma di destra, al centro del cranio, la punta radiopaca del catetere ventricolare. (*Osservazione Passaro*).

Digitized by Google

del corpo calloso (Anton von Bramann, 1911), a larghe decompressive unilaterali o bilaterali e alla craniotomia a croce (Faber e Towne, 1927; 1943), alla decompressiva sottotemporale alla Cushing, alla craniotomia circolare con separazione completa della calotta cranica (Bauer), etc.

La necessità di eseguire l'intervento in due tempi e la limitazione alla cura del solo fattore ipertensivo, ignorando le deformità craniche sia preesistenti, sia successive, sono gli inconvenienti maggiori o minori dei metodi suddetti; così le decompressive sottotemporali hanno lo svantaggio di non aumentare il volume cranico, di produrre deformità delle regioni temporali e di esporre una vasta zona di cervello ai traumi; la craniotomia circolare di Bauer non assicura uno sviluppo simmetrico del cranio in quanto, essendo la calotta rigida e dura, le deformità preesistenti non si modificano ed altre se ne formano in rapporto alla direzione obbligata dello sviluppo dell'encefalo.

L'insuccesso quindi, o gli scarsi risultati ottenuti con i procedimenti sopraelencati, hanno indotto i chirurghi a tentare interventi più demolitivi e tali da permettere un più armonico sviluppo del cervello.

Uno dei due metodi che son sembrati rispondere meglio allo scopo è stato quello ideato nel 1938 da King: incisione cutanea a ferro di cavallo interessante un emicranio dal frontale sino all'occipitale: ribaltato il lembo, si praticano numerosi fori di trapano alla periferia dell'osso ed altri lungo la sua superficie; con una pinza ossivora si riuniscono i vari fori in modo che tutta la superficie ossea risulti suddivisa in tanti frammenti liberi che poi vengono ricoperti dal piano cutaneo. L'intervento viene ripetuto dopo 20 giorni sull'emicranio controlaterale.

Questa frammentazione cosiddetta « a mosaico » è stata modificata nel 1953 da Elvidge e Chou-Luh-Li i quali propongono un'incisione cutanea longitudinale mediana, estesa dal frontale alla protuberanza occipitale. I fori vengono praticati bilateralmente e riuniti a mezzo di una sega di Gigli facendo attenzione a non ledere la dura madre. Questa variante avrebbe il vantaggio, rispetto al metodo di King, di completare l'intervento in una sola seduta operatoria anziché in due.

La tecnica adottata invece da altre scuole, e che noi preferiamo ritenendola più razionale, è quella delle craniotomie lineari con le modifiche proposte da Ingraham, Alexander e Matson nel 1948 (fig. 8). Essa consiste nel praticare un'incisione cutanea bitemporale passante 1 cm dietro la sutura coronale; questa incisione ha il vantaggio, con la successiva crescita dei capelli, di restare comple-

Fig. 8. Intervento di craniotomia: craniotomie lineari. (*Osservazione Riccio*).

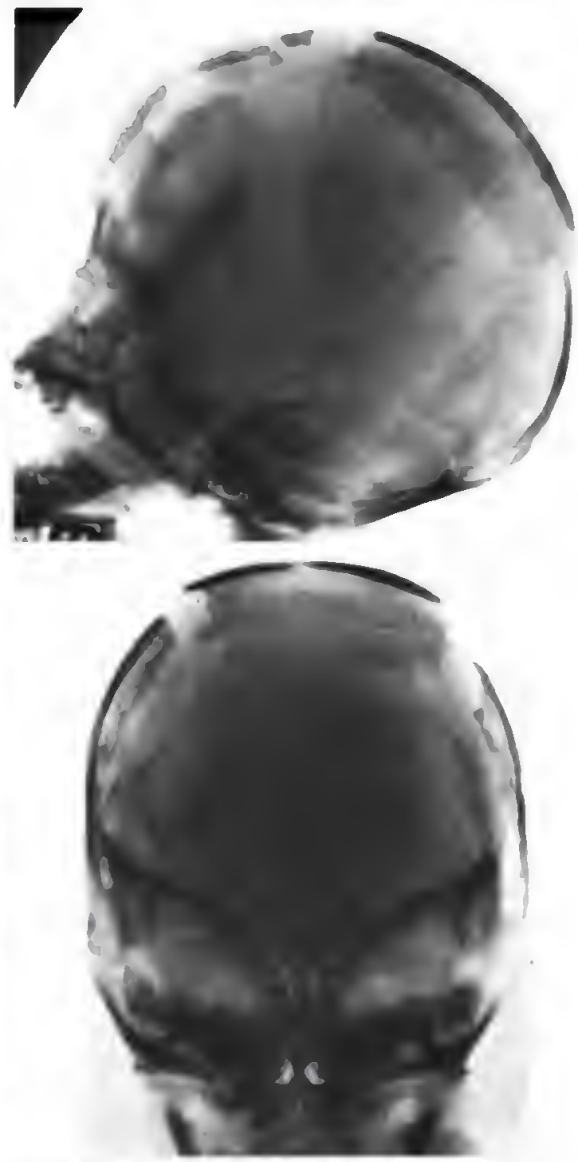


Fig. 9. Radiografia del cranio nelle due proiezioni, dopo intervento per correzione di c. (*Osservazione Riccio*).

Digitized by Google

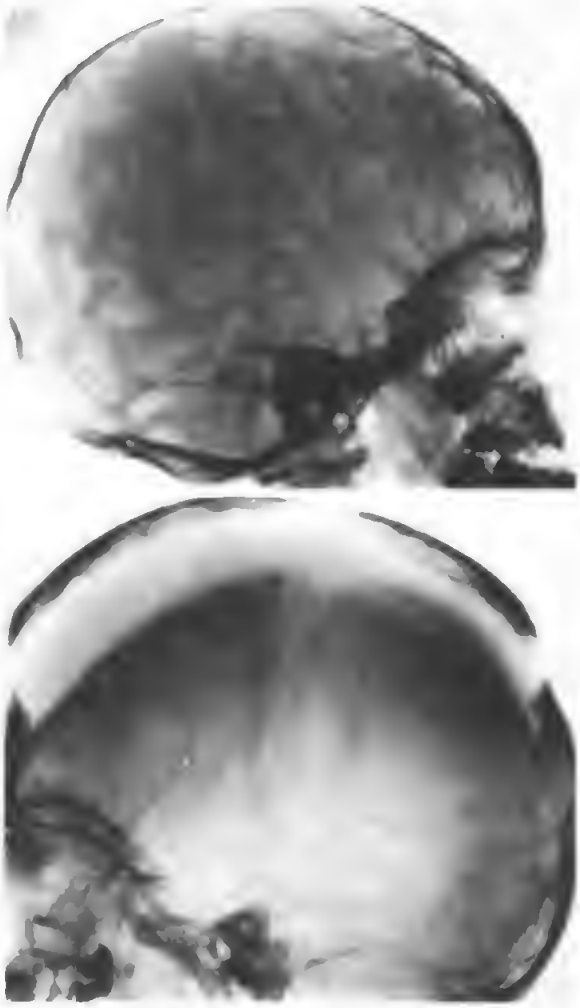


Fig. 10. Quadro di c. prima del trattamento (*in alto*). *In basso*, 3 mesi dopo l'intervento. Si noti la buona ricalcificazione e l'aumento di spessore della teca cranica. (*Osservazione Riccio*).

tamente nascosta. Ribattuti poi lo scalpo anteriore sugli occhi e quello posteriore al di là della protuberanza occipitale, si praticano i fori di trapano a distanza di 5 cm l'uno dall'altro lungo le suture coronali e lambdoidea obliterate e, in sede parasagittale, a 2 cm dalla linea mediana bilateralmente. Con una pinza ossivora si riuniscono linearmente questi vari fori in modo da avere delle craniotomie di 1 cm di larghezza che ripetano il decorso delle suture coronale e lambdoidea trasversalmente e due craniotomie parasagittali che andranno dall'estremo anteriore frontale sino al polo occipitale (fig. 9). Come misura precauzionale si asporta largamente il periostio dal tavolato cranico in considerazione della spiccata capacità rigenerativa di esso. L'intervento si completa poi, come abbiamo già detto, con l'innovazione di Ingraham e coll., applicando cioè ai bordi delle craniotomie alcune sostanze inerti (polietilene, film di fibrina, garza ossidata, tantalio, gomma, etc.), che avranno il compito di ritardare la saldatura dell'osso quando le superfici di sezione torneranno a contatto.

Nel 1957 Fowler e Ingraham hanno ideato una speciale pinza che fissa rapidamente la sostanza inerte ai bordi ossei con clip di tantalio. Bertrand Selverstone (1959) usa apparecchi a spruzzo (*sprayers*) con i quali i bordi ossei delle craniotomie vengono ricoperti di un latice sintetico (cloruro di polivinile). Queste misure, però, non impediscono che talvolta le suture si saldino nuovamente tra di loro per un processo di ossificazione che scavalca a ponte le sostanze inerti interposte tra i bordi. Negli ultimi anni, in seguito alle esperienze di Brenner che avrebbero dimostrato che la neoformazione dell'osso si attuerebbe a partenza dal foglietto esterno della dura madre, si è ricorso negli interventi per c. all'asportazione, dopo aver praticato le craniotomie lineari, dello strato esterno della dura madre. I risultati pare siano ottimi e le brecce craniotomiche sarebbero rimaste aperte per anni anche senza l'applicazione di sostanze inerti.

Un altro problema terapeutico delle c. è quello che riguarda le alterazioni del *fundus oculi*. L'osservazione di piccoli pazienti con papille ottiche in fase di avanzata atrofia è purtroppo frequente e in essi l'intervento limitato alla volta cranica dà risultati piuttosto scarsi. Schloffer, ritenendo che l'atrofia ottica sia la conseguenza non solo di una compressione indiretta (ipertensione), ma anche diretta (*foramen opticum* eccessivamente stretto, distorsione delle fibre ottiche decorrenti in canali malconformati), ha proposto di intervenire direttamente sul canale ottico, asportandone il tetto per decongestionare il nervo compresso; i pareri sull'utilità di questi interventi sono ancora oggi notevolmente discordi. Circa i risultati i pazienti di Riccio hanno presentato sempre una marcata espansione del cranio in corrispondenza delle brecce ossee; costantemente è stata notata una scomparsa delle impronte digitate, una buona ricalcificazione ed un aumento di spessore della teca cranica (fig. 10). Nei casi che presentavano soprattutto una sintomatologia di scompenso è stata ottenuta l'immediata scomparsa dei segni clinici dell'ipertensione (cefalea e vomito), scomparsa seguita da una regressione della papilla da stasi, nei casi che la presentavano, ed infine, ma più tardivamente, una netta regressione dell'esoftalmo.

I soggetti con livello mentale normale hanno avuto uno sviluppo psichico regolare, mentre nei ritardati gravi si è ottenuto qualche progresso nell'acquisto delle funzioni elementari.

Questi risultati riguardano pazienti nei quali l'intervento è stato eseguito in una fase precoce della malattia; essi collimano perfettamente con quelli delle maggiori casistiche estere (Ingraham, McLaurin e Matson, Laitinen). Crediamo quindi opportuno concludere facendo presente la necessità che la diagnosi sia posta precocemente e che il piccolo paziente giunga al neurochirurgo prima che l'ipertensione abbia prodotto danni irreparabili al cervello, al nervo ottico e allo scheletro cranio-facciale.

Bibliografia

Arseni C., *Zbl. Neurochir.*, 1957, **17**, 363.
Bagdasar D., Draganescu St., Arseni C., *Bull. Soc. Med. Hop. Bucarest*, 1941, **1**, 1.
Bauer K. H., *Deutsch. Z. Chir.*, 1932, **237**, 402.
Bramann von A., *München. Med. Wschr.*, 1911, **58**, 2369.
Brenner H., *Wien. Med. Wschr.*, 1965, **115**, 474.
Elvidge A., Chou Luh Li, *Acta Neurochir.*, 1953, **3**, 187.
Faber H. K., Towne E. B., *Amer. J. Med. Sci.*, 1927, **173**, 701.
Faber H. K., Towne E. B., *J. Pediat.*, 1943, **22**, 286.
Fairman D., Horrax G., *J. Neurosurg.*, 1949, **6**, 388.
Fender A. F., *J. Neurosurg.*, 1959, **16**, 347.
Fowler F. D., Ingraham F. D., *J. Neurosurg.*, 1957, **14**, 584.
Gaist G., *Arch. Neurochir.*, 1954, **2**, 169.
Ingraham F. D., Alexander E. jr., Matson D. D., *Surgery*, 1948, **23**, 518.

Digitized by Google

Ingraham F. D., Matson D. D., Alexander E. jr., *Surgery*, 1948, 23, 252.
Keener B. Ellis, *J. Neurosurg.*, 1958, 15, 642.
King J., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1938, 40, 1205.
Laitinen L., *Craniosynostosis, Premature Fusion of the Cranial Sutures*, 1956, Oy Weilin & Goos Ab, Helsinky.
Lepoire J., Laprasse C., *Neurochir.*, 1967, 13, L11.
Lugaresi R., Reggiani R., *Riv. Otoneurooftal.*, 1958, 33, 123; 247; 305.
McLaurin R. L., Matson D. D., *Pediatries*, 1952, 10, 637.
Novelletto A., Riccio A., *Policlinico (Prot.)*, 1959, 66, 541.
Novelletto A. *et al.*, *Lavoro Neuropsichiat.*, 1959, 24, 133.
Novelletto A., Riccio A., *Riv. Neurol.*, 1959, 29, 767.
Riccio A. *et al.*, *Acta Neurochir.*, 1969, 21, 295.
Schergna E., *Riv. Neurol.*, 1954, 24, 274.

ANTONIO RICCIO

CRANIOSTENOSI: v. CRANIOSINOSTOSI.

CRAUROSI MASCHILE

[*craurosi*: lat. scient. *craurosis*, derivato modernamente dal gr. *krâuras* 'secco e fragile']. - *Sin.*: *craurasis penis*. - F. *craurosis du pênis*. - I. *kraurosis penis*. - T. *Kraurosis penis*. - S. *craurosis del pene*.

Si tratta di una sindrome complessa costituita da uno stato atrofico della mucosa del glande, da una sclerosi progressiva dell'anello prepuziale e dal restringimento del meato urinario. Queste lesioni conducono a una vera fimosi progressiva, permanente e irriducibile.

Rilevabile in soggetti anziani, questo stato atrofico può essere considerato, analogamente alla craurosi femminile (v. CRAUROSI VULVARE), come il risultato finale di processi morbosi diversi (v. BALANOPOSTITI), tra i quali sono prevalenti il lichen scleroatrofico, le balaniti infiammatorie ricorrenti, la sclerodermia e, in forma più lieve, le alterazioni da involuzione senile delle mucose genitali maschili.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1967, 4 ed., Lippincott, Philadelphia.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. I., *Textbook of Dermatology*, 1973, Blackwell, Oxford.

MARCELLA PORRO

CRAUROSI VULVARE

[*craurosi*: v. voce precedente]. - *Sin.*: *craurosis vulvae*. - F. *craurosis vulvae*. - I. *kraurosis vulvae*. - T. *Kraurosis vulvae*. - S. *craurosis vulvar*.

Definizione

Sotto il termine di *craurosi vulvare* è stata descritta, già da molto tempo, una distrofia progressiva delle mucose dei genitali esterni femminili, che porta all'atrofia e alla sclerosi. L'alterazione è caratterizzata da una retrazione o scomparsa della clitoride, delle piccole e delle grandi labbra, con restringimento progressivo dell'orificio vaginale fino alla stenosi quasi completa. La mucosa è biancastra e cheratosica; talora si osservano isole rossastre di grandezza variabile. Con notevole frequenza alcune lesioni vanno incontro alla trasformazione leucoplasica, tappa intermedia per la degenerazione carcinomatosa.

Ritenuta fino a non molto tempo fa un'entità clinica a sé stante, la c. v. è considerata attualmente come l'esito di processi morbosi diversi, tra i quali di gran lunga più importanti sono il lichen scleroatrofico della vulva e l'atrofia primitiva vulvare.

Lichen scleroatrofico della vulva

La malattia, piuttosto rara, interessa soprattutto donne nel periodo della menopausa naturale o artificiale ovvero

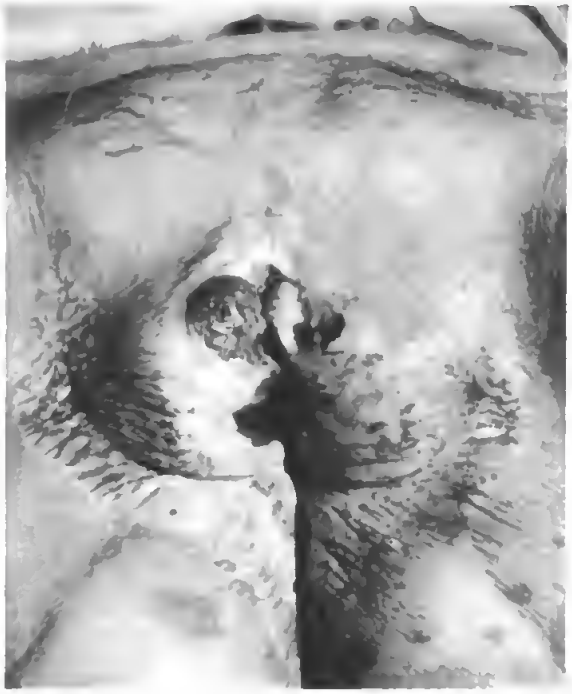


Fig. 1. C. v. con sviluppo secondario di epitelioma.

Fig. 2. Acantosi e ipercheratosi dell'epidermide. Nel derma superficiale si osserva una banda di tessuto connettivo omogeneizzato, con limite inferiore rettilineo. (*Osservazione Balus*).

Digitized by Google

in età avanzata, ma è stata riscontrata anche in ragazze e nelle bambine.

Il lichen scleroatrofico può colpire la vulva isolatamente ma più frequentemente è interessata tutta l'area perigenitale e perianale. In un certo numero di casi coesistono lesioni cutanee del lichen scleroatrofico in altre parti del corpo.

Nella sua localizzazione vulvare il lichen scleroatrofico s'inizia con la comparsa di piccole papule bianco-grigiastre, ben circoscritte; col tempo le papule confluiscono dando luogo alla formazione di chiazze di colorito avorio chiaro, talora violaceo, con la caratteristica atrofia « a carta da sigaretta »; talora si osserva marcata ipercheratosi. A causa della frizione e dell'umidità, le lesioni vengono frequentemente mascherate dalla presenza di una superficie arrossata, rugosa, a tipo di intertrigine macerata; bisogna allora ricercare le lesioni tipiche del lichen scleroatrofico cutaneo alla periferia delle lesioni perianali, specie se non esistono altre localizzazioni cutanee.

Mentre le lesioni mucose progrediscono fino a interessare tutta la superficie vulvare, che assume una tinta grigio-biancastra, le formazioni anatomiche della vulva cominciano a subire un'involuzione atrofica con scomparsa completa delle piccole labbra e diminuzione progressiva di volume della clitoride e delle grandi labbra. L'orifizio vaginale può subire un restringimento progressivo fino a trasformarsi, nelle forme gravi, in una semplice fessura inestensibile.

Va sottolineato che sulla superficie della mucosa vulvare, ormai atrofica, possono comparire un certo numero di chiazze leucoplasiche che vanno attentamente ricercate e seguite per la frequente degenerazione carcinomatosa.

Dal punto di vista istologico il lichen scleroatrofico della vulva presenta le stesse caratteristiche del lichen scleroatrofico cutaneo, se si eccettua l'aspetto dell'epidermide che, invece di essere atrofica, è irregolarmente ispessita, talora con acantosi e ipercheratosi. L'epidermide è separata dal derma mediante una banda di collagene di apparenza edematosa, privo di strutture, con qualche cellula sparsa e capillari dilatati. Al disotto di questa banda si osserva un infiltrato linfocitario a disposizione focale. Nelle lesioni molto antiche si rileva anche un processo di sclerosi diffusa specie nel derma profondo.

Nelle lesioni vulvari le infezioni secondarie e le erosioni superficiali possono mascherare, in alcune zone, questo tipico quadro istologico.

L'etiologia è sconosciuta. Le lesioni compaiono di solito spontaneamente e solo talvolta sono apparentemente precedute da vaginiti ricorrenti. Il frequente inizio nel periodo della menopausa e il miglioramento spontaneo nelle giovanette dopo la pubertà suggeriscono l'esistenza di un fattore ormonale; tuttavia la somministrazione di estrogeni non sembra dare risultati terapeutici apprezzabili.

Per il trattamento sono utili le creme emollienti e le creme con corticosteroidi. Le infezioni sovrapposte vanno prontamente trattate ed è essenziale una continua osservazione per la possibile comparsa di chiazze leucoplasiche; nel sospetto sono consigliabili anche ripetute biopsie. In casi particolarmente gravi può essere indicata l'elettrocoagulazione o anche l'asportazione chirurgica della vulva.

Atrofia primitiva della vulva

Si tratta di un'atrofia sclerosante progressiva della mucosa vulvovaginale che si osserva in genere nella donna durante o dopo il periodo della menopausa ovvero dopo ovariectomia, e talora in donne in giovane età. L'atrofia sclerosante interessa dapprima le piccole labbra, poi il vestibolo vulvare, l'orifizio vaginale, il frenulo e il cappuccio della clitoride, con successiva stenosi vaginale. La mucosa, dapprima arrossata e lucente, assume in seguito un colorito pallido, cereo. La superficie acquista una particolare secchezza con tendenza ad abrasioni, spaccature, ulcerazioni e facile instaurabilità di infezioni secondarie. Dolori, dispareunia e disuria compaiono frequentemente; il prurito, anch'esso frequente, è più accentuato nei casi con processi infiammatori sovrapposti e in caso di lichenificazione.

Il quadro istologico mostra, già nei primi stadi, assottigliamento dell'epidermide con appiattimento del limite dermoepidermico e scomparsa quasi totale dello strato corneo. Immediatamente sotto l'epidermide si osserva un infiltrato di cellule infiammatorie, spesso a disposizione focale. Il collagene, dapprima normale, va incontro a graduale ialinizzazione.

Il decorso è variabile, con periodi di remissione e di recrudescenza. La patogenesi è sconosciuta; la somministrazione di estrogeni non modifica il quadro clinico. Secondo alcuni AA. esistono stretti rapporti tra l'atrofia primitiva della vulva e il lichen scleroatrofico vulvare.

Per il trattamento sono utili le applicazioni topiche di creme emollienti come tali e con corticosteroidi. Le infezioni secondarie debbono essere prontamente trattate e l'osservazione va prolungata per il pericolo della comparsa di chiazze leucoplasiche e della loro degenerazione carcinomatosa.

Atrofia senile vulvare

In donne anziane, dopo la menopausa, ovvero dopo ovariectomia, la vulva può andare incontro ad alterazioni che riproducono in parte l'aspetto della c. v. In questa forma, che rappresenta un'esagerazione delle normali alterazioni fisiologiche involutive dell'età senile, la mucosa diviene secca, mentre le piccole labbra, la clitoride, il frenulo e le pareti interne delle grandi labbra subiscono una graduale retrazione senza però giungere a una vera sclerosi. Istologicamente si osservano le modificazioni senili proprie delle aree cutanee non esposte. Il prurito è scarso o assente, le lesioni sono in genere asintomatiche. L'atrofia senile della vulva risponde agli estrogeni, che sono utili anche per via locale incorporati in creme emollienti.

Bibliografia

Adams A. J., Kistner R. N., *Cancer*, 1958, **11**, 740.
Balus L., *Hautarzt*, 1971, **22**, 199.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1967, 4 ed., Lippincott, Philadelphia.
Nicolau S. G., Balus L., *Dermatologica (Basel)*, 1966, **132**, 27.
Oberfield R. A., *Arch. Derm. (Chicago)*, 1961, **83**, 144.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. I., *Textbook of Dermatology*, 1973, Blackwell, Oxford.

MARCELLA PORRO

CREATINA E CREATININA

[*creatina*: fr., 1835, Chevreul, derivato dal gr. *krèas*, genitivo *krèatos*, 'carne', perché isolata da succo di carne]. F. *créatine*. - I. *creatine*. - T. *Kreatin*. - S. *creatina*. - F. *créatinine*. - I. *creatinine*. - T. *Kreatinin*. - S. *creatinina*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 1444). - **Creatina** (col. 1445). - **Creatinina** (col. 1450). - **Determinazione dei corpi creatinici nei liquidi organici** (col. 1452).

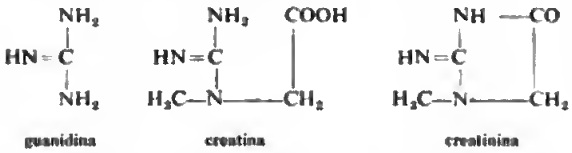
Introduzione

La creatina (ac. α-metilguanidinacetico o metilglicocianina, $C_4H_9N_3O_2$, p. m. 131,14) è una guanidina bisosti-

Digitized by Google

tuita in uno dei due suoi radicali aminici da un gruppo metilico e da un radicale acetico. La creatinina (1-metilglicociamidina, $C_4H_7N_3O$, p. m. 113, 12) è il prodotto di salificazione interna della creatina, che avviene fra il carbossile dell'ac. acetico e l'aminogruppo libero, con perdita di una molecola d'acqua.

La creatinina è pertanto l'anidride della creatina.



Creatina e creatinina si devono considerare da un punto di vista unitario (corpi creatinici) poichè sono legate da intimi rapporti, non solo strutturali, ma anche metabolici e fisiopatologici. Poiché tuttavia la creatinina rappresenta solo il prodotto catabolico finale, inattivo, di escrezione, della creatina, è quest'ultima che riveste il massimo interesse biologico.

Creatina

La creatina è un componente caratteristico e fondamentale del tessuto muscolare: questo contiene il 97-98% della creatina totale di un vertebrato. L'organismo di un uomo adulto ne contiene 100-120 g, in gran parte (80%) legata ad una molecola di ac. fosforico (ac. creatinfosforico o fosfageno) sotto forma di sale dipotassico. Il contenuto di creatina dei vari tipi di tessuto muscolare è proporzionale alla loro rapidità di contrazione: per i muscoli striati pallidi esso è di 400-500 mg/100 g di tessuto; per gli striati rossi 250-300, per il cuore 170, per i muscoli lisci 100-200. Il contenuto varia anche in rapporto all'attitudine e al momento funzionale del singolo muscolo. Ad es., il ventricolo del cuore ne contiene più dell'atrio; l'utero raddoppia la concentrazione di creatina durante la gravidanza. Anche l'ipertrofia muscolare si accompagna ad un aumento della creatina.

Dopo il muscolo, è il cervello che occupa il secondo posto con l'1,5% della creatina totale dell'organismo. Il rimanente 0,5-1,5% è distribuito in tracce in quasi tutti gli organi e tessuti, e specialmente nel testicolo.

Nel sangue totale la creatina si trova in quantità variabile fra 3 e 5 mg/100 ml contenuta in prevalenza nei globuli rossi. Valori simili si riscontrano anche in altri liquidi organici, quali il latte, la saliva, il liquor, etc. Nel plasma i valori oscillano tra 1 e 1,5 mg/100 ml. La creatina è di norma assente nelle urine dell'uomo adulto; è presente invece in quelle di entrambi i sessi fino alla pubertà (30-400 mg/24 h) e spesso in quelle di donne adulte. Durante la gravidanza e il puerperio la creatinuria è un reperto costante. Creatinuria si nota inoltre in entrambi i sessi quando l'alimentazione è molto ricca di carne o quando è priva di glicidi, nell'intenso lavoro muscolare e nel digiuno.

L'eliminazione renale della creatina avviene per filtrazione attraverso i capillari glomerulari. La creatina filtrata, almeno nell'uomo adulto normale, è tuttavia interamente riassorbita dal tubulo prossimale. Quando però la sua concentrazione plasmatica aumenta, il riassorbimento tubulare diviene incompleto e in tal caso una certa quantità di creatina passa nelle urine. Esiste cioè una soglia renale per la creatina. Creatinuria si potrà quindi avere per:

a) aumentata filtrazione in presenza di una normale capacità riassorbente;

b) ridotta capacità riassorbente in presenza di una normale filtrazione;

c) associazione di entrambe le eventualità.

1. *Origine della creotina.* – L'organismo tende a mantenere costante il suo equilibrio creatinico. Il metabolismo dei corpi creatinici è però indipendente dal diretto apporto esogeno di creatina preformata contenuta negli alimenti, per cui creatina viene continuamente sintetizzata a spese di precursori che provengono dalle proteine alimentari e tessutali. Il processo di sintesi si può suddividere in due fasi: *a*) sintesi dell'ac. guanidinacetico; *b*) metilazione dell'ac. guanidinacetico con formazione di creatina.

Nella prima fase il nucleo guanidinico (o radicale amidinico NH = C — NH_2) dell'arginina viene ceduto alla glicina con formazione di ac. guanidinacetico. L'arginina (v.) e la glicina (v.) sono quindi i precursori primi della creatina. La sintesi dell'ac. guanidinacetico ha luogo nel rene poichè qui è prodotta la glicintransaminidasi, cioè l'enzima che presiede al trasferimento del radicale amidinico.

Nella seconda fase l'ac. guanidinacetico viene metilato ad opera di donatori di metile (il più importante dei quali è rappresentato dalla metionina [v.]) e per intervento di un enzima, la transmetilasi, con formazione di ac. metilguanidinacetico o creatina.

Il processo di metilazione dell'ac. guanidinacetico si svolge nel fegato, ma non è improbabile che anche altri tessuti, in specie quello muscolare, partecipino alla creatinogenesi. Una volta incorporato nella molecola della creatina il metile perde le caratteristiche chimiche e biologiche di metile labile. La metilazione dell'ac. guanidinacetico è infatti irreversibile.

La sintesi e il contenuto di creatina nei tessuti sono regolati dalla richiesta endogena e sono pertanto indipendenti dall'apporto esogeno di tale sostanza. La creatina di origine alimentare in parte viene trasformata dalla flora batterica intestinale o utilizzata per la sintesi di altre sostanze proteiche, in parte segue il destino della creatina di produzione epatica.

2. *Fisiologia della creatina.* – La creatina partecipa a numerosi processi del biochimismo organico. Tra le sue funzioni la meglio conosciuta e la più importante è quella connessa con la contrazione muscolare. La creatina muscolare è in massima parte (80%) legata, per mezzo del suo radicale guanidinico, ad una molecola di ac. fosforico per formare fosfocreatina, che è molto instabile e suscettibile di essere idrolizzata in un tempo estremamente breve (dell'ordine del millesimo di secondo), con liberazione esplosiva di una grande quantità di energia (ca. 11.000 cal/mole).

La trasformazione della creatina in fosfocreatina avviene prevalentemente nel muscolo striato, nel miocardio e nel cervello ad opera dell'ATP e in presenza di un enzima, la creatinfosfochinasi (v.) che ne catalizza la reazione.

La fosfocreatina entra così a far parte dei sistemi di produzione e conservazione di energia e in particolare del gruppo dei composti fosforati detti ad alta energia.

L'ATP, a sua volta, è ritenuto il composto specifico dalla cui scissione deriva l'energia necessaria per lo svolgimento del lavoro muscolare. Sebbene venga generato al di fuori delle miofibrille contrattili dall'attività metabolica del sarcoplasma, l'ATP occupa una posizione di primo piano nei processi di contrazione muscolare. Ma poiché quest'ultima diverrebbe difficile o perfino impossibile in caso di concentrazione troppo elevata di ATP, nelle fibrocellule muscolari non si formano riserve molto abbondanti di tale sostanza.

Digitized by Google

La necessità di disporre prontamente, in occasione della contrazione, di grandi quantità di ATP e l'impossibilità di accumularne una cospicua riserva si conciliano proprio grazie all'intervento dei depositi intracellulari di fosfocreatina. I rapporti tra ATP, ADP, creatina e fosfocreatina sono illustrati dalla seguente reazione, nota come reazione di Lohmann:

Questa tende a svolgersi da destra verso sinistra, cosicché la concentrazione di equilibrio dell'ATP rimane bassa. Nei mammiferi, infatti, il muscolo a riposo ha una concentrazione di ATP 4-6 volte minore di quella della fosfocreatina. L'attività della fosfochinasi nel muscolo è d'altro canto così rapida da permettere un riequilibrio quasi istantaneo qualora ecceda il contenuto di ATP. Per contro, nel caso in cui l'ATP di origine metabolica non si renda disponibile in quantità adeguata con la necessaria rapidità, la fosfocreatina, idrolizzandosi tempestivamente, può entro certi limiti colmare il temporaneo deficit di ATP. In tal caso la reazione di Lohmann si svolge da sinistra verso destra. L'ortofosfato labile necessario alla ricostituzione della fosfocreatina viene poi fornito dall'ATP che deriva, con maggiore lentezza, dall'attività metabolica della miocellula e cioè dalla glicolisi del glicogeno ad ac. piruvico e ad ac. lattico e dall'ulteriore ossidazione dell'ac. piruvico nel ciclo dell'ac. citrico.

Per avere un'idea dell'entità delle riserve di energia presenti nei muscoli in forma di ATP e di fosfocreatina basti ricordare che esse sono tali da permettere ad un uomo di correre per meno di 0,5 sec.

In merito all'esatta funzione svolta dall'ATP nel corso della contrazione muscolare esistono però ancora molte incertezze. Per quanto sia fuori dubbio che la contrazione comporti un'interazione tra i filamenti di actina e quelli di miosina, in realtà ciò che accade durante questo processo non è ancora chiaro. Una teoria può comunque essere prospettata in base alle seguenti osservazioni:

1) se l'actina e la miosina sono poste insieme in soluzione, la viscosità della soluzione risulta molto più grande di quanto ci si potrebbe attendere se i due tipi di molecole rimanessero in soluzione separate l'una dall'altra;

2) aggiungendo ATP alla miscela, la viscosità diminuisce fino a valori previsti per una soluzione contenente i due tipi indipendenti di molecole. Contemporaneamente l'ATP viene idrolizzato ad ADP e fosfato inorganico. Con la scomparsa dell'ATP la viscosità parallelamente riaumenta;

3) l'idrolisi dell'ATP è dovuta all'attività ATP-asica (o adenosintrifosfatasica) della miosina. La sede di tale attività è localizzata nelle « teste » delle molecole di miosina che sporgono dai filamenti costituiti dalla miosina stessa;

4) l'attività ATP-asica è notevolmente aumentata dalla presenza di calcio.

Supponendo che l'interazione tra actina e miosina *in vitro* sia la stessa che si verifica durante la contrazione muscolare, all'ATP prodotto dall'attività metabolica del sarcoplasma e diffusosi nelle miofibrille dovrebbe spettare il compito di mantenere dissociati i filamenti di actina da quelli di miosina. La stimolazione del muscolo dovrebbe quindi dar luogo a: *a*) liberazione di calcio nelle miofibrille; *b*) attivazione dell'ATP-asi miosinica; *c*) rimozione dell'attività inibitoria dell'ATP, associazione tra actina e miosina e conseguente contrazione muscolare.

Ciascuna molecola di actina globulare (o actina G) nella catena dell'actina fibrillare (o actina F) contiene adenosindifosfato (ADP) il quale sembra essere in rapporto con il legame che unisce tra loro le singole molecole di actina F. Non è invece ancora chiarito se l'ADP intervenga anche nel legare insieme actina e miosina. Se così fosse, dovrebbe essere attribuito all'ATP il compito di rompere tale legame in competizione con i centri ATP-asici della miosina. La maggiore richiesta di ATP durante la contrazione muscolare sarebbe in tal caso imputabile alla rapida utilizzazione di questa sostanza, per degradazione enzimatica attivata dallo stesso processo di contrazione.

Oltre che nei muscoli, i processi di fosforilazione della creatina e di idrolisi della fosfocreatina hanno luogo anche in elementi cellulari dell'organismo dotati di spiccata mobilità, come gli spermatozoi e, sembra, anche nel corso dei processi biochimici connessi con la funzione secretiva. Queste e numerose altre osservazioni suggeriscono l'ipotesi che alla creatina si debba attribuire un più ampio significato biologico, che investirebbe, in senso generale, la vita del protoplasma.

3. *I corpi creatinici in patologia.* – Le varie fasi del metabolismo creatinico (assorbimento alimentare, sintesi, fissazione nei tessuti, equilibrio di idrolisi e di fosforilazione, escrezione) sono governate da un complesso apparato regolatore del quale fanno parte gli organi digestivi e il fegato, i sistemi endocrino e nervoso, i reni, il tessuto muscolare, vari sistemi enzimatici, etc. Si comprende pertanto come perturbazioni di tale metabolismo si verifichino in disparate forme morbose e come lo studio basato soprattutto sulla ricerca comparativa della creatina e della creatinina nel sangue e nelle urine possa presentare un elevato interesse dottrinario e pratico.

La comparsa di creatina nelle urine di un soggetto umano adulto di sesso maschile rappresenta sempre un evento patologico.

Creatinuria con ipocreatininuria si osserva nel digiuno assoluto mentre aumenta il contenuto di creatina nel sangue. La ripresa dell'alimentazione con dieta esclusivamente protidica non arresta ma aggrava la creatinuria, che viene invece inibita dalla somministrazione di glicidi. La creatinuria del digiuno è in rapporto con un'esaltata distruzione di proteine tessutali e con la mancata utilizzazione di creatina per carenza di glicidi. Questi ultimi esercitano infatti un'azione di risparmio sulla creatina dato che contribuiscono alla sua fosforilazione e quindi alla sua fissazione come fosfocreatina.

È per questo che la maggior parte delle creatinurie patologiche sono favorevolmente influenzate dalle diete iperglicidiche, mentre si ha creatinuria nelle diete esclusivamente lipidiche e protidiche.

La comparsa di una netta creatinuria si verifica in quei processi patologici che comportano distruzione di proteine muscolari. Poiché la creatina dell'organismo è contenuta quasi esclusivamente nei muscoli, le miopatie occupano il primo posto tra le affezioni nelle quali il ricambio creatinico risulta alterato. In questi casi l'anomalia metabolica può consistere: *a*) nell'incapacità del muscolo di trattenere la creatina che giunge ad esso normalmente e che pertanto refluisce nel plasma. Il difetto di fissazione dipende da un danno funzionale del tessuto muscolare, danno che può anche semplicemente consistere nell'incapacità di trasformare la creatina in fosfocreatina; *b*) nella ridotta penetrazione muscolare della creatina, il cui livello ematico pertanto sale. Ciò può accadere per riduzione della massa muscolare o per un'anormalità nel sistema di trasporto transmembrana della creatina; *c*) nell'associazione di entrambi i difetti.

Le conseguenze semeiologicamente esplorabili sono:

Digitized by Google

1) ipercreatinemia e ipocreatininemia; 2) creatinuria (o ipercreatinuria) e ipocreatininuria.

La creatinuria si considera patologica nell'uomo quando supera il 6% dell'escrezione creatininica; nella donna quando supera il 10-20%.

Il comportamento della creatinuria e dell'ipocreatininuria riflette dunque la compromissione della funzione metabolica muscolare ma ancor più la progressiva diminuzione della massa muscolare funzionante. Serve quindi, oltre che all'accertamento della miopatia, al controllo della sua evoluzione. Non è invece specifico per questa o quella affezione muscolare poiché creatinuria e ipocreatininuria sono osservabili sia nelle mioatrofie neurogene che in quelle protopatiche, nella mioglobinuria, nelle poli- e dermatomiositi, nelle miopatie dismetaboliche, etc., purché l'entità del danno muscolare sia tale da permettere l'evidenziazione urinaria dell'alterato metabolismo creatinico.

Si ritiene che la creatinuria e l'ipocreatininuria più spiccate si abbiano nelle miodistrofie protopatiche progressive (specie in quella di Duchenne). La miopatia che presenta più modeste ed incostanti turbe creatino-creatiniche è invece la miotonia congenita. Le miopatie a episodi critici di adinamia sono creatinuriche solo in fase paralitica.

Lo studio del metabolismo creatinico può essere integrato dal test di tolleranza alla creatina. La somministrazione orale di quest'ultima alla dose di 1,32 g, secondo alcuni, o di 1,50 g, secondo altri, induce, nel soggetto adulto sano tenuto a dieta povera di creatina, una assai scarsa escrezione urinaria di tale sostanza (meno del 30% della dose ingerita). La miocellula, cioè, si dimostra capace di assumere e ritenere l'eccesso di creatina offertole. Il miopatico presenta invece costante creatinuria, dimostrandosi per solito tanto meno tollerante al carico esogeno quanto maggiore è la compromissione funzionale delle masse muscolari.

Contrariamente a quanto accade per i muscoli scheletrici, le modificazioni apprezzabili del metabolismo creatinico nelle malattie del miocardio sono scarsamente significative. Recenti studi avrebbero anzi dimostrato che il contenuto di fosfocreatina nel cuore insufficiente non differisce sostanzialmente da quello del miocardio sano (Friedberg). Risulta invece segnalata la comparsa di creatinuria dopo infarto miocardico.

Tra le endocrinopatie sono principalmente le malattie della tiroide a coinvolgere il metabolismo creatinico. Creatinuria e ipercreatinemia sono comuni manifestazioni della tireotossicosi. Nei muscoli scheletrici di questi pazienti la concentrazione della creatina e della fosfocreatina è più bassa che di norma. Studi condotti con creatina marcata mediante ^{14}C non hanno però ancora chiarito se ciò dipenda da un'alterazione nel sistema di trasporto transmembrana dal sangue al muscolo o da una inefficiente fissazione di creatina da parte del muscolo stesso. Sebbene nella miopatia tireotossica il test di tolleranza alla creatina sia sempre alterato, la creatinuria spontanea non è tuttavia costantemente dimostrabile. Zierler ha pertanto prospettato l'eventualità che talora in questi pazienti sia la stessa biosintesi della creatina ad essere diminuita. L'ipertiroi 'ismo cioè deprimerebbe l'attività transaminidasica.

Alterazioni del metabolismo creatinico sono descritte anche nell'ipotiroidismo. La creatinuria, nelle circostanze in cui è un evento fisiologico, scompare. Aumenta invece la creatininuria. Un analogo comportamento si osserva anche sotto carico di creatina. Quest'ultima, infatti, viene in gran parte ritenuta e quindi la sua eliminazione urinaria risulta più bassa che di norma, mentre si osserva un contemporaneo aumento della creatininuria. La ritenzione muscolare della creatina concorderebbe con l'osservazione di Wang (1946) il quale ha notato un aumento del contenuto di creatina e di fosfageno nei muscoli dei conigli tiroidectomizzati. L'ipotiroidismo, cioè, provocherebbe un accumulo di creatina nel tessuto muscolare, forse dovuto a difettosa mobilizzazione, senza ostacolare però la formazione di creatinina. Con quali modalità ciò avvenga non è tuttavia ancora noto.

Rapporti diretti esistono anche tra metabolismo creatinico e ormoni sessuali. In seguito a castrazione nel maschio si ha creatinuria che scompare dopo innesto testicolare o dopo iniezione di propionato di testosterone. L'azione inibente la creatinuria svolta da quest'ultimo spiega anche la creatinuria spontanea dei bambini, delle donne e dei vecchi e la sua assenza nell'uomo adulto. Nella donna, che può presentare lieve creatinuria anche nell'età adulta, la perdita di creatina con le urine si accentua nei periodi mestruali, nella gravidanza e nel puerperio e viene altresì aumentata dalla somministrazione di follicolina e di luteina.

Il diabete mellito, la malattia di Simmonds e l'acromegalia rappresentano altri esempi di endocrinopatie nelle quali può osservarsi creatinuria.

Creatinuria riconducibile ad autolisi tessutale si verifica inoltre durante la febbre, nelle ustioni estese, negli stati cachettici e in genere in tutte le malattie consuntive. Un aumento della creatinemia senza un corrispondente aumento della creatinuria è invece osservabile nelle nefropatie a prevalente impegno glomerulare.

Le condizioni morbose che comportano, in varia misura, un'alterazione del metabolismo creatinico, sono dunque innumerevoli. Tra di esse, quelle citate sono soltanto le più significative. In pratica, tuttavia, lo studio del ricambio creatinico conserva una certa utilità quasi esclusivamente nel campo delle malattie muscolari.

Creatinina

Tutta la creatinina tessutale, ematica e urinaria deriva dalla creatina, della quale rappresenta un prodotto diretto ed irreversibile di degradazione catabolica. Tale trasformazione avviene soprattutto nei muscoli.

La creatinina non partecipa ad alcuna funzione metabolica e viene espulsa come tale nell'urina, di cui costituisce una normale componente. La quantità di creatinina escreta con le urine aumenta con l'età, decresce con la vecchiaia e nella donna è di poco inferiore rispetto all'uomo, verosimilmente a causa del minore sviluppo del sistema muscolare femminile. Nel corso delle 24 h l'uomo ne elimina da 1 a 2 g, la donna da 0,80 a 1,5 g. Tali valori corrispondono a ca. il 2% della creatina corporea. Nel sangue totale, dove si distribuisce tra plasma e globuli, la creatinina raggiunge una concentrazione di 1,0-2,0 mg/100 ml. Nel plasma ne sono invece presenti da 0,8 a 1,5 mg/100 ml.

In condizioni di normalità tanto nel sangue che nelle urine i valori della creatinina mostrano una sorprendente costanza ed una netta indipendenza dal regime dietetico. Per ogni singolo individuo l'escrezione giornaliera, che spesso segue un ritmo circadiano, è talmente costante che il calcolo della quantità di creatinina eliminata consente di precisare se la raccolta delle urine delle 24 h è stata o no completa.

Dati gli intimi legami esistenti tra metabolismo dei corpi creatinici e tessuto muscolare, è stato proposto lo studio del rapporto tra la quantità di creatinina eliminata e il peso del soggetto in esame. Tale rapporto, che va sotto

Digitized by Google

il nome di coefficiente creatininico, si calcola in base alla seguente formula:

$$\text{coefficiente creatininico} = \frac{\text{creatinina urinaria (mg } \textit{pro die})}{\text{peso del paziente in kg}}$$

Tale coefficiente, che viene considerato un indice dello sviluppo muscolare, oscilla nell'uomo adulto tra 20 e 32, nella donna tra 9 e 26, nei bambini tra 9 e 17.

La creatininuria varia nelle diverse condizioni morbose già ricordate a proposito della creatina. Essa aumenta anche nel lavoro muscolare e nelle condizioni patologiche che si accompagnano ad iperattività muscolare (tetano, tetania, convulsioni, ipertonia, etc.), mentre diminuisce costantemente in tutte le forme di insufficienza renale. Tenendo conto che la creatinina deriva interamente dalla creatina, si può in generale affermare che il comportamento della creatininuria è inverso a quello della creatinuria. La notevole differenza di concentrazione tra la creatinina ematica e quella urinaria è dovuta al fatto che la creatinina è eliminata dai glomeruli per filtrazione senza essere riassorbita dai tubuli. Inoltre, mentre nel cane l'escrezione avviene per esclusiva filtrazione glomerulare, è stato invece dimostrato che nell'uomo una parte di creatinina può essere anche secreta dal tubulo. Ciò accade quando il livello ematico della creatinina sia superiore alla norma, come ad es. nell'insufficienza renale, o dopo carico esogeno di tale sostanza. In questi casi, già per valori plasmatici di 3-4 mg/100 ml si verifica una certa eliminazione di creatinina per secrezione tubulare. La massima quantità di creatinina che i tubuli possono secernere nella unità di tempo (T_m della creatinina) oscilla tra 6 e 13 mg, secondo le varie metodiche di dosaggio adottate.

La clearance (v.) della creatinina è stata il primo mezzo impiegato per lo studio dell'entità del filtrato glomerulare. Determinando la clearance della creatinina endogena, i valori che si ottengono nei soggetti normali (125 ± 25 ml/min, con il metodo di Bollinger all'ac. dinitrobenzoico) sono molto vicini a quelli della clearance inulinica che, come è noto, rappresenta il mezzo ottimale per la misurazione del filtrato. Come si è tuttavia già accennato, in caso di insufficienza renale il contenuto ematico di creatinina aumenta, per cui la frazione di tale sostanza che viene secreta dal tubulo può falsare i valori di clearance che risulteranno così più elevati. Pertanto, in caso di manifesta compromissione renale, l'impiego di questa metodica per lo studio del filtrato non dà risultati attendibili. Essa resta invece di notevole valore pratico, specie per la sua semplicità, nei casi in cui sia necessario accertare l'eventuale esistenza di un danno incipiente della funzione glomerulare.

Impiegando le clearance dell'inulina e del tiosolfato si è potuto stabilire che il livello ematico della creatinina comincia ad innalzarsi quando il filtrato glomerulare si riduce ad 80-90 ml/min, per aumentare poi proporzionalmente alla diminuzione del potere filtrante del rene.

Nello studio delle malattie renali l'importanza semeiologica della creatininemia deve pertanto ritenersi maggiore di quella dell'azotemia (v.) dal momento che il tasso ematico dell'urea comincia ad aumentare solo quando il filtrato glomerulare si è ridotto a ca. 1/3 del valore normale. I livelli ematici della creatinina sono inoltre assai meno influenzati di quelli dell'urea dall'intervento di fattori extrarenali, per cui una valutazione comparativa della concentrazione sierica delle due sostanze può fornire utili elementi di giudizio sulla genesi (renale o extrarenale) di un valore azotemico elevato (v. anche: NEFROPATIE MEDICHE).

Determinazione dei corpi creatinici nei liquidi organici

La reazione di Jaffè, descritta dall'A. nel 1886, sta alla base dei metodi di dosaggio dei corpi creatinici. Essa si fonda sul fatto che una soluzione di creatinina, addizionata ad ac. picrico e alcalinizzata con idrato di sodio, sviluppa una colorazione rossa che è direttamente proporzionale per intensità alla concentrazione della sostanza nel liquido in esame. Si calcola poi il contenuto di creatinina in quest'ultimo mediante valutazione colorimetrica, comparandolo a quello di una soluzione a concentrazione nota della stessa sostanza.

La reazione di Jaffè, tuttavia, non è specifica per la creatinina.

Vi sono infatti nel sangue e più particolarmente nei globuli rossi altri composti, diversi dalla creatinina (i cosiddetti cromogeni non creatinici, quali il glicoso, il fruttoso, la glicosamina, il triptofano, l'istidina, i corpi chetonici, etc.), capaci di dar luogo alla stessa reazione cromatica. Tali composti possono quindi costituire una causa di errore nella determinazione quantitativa dei corpi creatinici nei liquidi biologici.

Secondo Owen e coll., il siero conterrebbe ca. il 20% di cromogeni non creatinici mentre le urine ne conterrebbero solo il 5%. Nel sangue intero la percentuale di questi cromogeni sarebbe ancora più elevata.

Per la determinazione della creatinina effettiva sono stati proposti vari metodi, come ad es. la sua rimozione enzimatica ottenuta incubando i liquidi da esaminare con i CN-batteri (*Corynebacterium ureafaciens*) e quindi sottraendo dal valore determinato prima dell'incubazione quello ricavato dopo di essa; oppure l'adsorbimento della creatinina su reattivo di Lloyd, che è un silicato di alluminio idrato il quale, in soluzione acida, è in grado di adsorbire la creatinina e di cederla successivamente per eluizione con alcali. Il metodo di Slot (1965) si basa invece sul fatto che il colore dato dalla creatinina sbiadisce rapidamente dopo acidificazione con 0,25 ml di ac. solforico *N*, mentre quello dovuto agli altri cromogeni non si modifica. Ciò permette di determinare la creatinina effettiva per differenza, valutando l'intensità del colore prima e dopo l'aggiunta dell'acido.

Poiché la creatina come tale non dà la reazione di Jaffè, per la sua determinazione quantitativa è necessario trasformarla nella corrispondente anidride e cioè in creatinina. La trasformazione si ottiene acidificando il liquido organico in esame e poi riscaldandolo in acqua bollente per un tempo stabilito. Calcolando la quantità di creatinina preformata e la quantità totale di questa sostanza che si rinviene dopo la trasformazione della creatina, è possibile ottenere per differenza la quantità di creatina presente.

Numerose metodiche sono state proposte per la determinazione quantitativa dei corpi creatinici nel sangue e nelle urine. Tra le più note sono quelle di Lieb e Zacherl, di Bonsnes e Tausskj, di Folin e Wu (modificata da Peters, Philips e Fister) e quella di Bollinger e coll.

1. *Metodo di Bollinger, Pitts, Sombroek e Noyons (modificata da Fister).* – Con il metodo di Bollinger e coll., al posto dell'ac. picrico viene usato l'ac. 3,5-dinitrobenzoico. La creatinina, reagendo in ambiente alcalino con tale sostanza, dà luogo anche in questo caso ad un composto di colore rosso, determinabile spettrofotometricamente (reazione di Bollinger). Il principio sul quale si basa questa metodica è pertanto identico a quello delle altre tecniche colorimetriche già ricordate. Inoltre neanche l'ac. 3,5-dinitrobenzoico, al pari dell'ac. picrico, reagisce con la creatina. Ne consegue che per il dosaggio di quest'ultima è ugualmente necessaria la sua preliminare trasformazione in creatinina.

Digitized by Google

a) *Reattivi*:
1) ac. solforico, soluzione 4/3 *N*;
2) sodio tungstato, soluzione acquosa al 20%;
3) ac. cloridrico, soluzione 3 *N*;
4) sodio idrato, soluzione 3 *N*;
5) soluzione di ac. 3,5-dinitrobenzoico (questa si ottiene ponendo 10 g di ac. 3,5-dinitrobenzoico, ricristallizzato e polverizzato, in un *beaker* e aggiungendo, mentre si agita in continuazione, 20 ml di una soluzione al 10% di sodio carbonato anidro e 75 ml di acqua distillata. Scaldare evitando l'ebollizione fino a che la soluzione sia completa; lasciar raffreddare e portare a 100 ml con acqua distillata; quindi filtrare la soluzione che dovrebbe essere incolore o di un tenuissimo color giallo. Se il colore è più intenso, il reattivo va rifatto);
6) sodio idrato 2,5 *N*.

b) *Procedimento per la determinazione della creatinina*. – Porre in un matraccio 6 ml di acqua distillata, 2 ml di plasma o siero, 1 ml di ac. solforico 4/3 *N* e 1 ml di sodio tungstato al 20%; agitare e centrifugare o filtrare. Trasferire in una provetta 5 ml del liquido limpido aproteico così ottenuto e in un'altra provetta 5 ml di acqua distillata (bianco). Aggiungere in ogni provetta 1 ml di sodio idrato 2,5 *N* e 1,5 ml di reagente dinitrobenzoico. Mescolare, aggiungere altri 0,25 ml di sodio idrato 2,5 *N* e lasciar riposare a temperatura ambiente per 10 min. Diluire a 8 ml con acqua distillata. Misurare l'assorbimento del campione a 495 mμ contro il bianco posto al 100% di trasmissione.

Per il calcolo riferirsi ad una curva standard di calibrazione ottenuta eseguendo la determinazione della creatinina, esattamente come per il sangue, su soluzioni scalari di creatinina in ac. cloridrico 0,1 *N* a concentrazioni di 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 mg 100 ml.

c) *Procedimento per la determinazione della creatina*. – Deproteinizzare come per la creatinina e trasferire in una provetta con tappo di vetro 5 ml del liquido chiaro aproteico mentre in un'altra provetta vengono posti 5 ml di acqua distillata. Aggiungere ad ogni provetta 1 ml di ac. cloridrico 3 *N*, tappare e mettere a bagnomaria bollente per 4 h. Aggiungere, dopo raffreddamento, 1 ml di sodio idrato 3 *N* e portare a 6,75 ml con acqua distillata. Far scendere in ogni provetta 1 goccia di sodio idrato 3 *N*, 1,5 ml del reattivo dinitrobenzoico, e 0, 25 ml di sodio idrato 3 *N*. Attendere 10 min a temperatura ambiente quindi leggere l'assorbimento a 495 mμ contro il bianco posto al 100% di trasmissione.

Per il calcolo riferirsi alla curva standard ottenuta da soluzioni scalari di creatinina alle concentrazioni di 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 15, 20 mg 100 ml, preparate nel seguente modo: sciogliere in 100 ml di ac. cloridrico 1 *N*, 160,24 mg di creatininazincocloridrica ($C_4H_7N_3O \cdot \frac{1}{2}ZnCl_2$). Impiegare questa soluzione madre, che contiene 1 mg/ml di creatina, per preparare le suddette soluzioni scalari in acqua distillata. Trattare un campione di queste ultime esattamente come il sangue e costruire in base ai valori di assorbimento la curva di taratura.

Con tale tecnica si determina la creatinina totale, comprendente quella preformata e quella proveniente dalla disidratazione della creatina. Sottraendo dalla creatinina totale quella preformata, ricavata con la precedente tecnica per la creatinina, si ottiene il valore della creatina.

In modo esattamente identico si procede per la determinazione della concentrazione dei due costituenti nelle urine, per le quali il campione filtrato va solitamente diluito con acqua distillata nelle proporzioni di 1:10 o 1:20 a seconda dei casi.

2. *Metodo di Folin e Wu (modificato da Peters, Philips e Fister)*.

a) *Reattivi*:
1) ac. solforico, soluzione *N*/12;
2) sodio tungstato cristallino, soluzione acquosa al 10%;
3) sodio idrato 2,5 *N*;
4) ac. cloridrico 3 *N*;
5) sodio idrato 3 *N*;
6) reattivo di Philips (5 ml di una soluzione all'1% di ac. picrico e 2,5 ml di sodio idrato 2,5 *N*); va preparato solo al momento dell'uso.

b) *Procedimento per la determinazione della creatina e della creatinina*. – Porre in un matraccio 16 ml di ac. solforico *N*/12, 2 ml di plasma o siero e 2 ml di sodio tungstato. Agitare e centrifugare o filtrare. Trasferire in una provetta 5 ml del liquido chiaro aproteico (conservando quello che rimane per la determinazione della creatinina preformata) e aggiungere 1 ml di ac. cloridrico 3 *N*. Immergere in bagnomaria bollente per 4 h, quindi raffreddare e neutralizzare con 1 ml di sodio idrato 3 *N*. Portare la soluzione a 6,5 ml con acqua distillata. Allestire altre due provette ponendo in una 5 ml di acqua distillata (bianco) e nell'altra 5 ml della soluzione aproteica non idrolizzata (per la creatinina preformata) tenuta da parte. Aggiungere a tutte e tre le provette 2,5 ml di reattivo di Philips. Mettere le soluzioni in bagno termostatico a 25 °C per 60 min, quindi diluire a 8 ml con acqua distillata. Leggere l'assorbimento dei due campioni (quello della creatinina totale e quello della creatinina preformata) a 520 mμ contro il bianco posto al 100% di trasmissione. Per il calcolo riferirsi ad una curva standard di creatinina allestita come per la metodica precedente.

Per le urine la tecnica da seguire è la stessa che per il plasma o il siero, diluendo preliminarmente il campione filtrato delle 24 h con acqua distillata nella misura di 1:10 o 1:20.

Bibliografia

Beard H. H., *Creatine and Creatinine Metabolism*, 1943, Chemical Publ. Co., New York.
Best C. H., Taylor N. B., *Le basi fisiologiche della pratica medica*, 1955, Vallardi, Milano.
Cagli V., *Policlinico (Prat.)*, 1969, **76**/1, 27.
De Barbieri A., *Terapia*, 1970, **55**/**401**, 3.
Duncan G. G., *Malattie del metabolismo*, 1955, Universo, Roma.
Ennor A. H., Morrison J. F., *Physiol. Rev.*, 1958, **38**, 631.
Ficht C. D., *Med. Clin. N. Amer.*, 1968, **52**/2, 243.
Friedberg C., *Diseases of the Heart*, 1966, Saunders, Philadelphia, London.
Meduri D., Notario A., *Tecniche e diagnostica di laboratorio*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1, 1969, USES, Firenze.
Owen J. A., Iggo B. *et al.*, *Biochem. J.*, 1954, **59**, 426.
Passmore R., Robson J. S., *A Companion to Medical Studies*, 1, 1968, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Scopinaro D., *Malattie della muscolatura scheletrica. Mezzi di diagnosi e di esplorazione funzionale*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte X, 1970, USES, Firenze, p. 130.
Slot C., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1965, **17**, 381.
Thompson R. H. S., King E. J., *Biochimica patologica*, 1960, Piccin, Padova.
Varley H., *La diagnosi di laboratorio nella pratica clinica*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.
Vilardo T., Gattuccio S., Cupini V., *Policlinico (Prat.)*, 1967, **74**/**24**, 806.
Zierler K. R., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1951, **89**, 263.

LUCIANO PERSICO

CREATINFOSFOCHINASI

F. *phosphokinase de créatine*. – I. *creatinphosphokinase*. – T. *Kreatinphosphokinase*. – S. *creatinfosfoquinasa*.

Definizione, generalità e chimica

La creatinfosfochinasi (CPK) è una transferasi che catalizza reversibilmente la reazione:

creatinfosfato + ADP ⇌ creatina + ATP

assumendo un ruolo di primaria importanza nella fisiologia della contrazione muscolare. Come è noto, la reazione che fornisce l'energia necessaria per la contrazione dell'actomiosina è la scissione del legame ad alto livello di energia del radicale fosforico terminale dell'ATP (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO). Tuttavia la quantità di questa sostanza che è presente nel muscolo è solamente 5×10^{-6} moli/g di tessuto mentre la contrazione massimale di 1 g di muscolo, mantenuta per 1 sec, richiederebbe la presenza di una quantità tripla di ATP. In altre parole, l'ATP presente nel muscolo è sufficiente a mantenere la contrazione solo per 1/3 di sec, mentre la prosecuzione e la ripetitività di questa sono affidate alla rapida risintesi di ATP che si ha per il trasferimento, ad opera della CPK, di un residuo fosforico ad alto livello di energia dal creatinfosfato all'ADP (adenosindifosfato).

Digitized by Google

L'attività creatinfosfochinasica del siero può essere determinata: *a*) misurando la quantità di creatina che si forma dal creatinfosfato in presenza di ADP; *b*) dosando l'ADP che si forma nella reazione inversa; in questo caso, l'aumento dell'ADP viene misurato per mezzo delle reazioni ausiliarie ADP + fosfoenolpiruvato $\rightleftharpoons$ ATP + piruvato e piruvato + NADH + $H^+ \rightleftharpoons$ lattato + NAD^+, reazioni catalizzate rispettivamente dagli enzimi piruvatochinasi e latticodeidrogenasi; l'ADP liberato è indicato dal consumo di NADH (nicotinamideadenindinucleotide ridotto) nell'unità di tempo, dal momento che ad ogni molecola di ADP liberata corrisponde il consumo di una molecola di NADH; *c*) con un analogo sistema di accoppiamento enzimatico, che utilizza creatinfosfato come substrato e l'ATP che si forma è fatto reagire col glicoso in presenza di esochinasi (HK). Il glicoso-6-fosfato prodotto è ossidato dal NADP (nicotinamideadenindinucleotide fosfato) per formare, in presenza di glicoso-6-fosfatodeidrogenasi (G-6-PDH) ac. 6-fosfogluconico e NADPH (nicotinamideadenindinucleotide fosfato ridotto), la cui velocità di formazione viene determinata spettrofotometricamente. Con questo metodo si ottengono valori normali compresi fra 10 e 100 mU./ml. L'attività della CPK viene espressa in unità (o unità internazionali, U.I.) o meglio in milliunità internazionali (mU.I.): 1 U. corrisponde alla quantità di enzima che catalizza la trasformazione di 1 μmole di substrato/min, in determinate condizioni sperimentali.

Questo enzima è particolarmente diffuso nel cervello e nella muscolatura striata (miocardica e scheletrica) mentre dubbia è la sua presenza nel tessuto tiroideo. È assente nel fegato e negli eritrociti. La determinazione dei valori sierici di questo enzima è perciò importante come spia di lesioni cardiache, muscolari, cerebrali. Va tenuto presente però che valori fisiologicamente elevati dell'enzima si possono riscontrare dopo uno sforzo muscolare. Caratteristicamente questo aumento non si verifica dopo l'attività fisica in individui allenati, per cui alcuni AA. suggeriscono di utilizzare la determinazione della CPK come indice del grado di « forma » raggiunto da un soggetto. In ogni caso, nella pratica clinica è bene prelevare il siero da saggiare dopo diverse ore di riposo affinché i risultati siano interpretabili senza possibilità di dubbio.

Nell'infarto miocardico l'innalzamento dei livelli sierici di CPK è precocissimo, raggiungendo, già 3 h dopo l'episodio acuto, livelli da 2 a 30 volte quelli normali, mentre ancora non si sono avute modificazioni della GOT (transaminasi glutamicossalacetica (v. TRANSAMINASI), che ha un tempo di latenza minimo di 5 h. Il picco massimo è raggiunto in 24-48 h, e tale incremento ha una persistenza media di 5 giorni. Le variazioni della CPK sierica non possono però essere considerate altamente specifiche, poiché, tralasciando i casi di lesioni muscolari e cerebrali, esse sono determinate da numerosi altri eventi. Essa è infatti frequentemente aumentata in diverse affezioni polmonari, in caso di shock, nelle tachiaritmie, nei pazienti sottoposti a massaggio cardiaco o a defibrillazione elettrica, come pure in una certa percentuale di individui affetti da colangite, nella chetosi diabetica e nell'intossicazione alcolica acuta.

Valori elevati di CPK sierica si riscontrano frequentemente nelle malattie muscolari miogene, particolarmente nella distrofia muscolare progressiva (Erb), soprattutto nel tipo III o di Duchenne dove tali incrementi sono riscontrabili in 2/3 dei casi considerati. In questa forma, i livelli più alti di attività enzimatica del siero si riscontrano nelle fasi iniziali della malattia mentre, caratteristicamente, con il progredire di questa si ha spesso un ritorno ai valori normali. Questo fatto viene spiegato con i cambiamenti che si hanno nelle masse muscolari nel corso della malattia, ammettendo che nelle ultime fasi non vi sia tessuto muscolare sufficiente per provocare un incremento dei valori della CPK del siero. In accordo con questa conclusione è indubbiamente la constatazione che livelli molto elevati sono raggiunti in uno stadio preclinico della malattia. Importante è poi l'osservazione che nel 79% delle donne portatrici del carattere per la distrofia muscolare progressiva tipo III sono riscontrabili valori ugualmente elevati di enzima. Nelle altre due forme di distrofia, cioè nel tipo I (fascioscapolomerale) e nel tipo II (distale), le variazioni della CPK del siero sono incostanti e di scarsa entità. Nelle miopatie acquisite, come la miastenia e le miopatie conseguenti a neuropatia, non si hanno per lo più variazioni dell'attività creatinfosfochinasica del siero. Valori elevati sono stati invece riscontrati in diversi casi di polimiosite e dermatomiosite. Queste variazioni sono però fluttuanti in confronto a quelle relativamente stabili che si hanno nella malattia di Duchenne (Richterich). Molti AA. sono infine concordi nel considerare le variazioni della CPK sierica nelle miopatie un utile indice discriminante tra miopatie neurogene e miopatie miogene, poiché, come è stato detto, nelle prime non si ha alcuna variazione. In ogni caso, la determinazione di questa attività enzimatica ha notevoli vantaggi rispetto a un altro test molte volte usato, quello dell'aldolasi (v.), poiché un aumento dell'attività aldolasica del siero può essere collegato a cause non muscolari (ad es. al carcinoma prostatico), a danno cellulare epatico e, per ultimo, all'emolisi.

Recentemente si è intravista la possibilità di utilizzare la determinazione dell'attività creatinfosfochinasica del siero per la diagnosi precoce del tetano. È stato infatti osservato un netto aumento dell'enzima nel coniglio dopo iniezione di tossina tetanica, e prima ancora che insorgessero rigidità e spasmo muscolare.

Aumento dei livelli di CPK nel siero si riscontra in numerose affezioni cerebrali di una certa entità. In particolare si hanno valori di enzima elevati nel corso di meningiti, nei tumori cerebrali, dopo un attacco epilettico e soprattutto nei casi di ischemia cerebrale. In tutte queste condizioni è stato riscontrato un incremento dell'attività creatinfosfochinasica anche nel liquido cefalorachidiano.

Metodo di determinazione della creatinfosfochinasi

Il metodo che si propone si basa sul dosaggio dell'attività creatinfosfochinasica misurando spettrofotometricamente la quantità di NADH che viene utilizzato, secondo il seguente schema di reazioni enzimatiche:

1) creatina + ATP $\xrightarrow{\textit{creatinfosfochinasi}}$ creatinfosfato + ADP;

2) ADP + fosfoenolpiruvato (PEP) $\xrightarrow{\textit{piruvatochinasi}}$ piruvato + ATP;

3) piruvato + NADH + H^+ $\xrightarrow{\textit{latticodeidrogenasi}}$ lattato + NAD^+.

Reattivi:

a) NADH 0,001 *M*, ATP 0,006 *M*, PEP 0,002 *M* in tampone di glicina 2 *M*, pH 9.

b) Lattatodeidrogenasi, 2 mg in 1 ml di soluzione 0,5 *M* di $MgCl_2$.

c) Creatina 0,06 *M* in tampone di glicina 0,1 *M*, pH 9.

d) Tampone di glicina 0,1 *M*, pH 9.

Si pipettano in una cuvetta fotometrica, con cammino ottico di 1 cm, 1 ml di siero in esame, 0,7 ml di reattivo a) e 0,05 ml di reattivo b), e si pone questa in un bagno termostatato a 25 °C permettendo al liquido di equilibrarsi a questa temperatura. Si aggiungono poi 1,75 ml del reattivo c). Contemporaneamente si prepara un bianco secondo il procedimento ora indicato (1 ml di siero, 0,7 ml di reattivo a), 0,05 ml di reattivo b), aggiungendo al posto del reattivo c) un ugual volume di tampone glicina 0,1 *M*.

Si determinano le differenze di estinzione/min, prendendo letture a 366 mμ per 4-5 min, sia per il campione analitico, sia

Digitized by Google

per il bianco (senza creatina). Si ottiene il ΔE/min sottraendo il secondo valore dal primo.

Poiché ad ogni mole di creatina consumata corrisponde la trasformazione di una mole di NADH, dalla differenza dell'estinzione/min si può calcolare l'attività enzimatica del siero esaminato:

$$\frac{\Delta E/\text{min}}{3{,}3 \cdot 10^3} \times 3{,}5 \times 10^6 = \text{mU./ml}$$

dove 3,5 è il volume totale reattivi + siero e $3{,}3 \cdot 10^3$ è il coefficiente di estinzione molare a 366 mμ del NADH.

Seguendo questo metodo di determinazione, i valori normali della CPK nel siero variano fra 0,2 e 1,5 mU./ml, con punte più alte per i neonati e le gestanti. I valori normali delle donne adulte sono sensibilmente più bassi.

Va tenuto presente che l'attività dell'enzima è labile e, per questo motivo, le determinazioni andrebbero sempre eseguite su siero fresco.

Bibliografia

Burlina A., *Metodi di chimica clinica*, I, 1969, Piccin, Padova.
Dreyfus G. Cl., Schapira G. *et al.*, *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 1960, 5, 384.
Harrison T. R., *Principles of Internal Medicine*, 1970, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Margaria R., De Caro L., *Principi di fisiologia umana*, 1967, 4 ed. Vallardi, Milano.
Tanzer M. L., Gilvarg C., *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 3201.

MARIO TARANTINO

CREATININEMIA: v. CREATINA E CREATININA.

CREATINURIA: v. CREATINA E CREATININA.

CRÉDÉ, PROFILASSI ALLA

Profilassi dell'oftalmia blenorragica del neonato istituita da C. S. F. Crédé, ostetrico francese, nel 1880. È obbligatoria a termini di legge. Consiste nella pulitura delle palpebre del neonato con cotone idrofilo bagnato in acqua bollita e nell'istillazione nel sacco congiuntivale di una goccia di nitrato d'argento al 2%.

Il metodo originale del Crédé dà luogo spesso ad una vera e propria congiuntivite chimica, per evitare la quale molti AA. hanno proposto di usare soluzioni più deboli di nitrato d'argento (1%), oppure il protargolo al 2% o l'argirolo Barnes al 10-20%.

Attualmente questa pratica sta per essere abbandonata in quanto i colliri grassi alla penicillina (3000 U. O. per g), usati come profilattici ed istillati 3 volte al dì per le prime 24 h di vita nel sacco congiuntivale del neonato, sembrano dare risultati più sicuri, senza che vi sia pericolo di reazioni della congiuntiva.

PIERO CATTANEO

CREMASTERE: v. FUNICOLO SPERMATICO; SCROTO E BORSE SCROTALI.

CREME: v. COSMETICI; FARMACEUTICHE FORME.

CRENOTERAPIA: v. IDROLOGIA MEDICA.

CREOSOTO

[ted., 1832, Reichenbach, composto del gr. *kreo-*, cfr. *krèas*, 'carne', e *sōt(èr)* 'salvatore', perché atto a conservare tessuti]. - F. *créosote*. - I. *creosote*. - T. *Kreosot*. - S. *creosota*.

È un miscuglio mal definito di corpi fenolici, che si ottiene per distillazione del catrame di legno di faggio (v. CATRAMI): i suoi componenti fondamentali sono il *guaiacolo* (v.), etere monometilico della pirocatechina, e il *creosolo* o 4-metilguaiacolo.

È assai meno irritante del fenolo pur possedendo un'intensa *azione antisettica*. Questa e l'*attività antipiretica* costituiscono le due sole proprietà farmacologiche del c. che vennero sfruttate più largamente, in passato, in terapia.

È stato impiegato come espettorante nelle affezioni infiammatorie polmonari acute e croniche. Come antipiretico non presenta alcun vantaggio su altri farmaci dotati di questa attività. Viene escreto per via urinaria come estere solforico e glicuronico inattivi.

Bibliografia

Hazard R., *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*, 1950, Masson, Paris.

WILLIAM FERRARI

CREPUSCOLARI STATI

F. *états crépusculaires*. - I. *twilight states*. - T. *Dämmerzustände*. - S. *estados crepuscolares*.

Definizione

Lo stato crepuscolare rappresenta il grado più lieve dei classici disturbi della coscienza (v.), intesa non solo come vigilanza, ma anche come capacità di integrare le esperienze vissute in un *continuum* spaziotemporale e significativo adeguantesi reciprocamente e parallelamente alle mutevoli contingenze obiettive ed alle interne istanze strutturali e costitutive. Esso è caratterizzato, secondo Jaspers, da una « coscienza alterata », senza ottundimento nè incoerenza. Tali stati sono limitati nel tempo e permettono, in genere, un comportamento del soggetto in apparenza sufficientemente ordinato e adeguato; lo stato d'animo prevalente può essere improntato a paura e a disforia ovvero essere orientato in senso mistico-estatico. Al finire di questa particolare modalità alterata dell'« attualmente vissuto », il soggetto è come se si risvegliasse da un sogno in cui il ricordo è lacunoso, difficile, parziale e più frequentemente deformato. In effetti, secondo l'accezione primitiva di E. Bleuler, il termine s. c. sta ad indicare una falsificazione sistematica della situazione, falsificazione che appare psicosemiogenicamente derivabile da un restringimento del campo di attualizzazione della coscienza. L'attività di coscienza si esplica su di un settore limitato di percezioni, rappresentazioni, sentimenti e pulsioni, così che viene esclusa qualsiasi possibilità di integrazione e di ordinamento di ambiti oggettuali ovvero di istanze egologiche che esorbitino da quel nucleo esperienziale su cui è polarizzata la coscienza ristretta. Tutti gli stimoli esterni e le esperienze esterne non direttamente connesse con questo nucleo esperienziale privilegiato, che si staglia nettamente da un fondo (in senso gestaltico) del tutto indifferente, non sono percepiti, ovvero, più spesso, non lo sono correttamente. Tali stimoli non vengono elaborati e coordinati adeguatamente, rimanendo alla periferia come dati non assunti e non assumibili dal soggetto se non nel senso di elementi di disturbo che s'innestano malamente nel nucleo centrale ideoaffettivo dominante producendo o, quanto meno, accentuando quella sistematica falsificazione della situazione che è patognomonica di ogni stato di coscienza ristretta.

Una distinzione, ormai caduta in disuso, proprio per la sua intrinseca contraddittorietà, fu posta inizialmente da Bleuler tra *s. c. orientati* e *s. c. disorientati*. Gli s. c. disorientati, secondo Bleuler molto più frequenti, si configurano in un'attività ideativa e di pensiero incoerente, molto vicina a quella del sogno, in orientamenti dello stato d'animo che subiscono viraggi improvvisi ed im-

Digitized by Google

prevedibili, in un rapporto con il mondo esterno del tutto discontinuo o sistematicamente sostituito da gravi fenomeni dispercettivi, illusionali e allucinatori su ambiti plurisensoriali. Il contenuto delle rappresentazioni crepuscolari (nei crepuscoli disorientati) — afferma Bleuler — può essere angoscioso, indifferente, edificante, comunque sempre con una ripercussione immediata ed inevitabile, di tipo *acting-out*, sul piano comportamentale. Questo ineluttabile passaggio all'azione costituirebbe il momento più fertile per i più imprevedibili atti di violenza.

Si diceva poco sopra che, nella moderna sistematica dei disturbi dello stato di coscienza, il concetto di s. c. permane valido sul piano euristico e utilizzabile facilmente nella prassi clinica solo se lo si limita all'accezione di s. c. orientato, cioè di semplice restringimento di coscienza con un'attività coscienziale che, sia pure su di un piano coercitivamente unidirezionale, si esplica in una modalità ancora abbastanza coerente e significativa a partire da quel particolare nucleo esperienziale che domina e polarizza tutto l'« attualmente vissuto » in un determinato lasso di tempo. Qualora invece questa coerenza e significatività ristretta, lacunosa, parziale venga meno, di modo che non emerge più, da uno sfondo indifferente, una qual certa configurazione strutturale abbastanza unitaria, si trapassa in un disturbo dello stato di coscienza ben più profondo e ampio. Tale disturbo comporta non solo la messa in attività di meccanismi di restringimento, ma anche, e soprattutto, l'emergere di alterazioni del modello di controllo sull'« attualmente esperito ». In siffatta evenienza si preferisce, modernamente, parlare di stato confusionale delirante — in cui l'aggettivazione delirante va intesa nel senso degli AA. tedeschi, cioè di parcellarità assoluta di temi ideoaffettivi e di completa indistinzione tra fantasia e realtà — o più semplicemente di amenza (v.).

Psicopatologia

Il falsamento sistematico dell'ambiente nella coscienza ristretta, oltre a produrre una limitazione del campo esperienziale con distorsioni del percepito nel senso dell'orientamento prevalente del nucleo ideoaffettivo che domina incontrastato la vita psichica del momento, comporta anche un'attività coscienziale che si declina in parametri rigidi e univocamente determinati. Il soggetto agisce di conseguenza come un automa, solo potendo perseguire quelle azioni che sono in rapporto con gli obiettivi dettati da quelle pulsioni, da quei sentimenti e da quelle configurazioni ideative che gli si presentano quali forme pregnanti su di uno sfondo destrutturato e privo di capacità plasmante, regolativa e organizzativa del reale. Egli si comporta *come se* vivesse in un sogno in cui la carica emotiva e pulsionale esploda incontrollata ed incontrollabile invadendo compattamente il campo di coscienza e traducendosi immediatamente nel comportamento. Il rapporto con il reale è gravemente limitato o addirittura escluso; prevalgono le riproduzioni di engrammi di esperienze pregresse o l'anticipazione fantasmica di desideri e aspettative inattuabili o disattese. Kretschmer ha esemplarmente descritto il divenire psicopatogenetico di uno dei più frequenti s. c. riscontrabili nella prassi clinica, quello appunto isterico. In diretto collegamento con un trauma emotivo sconvolgente, specie se riguardante l'ambito eroticosentimentale o la propria incolumità personale, il soggetto cade in uno stato in cui rivive, in una simbologia drammatica di spostamento o di evasione, l'evento traumatizzante. Il decorso di questa condizione psicopatologica è altamente carico di affettività, spesso violenta e travolgente: disperazione, spasimo erotico, angoscia, ira vengono vissuti con *pathos* teatrale. La psicomotricità rivela non già uno sbarramento, come nel sogno, ma anzi una facilitazione e una reattività esagerate. Un siffatto s. c. ha un'espressività tutta particolare: le esperienze scatenanti vengono di volta in volta rappresentate con un'adesione completa e un'assoluta impermeabilità ad ogni tentativo, volto dall'esterno, di riproporre la dimensione del reale. Indipendentemente dalla loro genesi e dalla loro collocazione clinica, gli s. c. hanno in comune con gli altri tipi di reazione esogena acuta disturbi della capacità attentiva e dell'orientamento e un certo grado di incoerenza ideativa. Nella coscienza ristretta si ha come un cono di luce velato nell'ordine interno ed esterno delle esperienze. Il riconoscimento dell'ambiente così come la possibilità di autoesperirsi sono resi difficili con sistematica deformazione della situazione. L'ordine formale dei contenuti psichici non è però del tutto abolito, anche se l'esperire perde in ampiezza, chiarezza, ordinatezza, verificabilità, controllabilità. Nel crepuscolo l'attività di coscienza si configura, secondo Bash, attraverso un patologico mutamento dell'estensione del cosciente, che comporta una disturbata correlazione tra « attualmente vissuto » e globalità delle possibilità esperienziali. Il difetto attentivo è un sintomo di fondo di tutte le reazioni acute esogene somaticamente fondabili e non; ma ciò che caratterizza paradigmaticamente lo s.c. è il prevalere di un *tipo di destrutturazione della coscienza* che, con Bash, potremmo definire *prevalentemente affettivo*: stupore, negativismo, contraddizione tra contenuto di pensiero ed espressione emotiva, rapido viraggio di intonazioni affettive contropolari. Questa particolarità di destrutturazione affettiva nella coscienza ristretta si distingue dallo *sfacelo strutturale*, prevalentemente intellettivo, delle forme oniroidi e amenziali. Negli s.c. i disturbi del pensiero e del linguaggio, quelli dell'attenzione e dell'orientamento si collocano in secondo piano nei confronti del mutamento d'ampiezza del cosciente e dei disturbi affettivi.

Clinica

Il crepuscolo psicogeno, che, come si è detto, rappresenta di gran lunga l'evenienza clinica più frequente, è da intendere come reazione abnorme all'avvenimento in una personalità particolarmente predisposta agli spostamenti dell'esperienza vissuta da un settore all'altro e con tratti di suggestionabilità e impressionabilità molto marcati. Qui l'intenzione a coprire, differire o ad esprimersi con una simbologia altamente drammatica è sempre abbastanza palese, anche se la motivazione può apparire a volte dissimulata, a volte pretestuosamente ostentata. La modificazione dello stato di coscienza è passeggera, anche se può durare alcuni giorni; ha un aspetto di comprensibilità psicopatogenetica in rapporto al tipo della personalità di fondo e all'intensità, qualità e contenuto dell'*Erlebnis*, e un aspetto supponente (il meccanismo psichico delle reazioni a corto circuito) che rappresenta un'illazione interpretativa per rendere razionale, a livello psicosemiogenetico, ciò che costituisce in effetti una modificazione dell'extracosciente. Dopo ogni crepuscolo psicogeno si ha sempre un ripristino dello stato anteriore riguardo alle funzioni psichiche e alle capacità prestazionali; ma ciò che è stato vissuto nello stato di coscienza ristretta, soprattutto la risonanza emotiva di quella situazione psicologica da cui ha preso le mosse la reazione abnorme, può avere effetti postumi nel senso o di una facilitazione a questo determinato tipo di reazioni o di una polarizzazione negativa della presa di coscienza del conflitto persistente tra il dover essere e il voler essere. Secondo il motivo, tra i crepuscoli psicogeni si sogliono classicamente distinguere i crepuscoli carcerari, quelli da catastrofe, quelli legati a nostalgia della patria lontana ed irraggiungibile, le reazioni psicogene crepuscolari di guerra e dei campi di concentramento, e in genere quelle da isolamento e quelle da isolamento e privazione sensoriale (ad es., la sordità, etc.). Tra gli s. c. isterici in senso stretto, cioè in cui la stigmatizzazione clinica del teatrale, dell'artefatto, dell'ostentato suole imporsi in modo più perentorio, si suole annoverare e descrittivamente sottolineare la cosiddetta sindrome di Ganser (v. GANSER, SINDROME DI).

Da Kleist furono descritti attorno agli anni '30, in epoca nettamente antecedente all'avvento dell'elettroencefalografia clinica, stati psicopatologici caratterizzati da

Digitized by Google

una compromissione dello stato di coscienza e nel senso dell'ottundimento e in quello del restringimento, da una perturbazione dello stato d'animo ora in senso coartativo ora in senso esaltativo, più frequentemente in un impasto delle due polarità non ulteriormente differenziabile, da turbe ideative o nella direzione dell'inibizione o in quella dell'eccitamento, da vivaci disturbi psicosensoriali e da tematiche deliranti piuttosto frammentate, ricalcanti in via di massima la qualità dell'intonazione dello stato d'animo. Tali quadri clinici erano stati qualificati da Kleist sicuramente non psicogeni e con un andamento sempre ben remittente, però periodico. La nosografia clinica attuale, sulla scorta di una riconsiderazione critica delle primitive impostazioni kleistiane, può adesso più precisamente annoverare tali stati tra diverse forme morbose. Alcuni di questi quadri ora vengono ricondotti con certezza ad un particolare tipo di decorso delle manifestazioni psichiche dell'epilessia; altri invece vengono annoverati tra le psicosi distimiche marginali nel senso di Leohnard e le catatonie episodiche di Kahlbaum.

Il restringimento crepuscolare dello stato di coscienza si può presentare con una certa frequenza dopo un accesso epilettico, sia di piccolo che di grande male: in genere il malato riemerge gradatamente dopo l'attacco con una coscienza sì torpida ma non alterata in senso qualitativo; invero egli può subire una modificazione strutturale della coscienza in cui gli si configura un ambiente diverso da quello abituale ed a cui egli reagisce. Le illusioni e le allucinazioni a contenuto a volte terrifico a volte estatico-beatifico condizionano direttamente il comportamento del malato il quale può compiere anche automatismi elaborati, cioè coordinati e adeguati alla situazione allucinatorio-delirante. Se è vero però che la maggior parte dei crepuscoli con automatismi elaborati si osservano clinicamente come fenomeni postictali o posteritici, è anche vero che ormai è stata definitivamente accertata la loro possibilità di comparsa non solo in molte varietà di epilessia (v.), ma altresì come espressione di meccanismi fisiopatologici ictali e anche interictali. Penfield e Jaspers hanno dimostrato elettroencefalograficamente, ad es., automatismi crepuscolari ictali nel piccolo male con reperto di complessi punta-onda a 3 cpsec a partenza centroencefalica. Indubbiamente però, in senso statistico, la sindrome epilettica crepuscolare con automatismo è la più tipica forma psichica della cosiddetta epilessia temporale (quella che fino a qualche decennio fa era denominata epilessia psicomotoria). Questa sindrome può durare da 5 a 10 min (raramente di più). Durante questo periodo il malato può compiere azioni complesse e coordinate, ad es. fughe, di cui poi, al riemergere dalla condizione critica, non conserva memoria.

Da ultimo, per completezza espositiva, dobbiamo ricordare che da molti AA. il *raptus* melancolico (quella improvvisa e rapida realizzazione suicidaria che sorprende l'osservatore e, in casi limite, forse finanche lo stesso paziente) è ricondotto ad un turbamento dello stato di vigilanza che insorgerebbe con meccanismi analoghi a quelli che stanno alla base dell'alterazione crepuscolare della coscienza. Qui il discorso si fa ipotetico e carico di illazioni analogiche che possono essere criticamente accettate solo nella loro provvisorietà e asistematicità. Per rimanere su di un piano rigorosamente descrittivo, possiamo affermare che, in effetti, alcune testimonianze di pazienti salvatisi da un *raptus* melancolico parlano di un qualcosa che è accaduto con la subitaneità e la repentinità di un automatismo non controllabile. Quanto però in queste testimonianze ci sia di involontariamente artefatto per sfuggire al senso di colpa nei confronti dell'atto espletato, soprattutto in riferimento ad esperienze in profondo conflitto fra loro che lo hanno psicologicamente preceduto, e quanto invece risponda ad un dato di fatto che il soggetto freddamente registri *a posteriori* è difficile dire. A questo livello il discorso si fa inevitabilmente interpretativo in direzione duplice, in quanto si pone come tentativo di razionalizzazione da parte dell'osservatore di un'istanza razionalizzante già sorta in precedenza in chi ha riesperito il già vissuto.

Bibliografia

Bash K., *Lehrbuch der allgemeinen Psychopathologie*, 1955, Thieme, Stuttgart.
Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, 1959, Vallardi, Milano.
Bleuler E., *Trattato di psichiatria*, 1967, Feltrinelli, Milano.
Jaspers K., *Psicopatologia generale*, 1964, Pensiero Scientifico, Roma.
Kretschmer E., *Psicologia medica*, 1952, Sansoni, Firenze.
Penfield W., Jasper H., *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, 1954, Little, Brown, Boston.

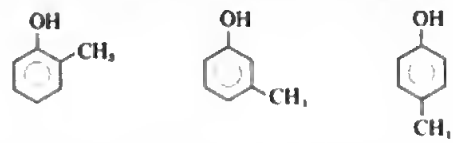
ANTONIO CASTELLANI

CRESCITA, ORMONE DELLA: v. IPOFISI.

CRESOLI

[derivato modernamente da *cre(o)s(oto)*, col suffisso *-olo* di *fenolo*]. - *Sin.*: cresiloli; acidi cresilici; alcoli cresilici; metilfenoli; ossitoluoli; idrossitolueni. - F. *crésoles*. - I. *cresols*; *cresylic acids*. - T. *Kresole*. - S. *cresolos*.

I cresoli sono composti organici della serie aromatica, omologhi superiori del fenolo, rispondenti alla formula bruta $CH_3C_6H_4OH$. Si distinguono 3 isomeri: *orto-*, *meta-* e *paracresolo*, dalle formule di struttura seguenti:



I c. in generale non vengono usati isolatamente, ma in miscuglio. In commercio si distinguono il c. *greggio* e il c. *puro*.

Il c. *greggio*, che è la qualità più comune, è costituito, oltre che dai 3 isomeri sopra citati, anche da altri idrocarburi, e si ricava dagli oli di catrame (v. CATRAMI), raccogliendo il distillato fra + 185 e + 205 °C. È un liquido oleoso, rosso-bruno, o bruno-giallastro, rifrangente, di odore fenolico, difficilmente solubile in acqua (1: 200); solubile in alcol e in etere. La soluzione acquosa presenta lieve reazione acida. Poiché ha un odore sgradevole ed è insolubile in acqua, si è cercato di ovviare a questi due inconvenienti fondamentali facendone delle soluzioni con saponi di potassio, o altri saponi alcalini, e con saponi resinosi. Si ottengono, così, il c. *saponato*, o sapocresolo, il *lisolo* e diverse *creoline*, come quella del Pearson, quella di Brockmann e il *liquido di Little*.

Il c. *puro* (enterocresolo, enterolo, tricresolo) è costituito dai soli 3 c. allo stato puro. È un liquido oleoso, denso, limpido, incolore; molto più solubile in acqua del c. greggio (1: 50); dà con questa reazione neutra o leggermente acida.

Il c. è un ottimo battericida per i germi patogeni più comuni, compresi i bacilli acidofili, ed è usato largamente, nelle sue varie forme, per la disinfezione di oggetti inanimati, per cui è più adatto e più economico del fenolo, del quale è altrettanto tossico, ma ca. 3 volte più attivo. È probabilmente il disinfettante di elezione per gli escrementi, e quindi anche per latrine, pavimenti, etc. Talvolta viene impiegato come disinfettante per le mani in soluzione al 2‰, oppure come blando antisettico per le mucose, specie vaginali, in soluzione saponata allo 0,5-2‰. Attualmente non viene più adoperato come disinfettante intestinale, o comunque per uso interno. Se il c. viene

Digitized by Google

ingerito, accidentalmente o a scopo di suicidio, provoca estese lesioni locali, con dolore bruciante, vomito e, talvolta, shock mortale. Se il c. viene assorbito in dose sufficiente, il paziente perde rapidamente conoscenza, dopo una fugace eccitazione, e si riscontrano ipotensione, sudori freddi, cianosi e ipotermia; l'urina è scarsa e contiene albumina, cilindri ed emoglobina libera. La morte può sopravvenire, in genere per insufficienza respiratoria, entro le 24 h, altrimenti la prognosi gradualmente migliora. Il trattamento è sintomatico, e consiste anzitutto nell'allontanare il veleno dal tubo digerente con oli vegetali; la dose tossica per l'adulto è ca. 1-10 g, per il bambino da 50 a 100 mg. Le lesioni locali esterne possono essere trattate con alcol al 50%, glicerina, oli vegetali o acqua.

Bibliografia

Deichmann W. B., Gerarde H. W., *Toxicology of Drugs and Chemicals*, 1969, Academic Press, New York.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, McMillan, New York.
Medicamenta, 1965, Cooperativa Farmaceutica, Milano.

ALBERTO LOIZZO

CRETINISMO

F. *crétinisme*. - I. *cretinism*. - T. *Kretinismus*. - S. *cretinismo*.

Si intende per cretinismo una sindrome di deficit psichico e somatico, associato talora a deficit neurologico, in rapporto a patologia tiroidea.

Si distingue in c. sporadico e c. endemico. Il c. sporadico può riscontrarsi in qualsiasi località; il quadro clinico è quello dell'ipotiroidismo congenito (v. MIXEDEMA). Può essere dovuto a:

a) Aplasia o ipoplasia tiroidea: tale forma non si accompagna a gozzo e può essere causata da: 1) assunzione di iodio radioattivo da parte della madre; 2) malattia autoimmune (?); 3) difetto di sviluppo dell'embrione.

b) Ingestione di medicamenti da parte della madre durante la gravidanza (essenzialmente antitiroidei di sintesi e composti iodati): si accompagna spesso a gozzo.

c) Difetti congeniti dell'ormonogenesi tiroidea; tale forma, che si accompagna a gozzo (« c. gozzigeno non endemico »), è sostenuta dai seguenti difetti: 1) difetto di concentrazione dello iodio; 2) difetto di organificazione dello iodio (probabilmente deficit di perossidasi); difetto di desiodazione delle iodotirosine (difetto di desiodasi); 4) difetto di copulazione delle iodotirosine; 5) formazione di iodoprotidi anomali.

Il c. endemico si riscontra invece nelle zone di endemia gozzigena, nelle quali il gozzo è presente nel 10-20% della popolazione generale. Le zone endemiche sono sparse in varie parti del mondo, ma specialmente in alcune vallate delle Alpi, nei Carpazi, in alcune zone dell'Himalaya e del Congo.

Le manifestazioni cliniche del c. endemico sono caratterizzate da deficit mentale, da deficit del S.N.C. (soprattutto sordomutismo) e del sistema scheletrico, da presenza di gozzo più o meno evidente e, in una buona percentuale dei casi, da ipotiroidismo. Numerosi rilievi hanno richiamato l'attenzione sull'importanza della tiroide nella patogenesi della malattia; infatti: il c. endemico si manifesta in zone di endemia gozzigena, la gravità delle manifestazioni cliniche e l'incidenza nella popolazione sono in rapporto con la severità dell'endemia di gozzo, e i cretini endemici sono spesso ipotiroidei. Il primo fattore causale sembra essere la carenza di iodio, che è stata dimostrata in modo evidente in molte zone di endemia gozzigena, anche se sono stati descritti focolai di c. endemico in località nelle quali l'apporto di iodio alimentare è normale o addirittura aumentato.

A differenza del cretino sporadico, che ha uno sviluppo fetale normale, in quanto concepito da una madre normale, il cretino endemico ha uno sviluppo embrionale alterato, in quanto figlio di una madre sottoposta ad un basso apporto di iodio, e che pertanto durante la gravidanza può avere una relativa insufficienza tiroidea. Ne deriva che lo scarso apporto di ormoni iodati materni al feto, soprattutto nei primi 3 mesi di gravidanza, provoca lesioni cerebrali irreversibili, anche se poi la funzione tiroidea del feto e del bambino può essere normale.

Tale criterio patogenetico, il più seguito dai vari AA., spiegherebbe le differenze tra il c. endemico e il c. sporadico, e l'assenza di ipotiroidismo in alcuni cretini endemici.

Per la trattazione più dettagliata v. MIXEDEMA. V. anche: TIROIDE.

Bibliografia

Ingbar S. H., Woeber K. A., in Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Pitt Rivers R., Trotter W. R., *The Thyroid Gland*, 1964, Butterworths, London.

LIDIO BASCHIERI E ENIO MARTINO

CRICOIDE CARTILAGINE: v. LARINGE.

CRIGLER-NAJJAR, SINDROME DI: v. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI.

CRILE, TIROIDITE DI: v. TIROIDITI.

CRIMINOLOGIA

F. *criminologie*. - I. *criminology*. - T. *Kriminologie*. - S. *criminologio*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1464). - **Cenni storici** (col. 1465). - **Tendenze attuali** (col. 1466). - **Riflessioni metodologiche generali. La prospettiva della fenomenologia antropologica** (col. 1469).

Definizione e generalità

Il termine *criminologia* è stato coniato dall'italiano Garofalo (1885), ed ha assunto col passar del tempo significati diversi da quello originario di scienza avente per oggetto lo studio del delitto e dei delinquenti. In realtà l'esistenza di una c. intesa come scienza autonoma vien posta da molti in discussione soprattutto perchè in essa convergono quelle discipline che hanno per scopo la descrizione e l'inquadramento del fenomeno criminoso, la ricerca delle sue cause, la profilassi ad esse relativa, la rieducazione del reo, il suo reinserimento nell'ambito delle strutture sociali. Il campo dell'indagine criminologica, quindi, si estende dalla definizione del reato (la quale non può essere fondata se non su concetti di ordine squisitamente sociogiuridico ed etico) a quella del soggetto autore di reato, considerato sia nel suo contesto sociale (c. psicosociologica) sia sul piano strettamente medico (medicina criminologica) sia su quello più ampio dell'antropofenomenologia criminale (v. sotto).

Nel medesimo ambito di studio, quindi, trovano applicazione scienze diverse, fondate su presupposti epistemologici non univoci e che per giunta si servono di una terminologia diversa.

Si assiste così ad una specie di dicotomia fra indirizzi clinici da un lato e sociologici e psicosociologici dall'altro: da una parte la sociologia con la sua ricerca astratta e teorica volta a chiarire le leggi generali del comporta-

Digitized by Google

mento criminale, dall'altra la clinica con le sue finalità diagnostiche, prognostiche e terapeutiche (Ferracuti).

Se ammettiamo che i compiti principali della c. sono la descrizione della criminalità e la ricerca dei suoi fattori, dobbiamo ritenere, in accordo con il Christiansen, che i campi più importanti della ricerca criminologica possono essere così raggruppati:

1) la *criminogrofio* che, partendo dall'osservazione, descrive, analizza e classifica i reati e i criminali;

2) la *sociologio criminale*, avente per oggetto lo studio dei fattori ambientali della criminalità;

3) la *biologia e la psicologio criminale*, che si occupano di quei fattori della criminalità che derivano dalla struttura somatica o da quella psichica dell'autore di reato; nell'ambito della biologia criminale un ruolo particolare spetta alla ricerca genetica, tendente ad isolare i « fattori ereditari » della criminalità;

4) la *prognosi criminale*, tendente alla scoperta di metodi validi per la previsione della condotta criminosa con particolare riguardo per le recidive;

5) la *vittimologia*, che attraverso lo studio delle vittime cerca, in via indiretta, di chiarire quei fattori criminosi ai quali in certi tipi di reato compete un ruolo di primo piano;

6) l'*analisi sociologico e sociopsicologica dell'ambiente carcerario*.

Da molti AA. è stato affermato che poiché oggetti della c. sono contemporaneamente il criminale e il fatto « criminoso », e poiché tale qualificazione dipende ampiamente dalla norma giuridica valida in un determinato contesto socioculturale, il concetto stesso di criminalità viene ad essere fondato su un concetto di norma legale. Pertanto i problemi della c. sono soltanto in parte antropologici, essendo in parte fondati su prospettive specificamente giuridiche; ad essi, come si è detto, si accede quindi con metodi diversi a seconda che la ricerca sia centrata sull'autore di reato o sul reato stesso.

Si tratterebbe, pertanto, di una scienza a carattere multidisciplinare che, come sottolinea il Vernet, implica la convergenza di scienze giuridiche, biologiche, psicologiche, psichiatriche, sociologiche, criminalistiche, penologiche.

Cenni storici

Precursore della c. può essere considerato l'umanista inglese Thomas More (1478-1535). Nella sua opera « Utopia » si trova una dettagliata trattazione di argomenti criminologici e, soprattutto, di politica criminale. Il More sostiene che le cause della criminalità sono di natura economica. Una trattazione del problema dal punto di vista sociologico si trova negli scritti di Bernard de Mandeville (1670-1733).

Il primo criminologo che affronta il problema sul piano medico è l'italiano Gian Battista Della Porta (1536-1615). La sua opera « De Humana Physiognomica » è la prima trattazione fondata su accuratissime osservazioni condotte nel mondo dei detenuti. In base allo studio di numerosi criminali, ristretti nelle Carceri di Napoli, il Della Porta tenta di stabilire quali rapporti intercorrono tra determinate caratteristiche somatiche e determinate qualità psichiche, precorrendo così di tre secoli le impostazioni lombrosiane.

Al medico francese J. O. de la Mettrie (1709-1750) spetta invece il merito di aver intuito l'esistenza di rapporti fra assunzione di sostanze tossiche e manifestazioni criminose, mediate da disturbi della coscienza.

Un'impostazione più scientifica della biologia criminale si deve all'austriaco F. Joseph Gall (1758-1828), il quale sostiene l'ipotesi di localizzazioni encefaliche ben precise delle diverse funzioni psichiche (« organi cerebrali »), e ne fornisce una mappa. In alcuni di questi « organi », che il Gall ritiene ben delimitati, sarebbero rappresentate le tendenze criminali (pulsione all'omicidio, al furto, alla rapina, pulsioni sessuali, etc.).

Agli inizi del sec. XIX, i cultori della c. sono essenzialmente psichiatri; fra questi ricordiamo, tra tanti, Ph. Pinel (1745-1826), J. Esquirol (1772-1840), J. C. Prichard (1745-1813), B. A. Morel (1809-1873), P. Broca (1824-1880), H. Maudsley (1835-1918).

Una figura di primo piano nell'ambito della ricerca criminologica è l'italiano Cesare Lombroso (1836-1909) che, con i suoi allievi, è considerato il fondatore della Scuola positiva. Nella sua opera « L'uomo delinquente », che risente ampiamente l'influenza delle teorie di Darwin, del positivismo di Comte, del materialismo e determinismo tedeschi (cfr. in proposito il Wolfgang), il Lombroso descrive alcune peculiarità anatomiche dei criminali mettendone in risalto le analogie con quelle che si riscontrano nelle specie inferiori. La criminalità viene così interpretata come espressione di un'essenza atavica, di un risveglio di istinti selvaggi e primordiali che trovano il correlato anatomico in determinate manifestazioni somatiche (ad es. abnorme sviluppo del padiglione auricolare, etc.). Tali stigmate somatiche sono presenti sia nei criminali, sia nei selvaggi, sia nelle scimmie. Sul piano psichico l'essenza del criminale viene identificata nell'insensibilità al dolore; sono inoltre caratteristiche dei delinquenti un'abnorme acutezza visiva ed una tendenza al tatuaggio.

Nella 5ª edizione della sua opera (1897) il Lombroso descrive psicologicamente il delinquente come un essere privo di senso morale, di compassione, cinico, traditore, impulsivo, crudele, pigro, etc.; la sua peculiarità intrinseca è tuttavia identificata nella mancanza assoluta di sentimento per le sofferenze altrui, mancanza la cui base fisiologica è costituita dall'abbassamento della soglia dolorifica. Questa completa insensibilità nei confronti delle vittime rappresenterebbe una qualità costante del criminale nato, qualità tanto specifica da consentire, essa da sola, una diagnosi differenziale tra uomo normale e delinquente. Sul piano teorico quest'ultimo è considerato come un modello di regressione nella scala filogenetica.

In epoca successiva il Lombroso, correggendo in parte la sua teoria, intravede nell'epilessia la causa preponderante della criminalità. L'atavismo viene considerato come una forma peculiare di degenerazione, cioè uno stato patologico connesso con un arresto dello sviluppo. Nelle successive elaborazioni della sua opera il fondatore della Scuola positiva distingue il delinquente costituzionale, i « pazzi criminali », gli epilettici e i « pazzi morali ». La caratteristica di tutti questi gruppi viene tuttavia identificata in una « costituzione epilettoide ». Un gruppo a sè è costituito dai delinquenti occasionali in cui vengono annoverati gli pseudocriminali, i criminaloidi, i delinquenti abituali e, ancora una volta, gli epilettoidi.

La tendenza del Lombroso a considerare la quasi totalità dei delinquenti come « costituzionali » viene attenuata nelle sue opere più tardive, nelle quali è già evidente l'influenza esercitata su di lui da Enrico Ferri (1856-1929).

Nella sua opera « Sociologia criminale » questo A. sostiene che nel determinismo della criminalità concorrono cause diverse strettamente psichiche e sociali. Nella tipologia criminale del Ferri vengono descritti: i criminali costituzionali, i « criminali pazzi », i criminali passionali, gli occasionali, gli abituali e, infine, gli pseudocriminali. Seguaci di Lombroso possono essere considerati Kurrella (1858-1916), Havelock Ellis (1859-1939) e, in un certo senso, Benigno Di Tullio.

L'opera del Lombroso ha suscitato critiche soprattutto da parte del tedesco Adolf Baer (1834-1908); da parte di C. B. Goring (1870-1919), il quale, sulla base di numerose ricerche anatomiche, condotte su criminali e non criminali, dimostra l'inesistenza di un tipo criminale; infine da parte di Agostino Gemelli e della maggioranza dei criminologi moderni. Tuttavia, come ebbe a rilevare acutamente l'Aschaffenburg, anche se il Lombroso pecca tanto sul piano della logica quanto su quello della sistematica, le sue idee hanno fruttato ai suoi stessi avversari molto più di quanto egli stesso potesse immaginare.

Tendenze attuali

Le Scuole più moderne tendono a rivalutare il termine « antropologia criminale ». Il Canepa sottolinea che tale disciplina ha per oggetto lo studio del delitto attraverso la personalità del suo autore, a differenza della sociologia criminale, che è rivolta soprattutto all'analisi del-

Digitized by Google

l'ambiente nel quale il delitto stesso matura e si compie. Egli rileva che fin dalle sue origini l'antropologia criminale è stata concepita come uno studio globale della personalità del delinquente sia pure attraverso quella impostazione particolare che tendeva a metterne in risalto soprattutto gli aspetti somatomorfologici, il che ha condotto gli studiosi successivi ad accusarla di unilateralità. Tale accusa però non può essere rivolta all'antropologia criminale per sé stessa ma soltanto all'indirizzo di studio che la disciplina ha assunto in una fase determinata, storica, della sua evoluzione. Il Canepa stesso sottolinea ancora che il termine « c. clinica », col quale si è sostituito quello di antropologia criminale, è destinato allo scacco. Gli studi di c. clinica infatti altro non sono che studi di antropologia criminale e, del resto, l'aspetto clinico del delitto non può essere concepito se non in rapporto alla personalità dell'uomo (antropologia) che l'ha commesso (criminale); ma sono rari i casi nei quali l'esame medico del delinquente non rivela alcun dato di interesse clinico, vale a dire non vien messo in evidenza alcun fenomeno patologico che possa stare all'origine del delitto compiuto.

Spetta a Cesare Gerin il merito di aver riunito nel termine « medicina criminologica » tutti gli aspetti medici della c. scientifica.

Le stesse teorie « biocriminogenetiche » del Pende e del Di Tullio, secondo cui la tendenza criminale, in quanto intimamente collegata a tutti quegli elementi, endogeni ed esogeni, che partecipano all'evoluzione della personalità, costituisce il fondamento dell'attività criminale (per cui « i criminali costituzionali sono sempre psicopatici »), hanno trovato di recente critiche che ne invalidano le basi metodologiche. Di Tullio, partendo dal concetto che la personalità rappresenta una sintesi tra l'eredità e l'ambiente, tende a eliminare le opposizioni esistenti tra la concezione biologica e la concezione sociologica del delitto: le cause esterne di questo rivestono un valore criminogeno solo quando, agendo su un soggetto e sulla collettività, possono trasformarsi in « cause interiori ». Come la malattia non è che un sintomo dell'insufficiente resistenza organica a cause patogene multiple (esogene o endogene), la criminalità deve essere considerata come un'insufficienza della personalità di fronte a cause criminogene multiple. Si tratterebbe cioè di un deficit della capacità di adattamento identificabile in un'immaturità affettiva. Il criminale, non diversamente dal fanciullo, si abbandona alle soddisfazioni del momento prescindendo dalle esigenze della realtà che si oppone ad esse.

Ne risulta una specie di conflitto tra l'Io proprio e l'Io sociale. Ma questa immaturità si estende a tutti i processi « biopsichici » più direttamente connessi alla vita endotimica e, in conseguenza, a tutte le forze istintive, a tutte le pulsioni.

Il fenomeno biopsicologico viene a concretizzarsi attraverso uno stato di predisposizione più o meno grave connesso con le caratteristiche biologiche e psicologiche della personalità del delinquente. Si delineano così due forme di predisposizione criminale: la prima, occasionale, dovuta all'azione di condizioni individuali e a situazioni ambientali occasionali che indeboliscono la capacità di inibizione ed i freni morali del soggetto. Ne risulterebbe una temporanea inclinazione a commettere atti antisociali. La seconda, sia occasionale sia costituzionale, connessa alla struttura somatopsichica del soggetto, starebbe alla base delle forme più gravi di criminalità individuale e collettiva.

È su questi fattori predisponenti che vengono ad incidere gli altri fattori etiologici della personalità, fattori del tutto secondari, il cui ruolo è soltanto preparante o scatenante. Essi possono soltanto accentuare la predisposizione e favorire l'attuazione della condotta criminosa.

Sul piano biologico un ruolo di primaria importanza spetterebbe al diencefalo. Le forme delinquenziali più gravi sarebbero la risultante di una disarmonia biologica situata fra la corteccia e gli strati sottocorticali. Questi ultimi, sottraendosi al controllo della prima, darebbero luogo allo sviluppo di azioni di tipo automatico e impulsivo, interpretate come la risultante dinamica fra l'accentuazione di tendenze egoistiche ed aggressive da un lato, e l'indebolimento della capacità di inibizione e di adattamento dell'individuo dall'altro.

Hesnard nota in proposito che tali teorie possono essere delle verità non dimostrate ma sostenibili: « si tratta di ipotesi che, per quanto verosimili, restano anatomofisiologiche o endocrinologiche o biologiche. Ma niente autorizza a trasferire magicamente questi processi obiettivi, descritti nei manuali di anatomofisiologia encefalica, nell'ambito dell'attività psichica. Questa è condizionata fra l'altro dalla gerarchia dei fenomeni nervosi, che vanno dal riflesso all'automatismo e alla condotta spirituale. Ma niente in questo mondo obiettivo di cellule e di fibre, in questa massa organizzata che è il cervello, porta a comprendere il vero significato ed i veri valori che vanno ricercati nel criminale. Questi si rivelano solo allorché, attraverso la psicologia comprensiva, noi possiamo raggiungere la motivazione della condotta ».

Di fronte al fenomeno criminoso i problemi principali che si pongono sono il *perchè* esso si sia verificato e il *come* si sia attuato.

Dare una risposta al « perchè » significa determinare un rapporto di causa-effetto, obiettivamente dimostrabile, tra un complesso di fattori somatopatologici determinanti una qualsivoglia perturbazione dell'equilibrio psicofisico dell'agente e il comportamento criminoso; a questo livello la sistematica psichiatrica e la prassi psicopatologica ci forniranno i parametri necessari per valutare « se » e « quanto » quel comportamento criminoso sia la conseguenza di una condotta che ha urtato contro gli aspetti normativi della vita sociale. Appare invece più sollecitante, sia ad un'investigazione puramente teorica che ai fini dell'individuazione della pena e della prognosi criminologica, rispondere al quesito del « come » il soggetto in esame sia giunto a darsi quella particolare forma di condotta. In altre parole è compito di una corretta e approfondita ricerca criminologica chiarificare il problema dell'*essere-così* (*Sosein*), dell'*essere-di-fatto*, e del comportamento delinquenziale e del soggetto che comunque ha espresso quella determinata forma di esistenza. Se una siffatta direzione dell'indagine criminologica è giustificata nel campo della criminalità negli psicotici, appare metodologicamente ed epistemologicamente ancora più fondata nell'ambito del comportamento criminoso degli psicopatici e dei cosiddetti « delinquenti per tendenza », nonché in quei soggetti di per sé non ben classificati in una determinata caratteropatia. A questo livello si tratta di uno studio portato sulla personalità sia in senso trasversale fenomenico che in senso longitudinale diafenomenico: una così delineata prospettiva di ricerca può attualizzarsi secondo configurazioni diverse a seconda dei punti di vista e del bagaglio teorico con cui l'esaminatore si pone nell'indagine stessa.

In altre parole l'esame della personalità e l'analisi delle motivazioni da questa emergenti possono realizzarsi secondo due direttive fondamentali: quella statica e quella dinamica.

Digitized by Google

La direttiva statica che si rifà sostanzialmente al costituzionalismo biopsicologico di derivazione kretschmeriana, focalizzerà, come hanno fatto il Pende e il Di Tullio, pressoché esclusivamente le caratteristiche costituzionali innate e stabili, e a queste collegherà in rapporto diretto la criminogenesi dell'atto.

La direttiva dinamica assumerà invece varie specificazioni a partire, a seconda del presupposto teorico da cui scaturisce, o dai concetti della psicologia del profondo di pretta marca psicoanalitica, o dalle impostazioni sociopsicologiche derivanti dalle scuole psicoanalitiche americane, più aperte ai problemi degli influssi ambientali (Fromm, Sullivan, etc.), o da quelle impostazioni dinamiche nello studio della personalità che, rifacendosi a tutte le moderne acquisizioni della psicologia generale, utilizzano nella loro ricerca massimamente gli esami psicologici di efficienza intellettiva e le varie tecniche di esplorazione della personalità « profonda ».

Riflessioni metodologiche generali. La prospettiva della fenomenologia antropologica

Senza voler invalidare i dati a cui si può giungere attraverso direttive così diverse di ricerca, non possiamo esimerci dal prospettare alcune riflessioni critiche di fondo.

a) Quantunque sia indiscutibile il fatto che la vita psichica, sia normale che abnorme, abbia una condizione biologica, la complessa problematica umana non può ridursi al puro momento biologico a rischio di smarrire il senso più propriamente umano anche dei tratti caratterologici innati e stabili.

b) È ciò che muta e *come* muta nel dispiegarsi storico della personalità, e non ciò che rimane fisso e invariabile, che ci *ostende* l'uomo.

c) Le sopra citate teorie della personalità, mutuando i loro concetti informatori dal campo della scienza « naturale », fondata, secondo Husserl, su una tipologia del conoscere ridotto a fatto in sé concluso, sono, a nostro avviso, insufficienti ad approfondire con metodica rigorosa il significato umano della criminalità in quanto modalità peculiare d'esistere di quella « presenza ». Qualora non si tenga conto delle strutture ontologiche da cui scaturiscono i molteplici aspetti ontici di ogni « presenza », sia pure di una presenza che si è costituita secondo declinazioni che ad un giudizio normativo di valore (ma non ad una considerazione fenomenologica !) appaiono giustamente antisociali, ci si illude di rispondere al quesito del « come », mentre viceversa si permane sempre ancorati al quesito del « perchè » cioè alla spiegazione causa-effetto.

d) Da ultimo un'analisi della personalità fondata sulla dicotomia dell'unità strutturale Io-mondo, vanifica e l'« Io » e il « mondo » in quanto l'Io è sempre già mondanizzato e il « mondo » corporeizzato (*Leiblichkeit*).

Su tali riflessioni critiche metodologiche, noi riteniamo che si possa accedere ad una comprensione più profonda del soggetto antisociale nel suo multicategoriale declinarsi storico e nell'essenzialità del suo *in-sè-fenomenico*, solo mediante un'analisi fenomenologico-antropologica dei suoi modi fattuali di costituirsi in un mondo. L'indirizzo fenomenologico-antropologico attuato anche nel campo dell'indagine criminologica deriva dall'urgenza di interrogare la criminalità nel suo *essere-di-fatto* secondo prospettive più propriamente umane. Questo metodo, nuovo per la ricerca criminologica (che d'altra parte ha già dato fecondi risultati nell'approccio al mondo dell'alienazione mentale), è sorto ormai da 40 anni, quando ne apparvero le premesse dottrinarie nel magistrale studio di Binswanger « Über Phaenomenologie »; esso si ricollega alle impostazioni di fondo della filosofia di Heidegger e della fenomenologia di Husserl e di Dilthey.

Una tale metodica di studio è ben lontana dall'infirmare i dati raggiunti attraverso i punti di vista più diversi di cui è costituita la disciplina criminologica (quello biologico, sociale, ambientale, razziale, neurofisiologico, criminogenetico, etc.), in quanto l'ambito proprio in cui si muove si situa in dimensioni completamente diverse da quelle testé riferite, secondo una prospettiva schiettamente fenomenologica, la quale ha per assunto quello di essere teoreticamente ateoretica (cfr. Cargnello), in posizione epistemologica rispetto a tutti gli altri punti di vista. *Ciò affinchè i dati desunti dalle scienze naturalistiche non vizino fin dall'inizio, con il grovone del loro bagaglio teorico, lo fenomenicità dei modi attraverso cui il criminale si esprime, nello sforzo, da parte dell'esominatore, di coglierne l'essenza costitutiva.*

L'atto criminoso perciò viene assunto come rivelatore di un modo d'essere che, seppure si ponga contro la norma del vivere sociale, è purtuttavia anch'esso un'estrema possibilità espressiva dell'umano.

A tale proposito, afferma il Binswanger, in maniera lucidamente evidente, che qualsiasi modo di realizzarsi dell'*essente-in-fenomeno* « ... è un modo di essere in cui l'esistenza è stata gettata indipendentemente dal fatto che ciò si manifesti attraverso una serie di intenzioni, di propositi, oppure attraverso un *dovere* non intenzionale ».

Ma quali sono appunto le direttive su cui si muove la fenomenologia antropologica, specie quella di derivazione binswangeriana, che ci appare senza dubbio come la più rigorosamente fondata sia ontologicamente che nel suo curvarsi alla prassi dell'analisi concreta di ogni singolo *Esserci*?

Il comprendere più autenticamente fenomenologico-antropologico consiste in una « visione fredda », distaccata, neutrale, obiettivante, che si porti sulle diverse forme con cui si manifesta la criminalità, così come esse si danno ad una contemplazione attenta e prolungata del loro *essere-in-fenomeno*.

L'antropoanalisi è perciò un'analisi « modale » che cerca di cogliere la fattualità dei vari aspetti ontici dell'unità strutturale Io-mondo, e quindi di *indagare la criminalità come una modalità d'essere dell'uomo*.

Noi possiamo accedere all'essenzialità del *chi-è-nel-mondo* del soggetto che ha espresso la forma d'esistenza, a nostro giudizio di valore « antisociale », portando la nostra indagine sulle strutture ontologiche di ogni presenza, quali appunto il suo originario *essere-nel-mondo* ed il suo *essere-nel-mondo-con-qualcuno*, con un Tu comunque configurantesi, come una trascendenza ed ulteriorità. Tre ci sembrano le specificazioni fondamentali con cui si attua il rapporto con l'altro: 1) o ci si muove insieme all'altro in una comunanza di istanze oggettuali (di cui l'essere nell'amore e l'essere nell'amicizia sono le modalità coesistentive più piene ed autentiche); 2) o ci si muove via dall'altro (anche l'isolamento autistico è un modo *sui generis* di rapportarsi con l'altro sia pure nel senso di una dipendenza coercitiva ed invadente da parte della pubblicità dei « Si »); 3) o ci si muove contro l'altro in una delle tante espressioni di cui sono ricchi i rimandi dell'economia spicciola quotidiana. È necessario sottolineare appunto l'interesse che riveste in campo criminologico quest'ultima configurazione del rapporto Io-altro di cui i vari modi dell'aggressività, come originariamente formulati da Binswanger, rappresentano un fecondo accesso antropologico per illuminare l'essenzialità di una presenza altrui che s'intromette in maniera fulminea e sconvolgente in un ambito a sé estraneo per strumentalizzarlo secondo

Digitized by Google

istanze sradicate dal contesto delle relazioni intersoggettive del vivere sociale. L'*essere-con-l'altro* in una delle innumerevoli forme dell'aggressività è delineabile appunto come uno dei fondamentali modi di essere dell'uomo, al di là di ogni giudizio di interesse criminologico o eticomorale. Oltre a queste dimensioni basali dell'esserci su cui deve essere focalizzata l'indagine criminologica prospettata in senso antropoanalitico, esistono altri aditi di accesso all'analisi stessa, i quali di volta in volta saranno evocati a seconda del materiale a disposizione e delle sue peculiarità fenomeniche. Tali altri aditi per una penetrazione fenomenologica dell'*essente-in-fenomeno* sono il « come » esso spazialmente, temporalmente, corporeamente esista; inoltre « come » il suo progetto di mondo si costituisce in consistenza, luminosità e movimentazione.

Particolarmente importante nel tentativo di comprensione del mondo espresso dal criminale è lo studio delle nuove dimensioni spaziotemporali con cui si configura la sua esistenza comunque « perturbata ». Quando si parla di spazialità e temporalità non ci si riferisce al tempo ed allo spazio obiettivo o all'esperienza subiettiva del tempo e a quella della vicinanza o lontananza, ma al tempo e allo spazio immanenti all'esistenza stessa, a quel tempo e a quello spazio in cui l'esserci si costituisce e si dispiega nella gamma delle fattualità ontiche.

Così il rilievo puntuale di come il criminale esista nella sua corporeità o viva la corporeità dell'altro (senza inoltrarci in questa sede nelle varie espressioni fenomeniche con cui possiamo cogliere il corpo ed essere corpo) ci sembra di grande significato soprattutto nel tentativo di gettare nuova luce nell'ambito del delitto passionale e nella criminalità connessa con le varie forme di aberrazione della sfera istintivo-sessuale (si pensa qui alle perversioni sessuali, ai reati occasionali motivati da disarmonie nello sviluppo psicosessuale, etc.).

Accanto alla *Daseinsanalyse* di Binswanger merita ricordare, nella chiarificazione di altri aspetti dell'umano in seno alla disciplina criminologica, i possibili apporti positivi che essa può ricevere dagli studi dei fenomenologi strutturalisti quali Minkowski, Strauss, von Gebsattel: ricordiamo soprattutto le fondamentali analisi di Gebsattel sull'antropologia dell'appetizione (*Sücht*), sul feticismo e sui reati connessi ad altre perversioni sessuali.

Un ulteriore fecondo indirizzo antropologico è quello che fa capo allo Zutt. L'antropologia comprensiva di Zutt va oltre il rilievo puramente fenomenologico per comprendere le alterazioni dalla norma: egli nelle sue indagini sui disturbi della motilità, sui disturbi demenziali, su quelli di coscienza, sul delirio, etc., perviene al concetto degli ordinamenti del *Dasein* e al loro patologico mutare. Secondo il pensiero di Zutt, due sono i fondamentali ordinamenti (o categorie) dell'esserci, quello dell'abitare e quello del rango, che nella concretizzazione della vita quotidiana rappresentano le strutture sociologiche del « vivere vissuto ».

Dovremmo dilungarci molto sull'importanza che questi due ordinamenti, in quanto strutture sociologiche originarie, rivestono nel divenire e nel significato dell'atto sociale e quindi anche di quello antisociale.

Ci basti segnalare le possibilità, intrinseche alla concezione di « ordinamento », di una feconda prospettiva di applicazione in una ricerca criminologica che si liberi dalle remore di un'antropologia anatomica e razziale, retaggio del positivismo naturalistico del tardo ottocento, e dall'*impasse* in cui l'hanno collocata il meccanismo psicoanalitico ed i vari tentativi di trasferire, *d'emblée*, il piano della causalità fisica dallo sperimentalismo pragmatico a quello delle categorie psicologiche.

Certamente la fenomenologia antropologica non pretende affatto di sostituirsi alla c. clinica nè allo studio della tipologia del reo e all'indagine delle motivazioni criminogenetiche, né tanto meno disconoscere l'importanza dell'influsso culturalistico o patoculturalistico dell'ambiente sul comportamento umano.

L'assunto della fenomenologia antropologica è, in conclusione, quello di considerare il comportamento criminoso come un modo d'essere immanente alle possibilità esistentive dell'umano, di accedere attraverso l'analisi modale all'essenza del suo *in-sè-fenomenico* in ogni sua epifania, di rendere lo psichiatra criminologo sensibile al problema metodologico della sua disciplina così da sedimentare e vagliare risultati ottenuti sotto punti di vista diversi, in modo tale che il fatto umano non venga ridotto ad una spiegazione naturalistica o ad una interpretazione meccanicistica, nel tentativo di rifondare la sua disciplina come scienza dell'uomo e per l'uomo nel senso di Husserl.

ALDO SEMERARI

CRIOBIOLOGIA

F. *cryobiologie*. - I. *cryobiology*. - T. *Kryobiologie*. - S. *criobiologia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1472). - **L'acqua nella cellula** (col. 1473). - **Formazione e crescita del ghiaccio nelle soluzioni** (col. 1473). - **Formazione di ghiaccio nei tessuti** (col. 1474). - **Meccanismo del danno cellulare da congelamento lento con presenza di ghiaccio extracellulare** (col. 1475). - **Composti con azione protettiva rispetto al danno provocato da un congelamento lento** (col. 1478). - **Congelamento rapido** (col. 1478). - **Applicazioni pratiche del congelamento** (col. 1479).

Definizione e generalità

La criobiologia è lo studio dei sistemi biologici a bassa temperatura. Benchè essa terminologicamente comprenda fenomeni, come l'ibernazione (v.), che si svolgono al di sopra del punto di congelamento, l'uso corrente tende a limitare il termine ai sistemi biologici sottoposti a temperature al di sotto del punto di congelamento. Mentre la maggior parte dei fenomeni ambientali osservabili in natura sono stati oggetto di ricerca per molte centinaia di anni, la c. si presenta in modo singolare in quanto esiste una scarsissima letteratura sull'argomento anteriore al XX sec. La maggior parte dei primi dati si ottennero in seguito alla disponibilità di gas liquefatti a temperature molto basse, che spinsero i biologi a cercare di prevenire la formazione di ghiaccio mediante il sistema di congelamento ultrarapido. Questa speranza era basata sul presupposto che il danno causato dal congelamento fosse di natura meccanica, dovuto all'accrescimento fisico e alla presenza di cristalli di ghiaccio. Ciò non costituiva un presupposto illogico poiché, ai primi esami microscopici, i tessuti congelati presentavano un'enorme distorsione di architettura, con tutta l'acqua della cellula concentrata sotto forma di ghiaccio e gruppi di cellule disidratate e compresse tra loro. Questa interpretazione essenzialmente meccanica della natura del danno provocato dal congelamento fece sì che la maggior parte dei primi ricercatori si occupasse dei cristalli di ghiaccio, degli aspetti fisici relativi alla loro origine e crescita, tentando di evitarne la comparsa con mezzi del tipo del congelamento ultrarapido. Le ricerche più recenti hanno dimostrato che questa attenzione dedicata al ghiaccio era largamente ingiustificata e attribuiscono la responsabilità della maggior parte dei danni da congelamento alla disidratazione delle cellule e alla con-

Digitized by Google

centrazione dei loro soluti più che alla presenza fisica e agli effetti meccanici del ghiaccio stesso.

L'acqua nella cellula

Poiché, come verrà più oltre esposto in dettaglio, è l'allontanamento dell'acqua dalla cellula che provoca il danno da congelamento, è opportuno accennare brevemente alla natura dell'acqua negli organismi viventi. La letteratura contiene molti riferimenti e molte discussioni sulla probabile presenza nelle cellule di acqua in due forme, libera e legata. L'uso di questi termini non è felice in quanto essi implicano una netta distinzione. In particolare, il termine « acqua legata » implica un meccanismo fisico forse analogo al legame chimico, cosa che certamente si presenta di rado. Il concetto di acqua legata è sorto in seguito all'osservazione che la capacità solvente dell'acqua cellulare e, di conseguenza, le altre sue proprietà colligative, come l'abbassamento del punto di congelamento, la pressione di vapore e il punto di ebollizione, erano inferiori a quanto si poteva prevedere in base all'acqua totale presente. Pertanto si avanzò la supposizione che una parte dell'acqua fosse legata ai soluti cellulari, principalmente alle proteine, e che quest'acqua non fosse disponibile come solvente, non contribuendo pertanto all'attività dell'acqua nella soluzione. La dimostrazione delle scarse proprietà solventi dell'acqua in strato monomolecolare adsorbita alle superfici e la pressione di vapore molto bassa riscontrata in acqua trattenuta in pori minuscoli e micelle di sostanze organiche e inorganiche convalidarono il concetto di un'acqua inattiva dal punto di vista osmotico, con caratteristiche ben diverse da quelle dell'acqua libera.

La chimica fisica moderna ha dato di questo problema un quadro molto meno arbitrario. Si ammette che l'acqua in monostrato possa essere fortemente condizionata dalla struttura molecolare del materiale che costituisce il substrato. Tale acqua può avere una pressione di vapore molto bassa ed una capacità solvente limitata o nulla. Si ritiene che il successivo strato di acqua sia soggetto alle forze orientanti del primo strato ma che sia in qualche modo meno ordinato e che gli strati successivi presentino un ordine decrescente fino a raggiungere l'orientamento casuale dell'acqua libera. Pertanto le proprietà colligative dell'acqua cellulare totale rappresenteranno la media delle attività dei vari strati, dall'acqua in monostrato fortemente trattenuta all'acqua in soluzione libera. Continua ad essere abituale confrontare l'attività di una soluzione a quella che ci si aspetterebbe in teoria e descrivere la discordanza come una percentuale di quanto ci si aspettava. Il modo di dire che il 20% dell'acqua di una data cellula è « legato » non deve essere interpretato alla lettera: esso sta a significare che tutta l'acqua o una parte di essa è soggetta a vari gradi di ordinamento in modo tale che l'effetto colligativo nel suo insieme è l'80% di quello che ci si aspetterebbe se il contenuto totale di acqua si comportasse come una soluzione libera.

Formazione e crescita del ghiaccio nelle soluzioni

Si pensa che la formazione di cristalli di ghiaccio richieda la presenza di un nucleo di ghiaccio. Si può immaginare il nucleo come una particella o una parte di particella avente alla sua superficie una configurazione molecolare analoga, nella disposizione degli spazi, a quella del ghiaccio. Le molecole di acqua adsorbite a questa superficie verranno dunque a disporsi secondo la struttura del ghiaccio e contribuiranno all'ulteriore crescita di esso. Una molecola di acqua con una data energia media tenderà a sfuggire più facilmente da una superficie con un raggio di curvatura molto piccolo. Pertanto, i nuclei di ghiaccio molto piccoli non tendono ad ampliarsi a meno che non si diminuisca la temperatura fino a che l'energia termica delle molecole di acqua sia così bassa che la probabilità che una molecola si attacchi al nucleo sia superiore alla probabilità che una molecola si allontani da esso. Un nucleo che abbia un'eguale possibilità di aumentare o di estinguersi si dice che ha una dimensione critica. È chiaro pertanto che quanto più alta è la temperatura, tanto più grande dev'essere il raggio di curvatura di un nucleo per far sì che esso abbia una dimensione critica e possa iniziare lo sviluppo di ghiaccio. I nuclei sufficientemente grandi da essere in grado di iniziare il congelamento al punto di fusione di una soluzione o nelle sue vicinanze sono rari, e piccoli volumi di soluzione generalmente surraffredderanno di diversi gradi prima di congelare. Si considera che la maggior parte dei congelamenti risulti da nuclei eterogenei, che sono particelle fornite di grandi raggi di curvatura e con struttura simile al ghiaccio. Solo quando vengano raggiunte temperature che si aggirano intorno ai — 40 °C il congelamento viene prodotto dalla cosiddetta nucleazione omogenea, nella quale i nuclei sono costituiti da aggregati casuali di molecole di acqua. Poiché il passaggio dall'acqua al ghiaccio comporta la liberazione di una notevole quantità di calore, una volta che s'inizi la formazione di ghiaccio dopo un surraffreddamento iniziale, la liberazione di calore latente determinerà un aumento della temperatura fino al punto di fusione della soluzione, dopo di che la formazione di ghiaccio avverrà con la stessa velocità con la quale viene eliminato calore dalla soluzione. Questo fenomeno è responsabile del caratteristico andamento della temperatura osservato in una soluzione in fase di congelamento, nella quale la temperatura cade al di sotto del punto di congelamento (punto di fusione) nominale man mano che la soluzione subisce un raffreddamento. Quando il più grosso nucleo di ghiaccio diviene critico e s'inizia il congelamento, vi è un improvviso aumento di temperatura fino al punto di fusione, seguito di solito da un *plateau* e quindi da un'ulteriore discesa della temperatura con il progredire del congelamento. La durata del periodo di *plateau* è correlata alla geometria e ad altre caratteristiche termiche del campione e viene generalmente osservata all'interno di un oggetto in fase di congelamento, dove la temperatura non può scendere finché la zona periferica non abbia cominciato a congelarsi e a diminuire di temperatura.

Formazione di ghiaccio nei tessuti

Esaminando al microscopio un tessuto congelato, si può osservare come gruppi di cellule disidratate vengano compressi tra piccole masse di ghiaccio ed è anche evidente che, quando il congelamento sia stato relativamente lento, il ghiaccio è completamente extracellulare. Molti hanno interpretato questa osservazione come indicazione di una nucleazione selettiva nello spazio extracellulare, il quale, anche se costituisce una piccola parte del volume del tessuto, può indubbiamente contenere il 100% del ghiaccio presente. L'errore di questo tipo di ragionamento risiede nell'assunzione che le numerose e piccole masse di ghiaccio osservate in una sezione di tessuto rappresentino singoli cristalli di ghiaccio. In realtà quasi certamente esse sono semplicemente ramificazioni estese, originate dall'accrescimento di un unico nucleo iniziale. Questa conclusione si basa sull'argomentazione che, poiché la cristallizzazione è preceduta da un surraffreddamento, non esistono nuclei con un raggio tale da poter essere critici nell'ambito dello spettro di temperatura del surraffreddamento. Quando il nucleo più grande diviene critico e s'inizia il congelamento, la temperatura sale immediatamente fino al punto di fusione. Poiché il precedente surraffreddamento aveva dimostrato l'assenza di nuclei critici nell'ambito di questo intervallo di temperatura, il successivo congelamento del tessuto deve essere il risultato dell'estensione del cristallo di ghiaccio iniziale. Pertanto è possibile supporre che la nucleazione iniziale abbia una disposizione casuale e, di conseguenza, probabilmente intracellulare. Tuttavia, questo cristallo iniziale crescendo supera rapidamente le dimensioni di una cellula e diviene extracellulare; si estenderà poi negli spazi extracellulari e le cellule saranno soggette ad una plasmolisi osmotica mentre la soluzione extracellulare si concentrerà in seguito al congelamento dell'acqua.

Se, dopo il surraffreddamento iniziale e il primo evento di nucleazione, si allontana calore dal campione in modo più rapido di quanto esso possa essere fornito dall'accrescimento del primo cristallo, la temperatura continuerà a diminuire e altri nuclei diverranno critici. Pertanto, quanto più rapido è il processo di congelamento, tanto maggiore sarà il numero dei nuclei che diverranno critici e tanto più piccoli e numerosi saranno i cristalli di ghiaccio finali. Il caso limite è quello del congelamento ultrarapido, in cui campioni di volume piccolissimo vengono congelati mediante immersione diretta in gas liquefatti a temperatura molto bassa. In tali condizioni si possono formare cristalli di ghiaccio di soli pochi μ di diametro. Poiché le loro dimensioni sono di molto inferiori a quelle di una singola cellula, essi sono in gran parte endocellulari, e l'ar-

Digitized by Google

chitettura del tessuto nel suo insieme rimane ben conservata. Nel caso dei tessuti i tentativi fatti per ottenere un congelamento sufficientemente rapido, tale da prevenire del tutto la formazione di ghiaccio, sono stati negativi.

Benché, come è descritto sotto con maggiori dettagli, non sembri che il danno cellulare causato da un congelamento lento sia conseguenza diretta della formazione di ghiaccio, lo stesso non si può dire nel caso del congelamento rapido con ghiaccio endocellulare. Sebbene siano note alcune eccezioni, è in linea di massima esatto che la presenza di ghiaccio endocellulare sia incompatibile con la sopravvivenza della cellula.

Meccanismo del danno cellulare da congelamento lento con presenza di ghiaccio extracellulare

È stato osservato, dapprima nei globuli rossi e successivamente in molte altre cellule animali, che un certo grado di congelamento può essere tollerato. La maggior parte delle cellule e dei tessuti dei mammiferi possono essere congelati fino a quasi —3 °C e recuperati senza aver subito alcun danno, a condizione che la durata dell'esposizione alla bassa temperatura non superi i 15-30 min. A questa temperatura si sarà formato ghiaccio sufficiente ad aumentare da 4 a 5 volte la concentrazione della soluzione extracellulare, per il congelamento di ca. il 65% dell'acqua del tessuto. La portata della modificazione cellulare prodotta dal congelamento di questa parte di acqua differisce di poco da quella provocata con un ulteriore abbassamento di temperatura di pochi gradi, che, tuttavia, determinerà una perdita quasi completa della vitalità cellulare. Così é difficile considerare la sola distorsione cellulare responsabile del danno arrecato al tessuto. Questa osservazione porta a rifiutare anche il concetto che i cristalli di ghiaccio in via di diffusione possano perforare le cellule, poiché ci si aspetterebbe che questo accada molto prima che il 65% dell'acqua sia stato congelato.

Una volta escluso che i cristalli di ghiaccio, di per sé, siano causa del danno cellulare, si può volgere l'attenzione agli effetti secondari del congelamento: la disidratazione e la concentrazione dei soluti. In quasi tutte le condizioni la disidratazione progredisce col congelamento. Si ha un'eccezione quando il soluto predominante è un sale semplice e può verificarsi una cristallizzazione eutettica. Quando ciò avviene, il sale e l'acqua ad esso legata vengono allontanati contemporaneamente dalla soluzione alla temperatura eutettica, causando bruscamente una disidratazione quasi completa. In una soluzione biologica, tuttavia, la complessità del sistema spesso maschera o previene un congelamento eutettico.

1. *Denaturazione proteica.* – È stato osservato che numerose proteine subiscono una modificazione strutturale (o si denaturano) a bassa temperatura, proprio come fanno a temperature elevate. Questa denaturazione può essere reversibile a condizione che le circostanze non permettano la formazione di nuovi legami che possano prevenire il ritorno della molecola al suo stato originario. Ciò può parzialmente spiegare la frequente osservazione che molte proteine sono più stabili in una sospensione pura che in una soluzione biologica complessa. Durante il congelamento di una soluzione proteica, la disidratazione e la concentrazione sono sicuramente responsabili della denaturazione piuttosto che una qualsiasi azione diretta dei cristalli di ghiaccio.

Rimane oscuro l'esatto meccanismo della denaturazione proteica da congelamento. Variazioni di pH e della concentrazione ionica sono quasi sempre associate al congelamento e potrebbero danneggiare le molecole proteiche. È stato suggerito che l'acqua strutturata sulle superfici delle proteine stabilizzi la configurazione proteica e che il suo allontanamento determini modificazioni irreversibili. È stata anche avanzata l'ipotesi che l'allontanamento dell'acqua frapposta avvicini tra loro le catene proteiche in modo sufficiente da permettere la formazione di legami disolfurici che impediscono il recupero della configurazione originaria al momento della reidratazione. Tutti i meccanismi sopra citati, o almeno qualcuno, hanno indubbiamente un ruolo operativo, il che rende sconsigliabile ogni generalizzazione.

Benché le proteine in soluzione siano di frequente denaturate dal congelamento, non ne deriva in nessun modo che ciò rappresenti la causa principale del danno cellulare poiché le cellule sono generalmente danneggiate da gradi di congelamento inferiori a quelli richiesti per la denaturazione delle proteine. Questo fatto suggerisce che qualche altro fenomeno abbia inizialmente un'azione distruttiva sulla cellule.

2. *Effetti della concentrazione salina sulla cellula.* – Durante una serie di studi ormai classici, condotti da Lovelock, è stato dimostrato che globuli rossi umani potevano essere congelati, senza danni irreversibili, fino al punto in cui la soluzione di cloruro di sodio in cui erano sospesi si concentrava a ca. 0,8-1 *M*. Quando un soluto del tipo del glicerolo, che penetra nelle cellule, veniva aggiunto alla soluzione per abbassare il suo punto di congelamento e per ridurre la quantità di ghiaccio che si formava a qualsiasi temperatura, si osservava ancora il danno cellulare solo quando la concentrazione salina superava gli 0,8 *M*, quali che fossero la temperatura assoluta e la concentrazione combinata di sale e glicerolo. Sulla base di queste osservazioni e di altre analoghe, Lovelock ha suggerito che il danno cellulare sia causato dalla denaturazione degli elementi costitutivi della membrana come conseguenza dell'elevata concentrazione salina. Questa ipotesi è stata e continua a essere vigorosamente sostenuta da numerosi ricercatori. I principali argomenti contro di essa si basano sull'osservazione che le cellule possono essere sospese non solo in soluzioni di altri elettroliti ma anche di non elettroliti, eppure il danno si osserva a circa la stessa temperatura di congelamento o la stessa pressione osmotica della soluzione extracellulare. Inoltre, vi sono osservazioni su animali acquatici che si sono adattati a salinità superiori agli 0,8 *M*, e ciò sta ad indicare che non vi è niente di intrinsecamente denaturante in tali concentrazioni saline.

3. *La disidratazione come meccanismo di danneggiamento cellulare.* – Diversi ricercatori hanno suggerito che il danno cellulare risulti da una denaturazione proteica dovuta alla mancanza dell'acqua strutturata stabilizzante. La difficoltà presentata da questa ipotesi sta nel fatto che dovrebbe esistere un rapporto tra quantità di acqua allontanata dalle proteine e attività dell'acqua stessa. In realtà, le prove sperimentali indicano che il danno cellulare si verifica in diversi tessuti nell'ambito di un vasto raggio di attività della soluzione. È anche possibile sostituire gran parte dell'acqua della cellula con solventi organici del tipo del dimetilsolfoside, del glicerolo e di altri glicoli, ed ancora si osserva il danno cellulare quando approssimativamente la stessa proporzione di fase liquida viene allontanata, senza alcuna relazione con la quantità di acqua in essa contenuta. Considerato ciò, l'ipotesi dell'acqua strutturata può essere sostenuta solo attribuendo a questi liquidi non acquosi la capacità di sostituire l'acqua nelle sue funzioni di strutturazione. Se ciò può esser vero per il glicerolo, altri composti, che si comportano allo stesso modo, differiscono notevolmente dall'acqua per configurazione e capacità di legare idrogeno.

Levitt, basandosi principalmente su ricerche sulle piante, ha strenuamente difeso l'ipotesi che la formazione di le-

Digitized by Google

gami disulfurici, che si riscontra quando le proteine, con il progredire della disidratazione, vengono avvicinate tra loro, sia causa del danno cellulare da congelamento. Questa ipotesi è però in gran parte convalidata solo da dimostrazioni indirette. Inoltre, nel caso delle cellule animali, la variabilità della frequenza di legami sulfurici e disulfurici solleva alcuni quesiti circa l'universalità di questo meccanismo. Tuttavia questo modello è ragionevole ed è molto probabile che tale meccanismo abbia un ruolo nel danno da congelamento di molti tipi cellulari.

4. *Danno da riduzione del volume cellulare.* – Questa ipotesi è stata proposta dall'A. della presente voce, e ciò non può non influire sull'esposizione che ne verrà fatta.

Ricerche su numerosi tipi di cellule (globuli rossi umani, cellule dei tumori ascitici di topo, cellule miocardiche di topo, tessuti dei molluschi, cellule delle foglie di spinaci e grani dei cloroplasti degli spinaci, etc.) hanno indicato che il danno è causato dalla perdita osmotica del 55-65% della fase cellulare liquida accompagnata da una riduzione del volume cellulare. Il danno cellulare può essere ottenuto senza congelamento aumentando la concentrazione dei soluti extracellulari non penetranti fino a produrre un'equivalente riduzione del volume cellulare per disidratazione osmotica. Si può dimostrare che il danno cellulare è indipendente dalla temperatura, dalla natura o dalla concentrazione del soluto extracellulare, dalla concentrazione ionica, dalla quantità di acqua che resta nella cellula o dalla concentrazione degli elettroliti endocellulari. Il danno sembra correlato alla quantità di liquido che resta nella cellula, quale che sia la parte di esso sotto forma di acqua osmoticamente attiva. È stato pertanto suggerito che il danno sia correlato alla concentrazione protoplasmatica e alla riduzione del volume cellulare causata dall'aumento della concentrazione dei soluti extracellulari non penetranti in seguito al congelamento dell'acqua. Si è pensato che, col diminuire di volume della cellula, si raggiunga un punto in cui vi è una resistenza a un ulteriore raggrinzamento per la compressione del contenuto cellulare. Se la cellula non può contrarsi in risposta all'aumento di osmolalità della soluzione extracellulare, si svilupperà un gradiente di concentrazione attraverso la membrana. La pressione osmotica interna che ne risulterà verrà bilanciata dalla resistenza meccanica del contenuto cellulare. Ciò sottoporrà la membrana a uno stress meccanico di grandezza crescente con l'aumento della concentrazione extracellulare.

Una convalida di questa ipotesi si ha dall'osservazione che sia i globuli rossi umani sia i grani dei cloroplasti degli spinaci sottoposti a uno stress osmotico limite, cioè appena inferiore a quello necessario per produrre un danno, vengono distrutti da un'improvvisa diminuzione di temperatura senza congelamento. Ciò implica che la membrana era soggetta a uno stress subcritico che poteva divenire critico sovrapponendovi un ulteriore stress. Inoltre i grani dei cloroplasti degli spinaci, induriti dall'inverno o in presenza di alcuni composti protettivi, si contraggono all'aumento della concentrazione della soluzione extracellulare finché raggiungono un volume critico, e a questo punto le membrane divengono permeabili in modo reversibile permettendo un flusso verso l'interno di soluto, prevenendo un ulteriore raggrinzamento. Queste cellule non vengono danneggiate da ulteriori aumenti della pressione osmotica o dal congelamento, mentre i grani non induriti o non protetti continuano a contrarsi e sono distrutti da osmolalità più elevate.

A parte la validità di questa ipotesi, vi sono prove eccellenti a favore del danno da congelamento quale risultato dell'aumento dell'osmolalità dei soluti extracellulari non penetranti, che provoca l'allontanamento osmotico di acqua cellulare accompagnato da una riduzione del volume. Sembra che il danno interessi inizialmente la membrana cellulare e non i componenti citoplasmatici: una disidratazione maggiore di quella sufficiente a danneggiare la cellula per modificazioni della membrana può tuttavia causare alterazioni anche a carico di proteine ed enzimi interni alla cellula.

Composti con azione protettiva rispetto al danno provocato da un congelamento lento

A prescindere dalla considerazione se il danno da congelamento sia il risultato della concentrazione degli elettroliti, della disidratazione della cellula o della riduzione del suo volume, qualsiasi provvedimento che ridurrà la proporzione di acqua congelata e quindi la portata della disidratazione dovrebbe servire a ridurre il danno del congelamento. Come è stato proposto da Lovelock, l'azione di un agente crioprotettivo efficace in un congelamento lento è quella di un semplice composto antigelo. Questi composti per essere crioprotettivi debbono penetrare nella cellula, altrimenti essi stessi saranno osmoticamente attivi e disidrateranno la cellula. Inoltre essi non devono essere tossici a concentrazioni piuttosto elevate, poiché per minimizzare la formazione di ghiaccio a temperature molto basse sono necessarie concentrazioni di soluto molto alte. Nel caso dei globuli rossi umani, che sembrano essere i più tolleranti verso gli agenti crioprotettivi, sono necessarie concentrazioni dell'ordine di 2-4 *M* per una protezione completa. Nel caso dei globuli rossi umani una grande varietà di agenti si sono dimostrati efficaci: essi comprendono il dimetilsolfossido, il glicerolo, la maggior parte dei glicoli e, dato interessante in rapporto alla teoria del danno da concentrazione elettrolitica, l'acetato di ammonio e l'acetato di trimetilamina. Tutte queste sostanze penetrano nel globulo rosso e sono tutte relativamente atossiche per i globuli rossi ad alte concentrazioni.

Congelamento rapido

I paragrafi precedenti hanno trattato esclusivamente il danno e la sua prevenzione durante un congelamento lento, cioè pressappoco con diminuzione di temperatura al massimo di 10 °C/min. Con l'aumento della velocità di raffreddamento, alcune cellule presentano un aumentn della proporzione di sopravvissuti anche in assenza di sostanze crioprotettive. Ad es., quasi il 65% dei globuli rossi umani in soluzione salina rimane vitale ad una velocità di congelamento di ca. 100 °C/sec. Risultati ancora migliori si ottengono con l'aggiunta alla sospensione cellulare di diversi soluti non penetranti, tra i quali i più efficaci sono gli zuccheri, gli alcoli degli zuccheri e i polimeri del tipo del polivinilpirrolidone (PVP), del destrano, dell'idrossietilamide e della gelatina.

Il meccanismo di protezione di questi composti non è stato chiarito. Tuttavia essi hanno una caratteristica comune: la capacità di stabilizzare la conformazione allo stato nativo delle macromolecole in soluzione acquosa, probabilmente mediante un'azione non specifica sull'acqua della soluzione. È noto infatti che la presenza di molecole non polari comporta un preciso orientamento di molte molecole polari di acqua e che il costo termodinamico di questa strutturazione dell'acqua è il principale ostacolo alla perdita del caratteristico riavvolgimento delle molecole proteiche, con la conseguente esposizione al mezzo acquoso di gruppi non polari. Von Hippel e coll. hanno dimostrato come il costo termodinamico dell'idratazione di gruppi non polari venga modificato da vari soluti, che hanno perciò la capacità di facilitare od ostacolare il dispiega-

Digitized by Google

mento delle macromolecole. Poichè, come abbiamo detto, tutti gli agenti crioprotettivi hanno la capacità di stabilizzare la conformazione allo stato nativo, si può supporre che la loro azione crioprotettiva si eserciti attraverso la stabilizzazione dei costituenti cellulari macromolecolari; e poichè essi per lo più non passano la membrana cellulare è probabile che agiscano proprio a questo livello. Quanto detto finora consente, insieme ad altre osservazioni, di tracciare un quadro schematico del danno da congelamento e della sua prevenzione.

Il danno da congelamento può essere spiegato con il concentrarsi dei soluti extracellulari, susseguente alla formazione di ghiaccio extracellulare. Le cellule subiscono una disidratazione osmotica e si riducono di volume, fino a quando l'entità dello stress osmotico o meccanico subito dalla membrana cellulare è tale da farla diventare completamente permeabile.

Ne deriva una massiccia entrata nella cellula di soluto extracellulare, con due importanti conseguenze. Innanzitutto all'interno della cellula si ha un eccesso di soluto: se le caratteristiche di permeabilità della membrana fossero ritornate normali, al momento dello scongelamento e del ritorno in sospensione isotonica, la cellula, fortemente ipertonica, andrebbe incontro a lisi osmotica. Studi sulle emazie hanno dimostrato che questo non si verifica sempre: infatti l'aumento di permeabilità, che nella fase ipertonica del congelamento consente l'ingresso nella cellula del soluto extracellulare, può durare abbastanza da consentire l'uscita del soluto in eccesso al momento del ritorno in sospensione isotonica con lo scongelamento. Nelle emazie che sopravvivono in processi rapidi di congelamento e scongelamento senza agenti protettivi, si riscontra ad es., talvolta, la sostituzione quasi completa del potassio intracellulare con sodio extracellulare.

In secondo luogo lo stress osmotico subito dalla membrana cellulare provoca un suo progressivo deterioramento in seguito al congelamento. Agenti stabilizzanti le macromolecole sembrano in grado di prevenire ciò che è probabilmente un processo di denaturazione dei costituenti della superficie cellulare, mantenendo così l'integrità della membrana e rendendo possibile superare il danno da congelamento.

Applicazioni pratiche del congelamento

Le possibilità di recupero dei tessuti congelati *in vivo* non sono facilmente definibili. Il congelamento sperimentale di estremità di animali ha dimostrato la possibilità di un sorprendente grado di recupero quando il congelamento sia di breve durata e quando sia mantenuta la circolazione dopo il decongelamento. Il congelamento accidentale delle estremità nell'uomo non è insolito (v. CONGELAMENTO) e la terapia diretta principalmente alla prevenzione di un'infezione e ad un rinvio dell'intervento chirurgico è di notevole efficacia.

Gli effetti letali del congelamento sono stati felicemente sfruttati nella nuova specialità della criochirurgia (v.) nella quale si usa il congelamento selettivo dei tessuti come mezzo della loro distruzione.

La conservazione degli alimenti non richiede il mantenimento della vitalità ma semplicemente la diminuzione delle velocità di azioni enzimatiche e batteriche. Le variazioni della permeabilità della membrana in seguito al congelamento hanno solo modesti effetti sul sapore delle carni, ma nel caso della frutta la perdita di turgidità è disastrosa, e rende necessaria l'aggiunta di uno sciroppo di zucchero come crioprotettivo.

La conservazione delle cellule viventi mediante congelamento deve ancora trovare una più vasta applicazione. La maggior parte dei tessuti che vengono conservati congelati in « banche » per uso clinico, come ad es, nervi, tendini, ossa, fasci e la dura madre, non sono vitali. In alcuni casi la pelle congelata può presentare un certo grado di vitalità dopo lo scongelamento. I trapianti lamellari di cornea non sono vitali in senso stretto e possono anche venir conservati in glicerolo liquido a temperatura ambiente o anche liofilizzati o prosciugati all'aria. I trapianti di cornea in penetrazione (*penetrating corneal grafts*) per sopravvivere hanno bisogno di endotelio vitale. Il congelamento di tali preparati con crioprotettivi di penetrazione è stato tentato con varia fortuna.

Mentre è stato possibile recuperare ca. il 90-95% di eritrociti umani intatti e funzionanti dopo un congelamento rapido in presenza di agenti protettivi extracellulari del tipo del lattoso o del PVP, gli studi sulle possibilità di recupero di altre cellule dopo congelamento rapido con agenti extracellulari sono di interesse più accademico che pratico data la bassa proporzione di sopravvissuti. Pertanto, quasi senza alcuna eccezione, la conservazione delle cellule per un successivo impiego viene ottenuta con un congelamento lento in presenza di un agente penetrante crioprotettivo.

Dal punto di vista pratico, uno degli ostacoli più importanti che si frappongono all'uso degli agenti penetranti crioprotettivi è la loro introduzione e la loro rimozione dalle cellule o dai tessuti. Nel caso delle cellule animali ci si può aspettare che uno stress ipertonico determinato da valori di concentrazione superiori di 5 volte a quello dell'isotonicità determini un certo danno della membrana.

La maggior parte delle cellule non sono in grado di sopportare uno stress ipotonico corrispondente a concentrazioni molto inferiori a 0,8 volte l'isotonicità. Benchè per definizione gli agenti crioprotettivi debbano penetrare nella cellula, pochi, se non nessuno, penetrano con velocità pari a quella dell'acqua. Pertanto, quando una cellula viene trasferita in un terreno contenente un agente crioprotettivo, vi sarà un periodo transitorio durante il quale l'agente si comporterà come se fosse non-penetrante. Ci sarà un movimento di acqua al di fuori della cellula in risposta all'aumento dell'osmolalità extracellulare, e la cellula si ridurrà di volume. Con il diffondersi dell'agente crioprotettivo attraverso la membrana e il raggiungimento di un equilibrio, la cellula riprenderà il suo volume originale. All'opposto, quando la cellula viene riportata in un terreno che non contiene l'agente crioprotettivo vi sarà un passeggero stress ipotonico. L'acqua penetrerà nella cellula prima che l'agente crioprotettivo ne esca, e se l'osmolalità esterna è molto inferiore alla metà dell'osmolalità totale interna, si può prevedere che sopravvenga la lisi della cellula. È probabile che molti dei fallimenti di conservazione di cellule non siano dovuti a un danno causato dal congelamento ma a una lisi cellulare che avviene durante il trasferimento delle cellule scongelate di nuovo ad un terreno isotonico normale.

Un procedimento che è stato usato con grande successo nel caso dei globuli rossi per permettere un allontanamento rapido ed efficace dell'agente crioprotettivo è quello di trasferire le cellule, in un primo momento, ad un terreno che abbia un'osmolalità totale di non meno della metà di quella delle cellule decongelate ma che contenga anche un soluto non penetrante a una concentrazione di 3-4 volte superiore a quella isotonica. Al momento del trasferimento in una tale soluzione, le cellule si rigonfieranno in modo transitorio a causa della riduzione dell'osmolalità totale. Ma quando l'agente crioprotettivo esce dalla cellula ed entra in equilibrio, l'alta concen-

Digitized by Google

trazione extracellulare del soluto non penetrante causerà una contrazione della cellula. Una cellula sospesa in una soluzione salina di concentrazione pari a 4 volte l'isotonicità può essere trasferita senza danno in una soluzione che sia 1/8 della sua osmolalità totale; in essa la cellula si rigonfierà giungendo a raddoppiare circa il suo volume. Così il trasferimento preliminare in una soluzione con un'elevata concentrazione salina rende possibile la riduzione della concentrazione dell'agente crioprotettivo in proporzione molto più alta di quanto sarebbe altrimenti possibile. È assolutamente indispensabile tener presente i rischi di carattere osmotico inerenti all'introduzione e all'allontanamento degli agenti crioprotettivi per poterne fare un felice uso nel metodo di conservazione per congelamento.

In parte perchè passa la membrana cellulare più rapidamente, il dimetilsulfossido (DMSO) ha rappresentato l'agente crioprotettivo comunemente usato per il metodo di conservazione mediante congelamento. Mentre il glicerolo è accettabile per l'uso clinico, sono sorti quesiti circa la tossicità del DMSO. D'altra parte, sembra che vi sia una variabilità piuttosto ampia della permeabilità delle diverse cellule al glicerolo, così che la sua efficacia non può venire predetta *a priori*.

Per il congelamento lento si consiglia comunemente una velocità di raffreddamento di 1 °C/min. Tuttavia questa metodica non va considerata un rituale magico e immodificabile. Essa infatti è stata stabilita empiricamente ed originariamente usata per la conservazione degli spermatozoi bovini, e ne è pertanto ingiustificata l'applicazione meccanica ad altri tipi di cellule. Si è visto che alcune cellule hanno un più alto grado di recupero a più basse velocità di congelamento, mentre per altre cellule l'esposizione prolungata agli agenti crioprotettivi che si usano nel caso di un congelamento molto lento sembra essere di detrimento. Sfortunatamente le velocità ottimali di congelamento devono essere determinate empiricamente per ogni situazione, ma il procedimento basato su quella di 1 °C/min rappresenta probabilmente un buon punto di partenza.

Mentre i globuli rossi tollerano alte concentrazioni di glicerolo, di dimetilsulfossido e di molti altri agenti crioprotettivi, ciò non avviene nel caso della maggior parte degli altri tipi di cellule. Sfortunatamente, sembra esservi una tossicità degli agenti crioprotettivi per la maggior parte delle cellule nucleate. Questa tossicità si osserva quasi sempre quando si raggiungono concentrazioni dell'ordine di 3 *M*. La natura della tossicità è sconosciuta. Per lo meno per quanto riguarda il glicerolo, non sembra che si tratti di una proprietà biochimica intrinseca, poichè si è visto che molti insetti elaborano glicerolo come mezzo di sopravvivenza nel gelo invernale. È stato di recente descritto un insetto dell'Alaska che elabora glicerolo ad una concentrazione corporea totale di quasi 2,5 *M* (22,5%) prima dell'inizio dell'inverno: alla temperatura invernale di — 40 °C, spesso registrata nell'interno dell'Alaska, il glicerolo raggiunge una concentrazione oltre 6 *M*.

Al momento attuale, le applicazioni del congelamento alla conservazione delle cellule sono molto limitate. I globuli rossi congelati sono di uso clinico. Anche le piastrine congelate hanno trovato un'applicazione clinica, benchè i metodi attuali diano solo ca. un 5% di recupero. La conservazione di cellule in coltura mediante congelamento ha un'efficacia variabile: alcuni ceppi danno un'alta percentuale di recupero, mentre altri permettono appena l'inizio di una nuova coltura dopo il decongelamento. Il recupero dei tessuti organizzati è anche meno positivo, cosa che probabilmente riflette in parte la difficoltà di ottenere una buona diffusione e un buon allontanamento degli agenti crioprotettivi nel profondo dei tessuti, e forse anche la necessità di una percentuale molto elevata di sopravvivenza cellulare per recuperare la funzione di un tessuto organizzato. I tentativi di conservazione di organi interi sono sempre falliti. Cuori e reni di animali sono stati perfusi con agenti crioprotettivi a concentrazioni di ca. 2 *M*, ma la perfusione a concentrazioni più elevate è di per sé distruttiva. Il congelamento a temperature di molto inferiori ai —10 °C, che determina una concentrazione prossima a 3 *M*, dà sempre un recupero scarso o nullo. Si è ancora molto lontani dal poter sfruttare a pieno il congelamento come mezzo di conservazione prolungata di cellule e tessuti viventi: ulteriori progressi richiedono studi approfonditi sui meccanismi del danno da congelamento e sulla sua prevenzione.

Bibliografia

Meryman H. T. ed., *Cryobiology*, 1966, Academie Press, London.
Meryman H. T. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1974, 3, 341.
Smith A. U., *Biological Effects of Freezing and Supercooling*, 1961, Williams & Wilkins, Baltimore.
Smith A. U. ed., *Current Trends in Cryobiology*, 1970, Plenum, New York.
Wolstenholme G. E. W., O' Connor M. eds., *The Frozen Cell*, 1970, Churchill, London.

HAROLD T. MERYMAN

CRIOCHIRURGIA

F. *cryochirurgie*. - I. *cryosurgery*. - T. *Kryochirurgie*. - S. *criocirugia*.

Il freddo è stato utilizzato in medicina da tempo immemorabile allo scopo di alleviare i disturbi secondari all'infiammazione e ai traumi; in questo capitolo però noi ci occuperemo più specificatamente dell'impiego in chirurgia di temperature corrispondenti, o inferiori, al punto di congelamento, considerato in genere come il livello « criogenico » nel campo medico e biologico.

La criochirurgia può essere intesa in tre modi diversi:

a) come utilizzazione del freddo come mezzo fisico per la manipolazione chirurgica dei tessuti;

b) come inibizione neurologica e distruzione tessutale;

c) come trattamento specifico delle neoplasie.

La prima segnalazione dell'uso del freddo in chirurgia si riscontra in una comunicazione di James Arnot, intitolata « Trattamento del cancro mediante l'uso controllato di temperature anestetiche » e pubblicata nel 1851 da Churchill di Londra. Temple Fay a Philadelphia nel 1938 e successivamente nel 1944 impiegò temperature estremamente basse per inibire e distruggere cellule maligne; il metodo da lui applicato può essere considerato come il fondamento della c. Fay e coll. conclusero tuttavia che l'uso dell'ipotermia generalizzata diretta all'inibizione della proliferazione neoplastica era risultato troppo rischioso per poter essere impiegata su soggetti umani (Fay e Henny, 1938; Fay, 1944).

Nel 1959 Rowbotham, Haigh e Leslie descrissero l'impiego circoscritto del freddo in tre tumori maligni cerebrali mediante una cannula congelante in cui circolava alcol al 90% fatto passare attraverso una miscela refrigerante di biossido di carbonio solido in acetone. Con questa tecnica fu possibile congelare e successivamente rimuovere una grossa massa di tessuto tumorale. Tuttavia cannule di dimensioni sufficientemente piccole da poter consentire interventi di neurocriochirurgia furono costruite solo nel 1961 quando Cooper e Lee realizzarono uno strumento in cui veniva fatto circolare azoto liquido (v. GAS LIQUEFATTI) attraverso una sonda metallica tutta isolata termicamente, fatta eccezione della punta.

Successivamente, con la collaborazione di Cooper (1962, 1963; Cooper *et al.*, 1962), la Linde Corporation progettò uno strumento simile con controllo automatico della temperatura. Sono state costruite cannule di dimensioni fino

Digitized by Google

a 9,5 mm; ma la cannula originale progettata per l'impiego in neurocriochirurgia presentava un diametro di 2,6 mm. La sonda consiste di un tubo interno attraverso cui passa azoto liquido e di uno esterno attraverso cui l'azoto gassoso può liberarsi nell'atmosfera.

Tutta la cannula, fatta eccezione per i 2 mm distali, è isolata termicamente con vuoto, cosicché la zona congelante risulta circoscritta. La temperatura della punta della cannula viene rilevata mediante una termocoppia di rame-costantana regolata, all'interno della punta, da un sistema di controllo automatico del flusso e registrata su un grafico. L'azoto liquido contenuto in un serbatoio isolato termicamente con vuoto viene fatto circolare ad una pressione di ca. 1,5 atm. Un tubo di deflusso isolato termicamente, che unisce il serbatoio alla cannula, viene prerefrigerato in modo che alla punta arrivi solo azoto in fase liquida. Non appena la temperatura della punta della cannula si riduce, per il flusso dell'azoto liquido, viene sottratto ai tessuti circostanti calore: l'azoto passa alla fase gassosa e fuoriesce dal cilindro più esterno della cannula stessa. La termocoppia all'apice della sonda controlla e mantiene la temperatura al livello prestabilito sul quadro di comando dello strumento. L'entità dell'effetto finale dipende da tre fattori, e cioè: dalle dimensioni della punta della cannula, dalla sua temperatura e dal tempo di applicazione del raffreddamento.

La sonda neurochirurgica con una punta di 2 mm è in grado di produrre una lesione sferica; altre sonde di varie forme e dimensioni sono state progettate per usi particolari in altre branche della chirurgia, come vedremo.

L'interesse principale di Cooper era diretto verso il trattamento chirurgico del morbo di Parkinson e di disturbi simili della motilità in associazione all'apparecchio stereotassico per localizzare esattamente il punto su cui intervenire. Infatti, per quanto riguarda questo tipo di interventi, mentre il problema della localizzazione della lesione da provocare era stato in una notevole misura superato, la principale controversia riguardava il metodo migliore per realizzare la lesione stessa. Un intervento ideale deve provocare lesioni di dimensioni e forma prevedibili e consistenti e, se possibile, entro certi limiti reversibili, almeno in fase iniziale. Infatti nel paziente cosciente si può, osservando le sue reazioni, valutare anche fisiologicamente la sede della lesione già localizzata radiologicamente e anatomicamente. Furono queste considerazioni che spinsero Cooper a realizzare la sonda criogenica da impiegare nella chirurgia stereotassica. Gli effetti del congelamento sul tessuto nervoso sono stati descritti da Denny-Brown *et al.* (1945) e da Douglas e Malcolm (1955).

Il freddo intenso come mezzo per realizzare lesioni reversibili o permanenti ha suscitato sempre molto interesse in ricerche cliniche e sperimentali; tecniche fondate su di esso furono approntate da Dondey *et al.* (1960), da Mark *et al.* (1961) e da Cooper e Lee (1961). Quindi,

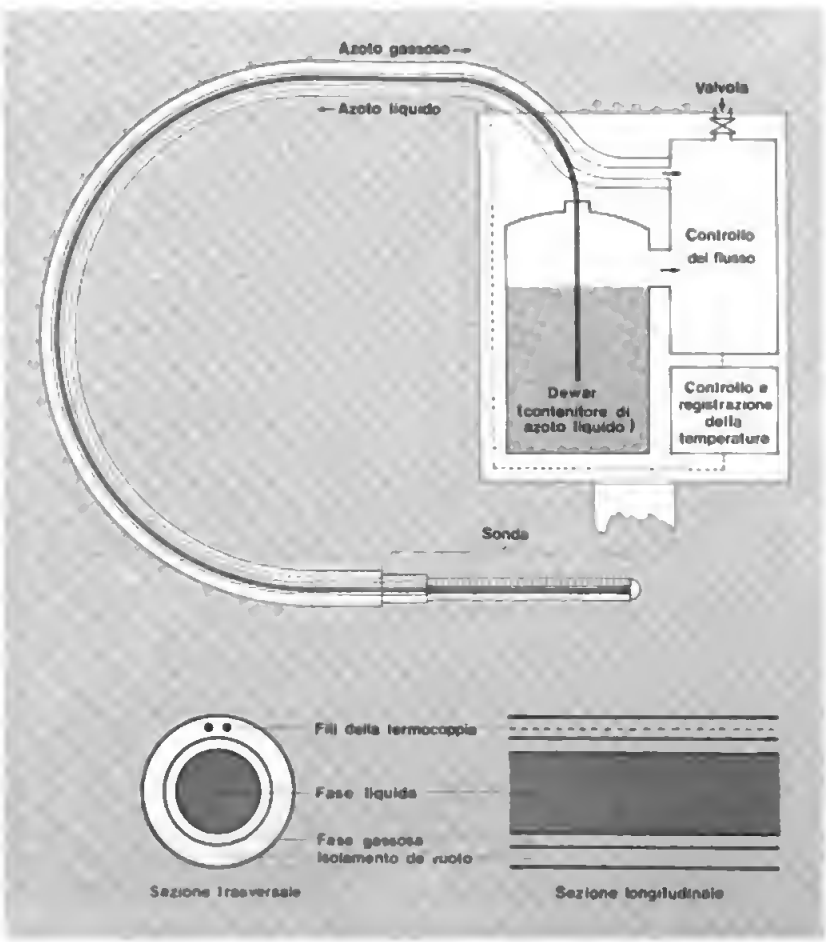


Fig. 1. *A sinistra*: rappresentazione schematica di un equipaggiamento per c. *Sotto*: una sonda per c.

Digitized by Google

prima che venisse realizzato uno strumento pratico utilizzabile nella chirurgia stereotassica umana, si erano già avute molte informazioni preliminari sull'argomento.

Pur possedendo la c. alcuni requisiti ideali, si ebbero inizialmente segnalazioni contrastanti riguardo la variabilità e la natura emorragica di tali interventi praticati sperimentalmente su cervelli animali (Coe e Ommaya, 1964; Cooper, Gioino e Terry, 1965; Kandel, 1965; Mark *et al.*, 1965). Queste discordanze sono però da attribuire unicamente alla diversità delle tecniche sperimentali, poiché in numerosi centri di ricerca è stato possibile dimostrare ampiamente la sicurezza delle lesioni criochirurgiche; per questo motivo i criteri d'indicazione all'intervento si sono venuti gradualmente estendendo fino a comprendere pazienti in precedenza esclusi per motivi di età o per estensione della malattia. Il solo apparente svantaggio della c. nella sua applicazione alla chirurgia stereotassica è il grosso diametro della sonda: almeno due volte quello di un elettrodo di medie dimensioni e, probabilmente, anche il costo dell'apparecchiatura. Giudicando da materiale sia animale che autoptico, il tipo della lesione producibile risulta soddisfacente. In lavori sperimentali e clinici si è riscontrato infine, in due situazioni, un utile grado di reversibilità della lesione. Al momento dell'impatto con la sonda, o mediante raffreddamento preliminare a —10 °C della zona bersaglio, è possibile valutare l'azione sul tremore e sulle strutture circostanti. Infine, fatto ancora più vantaggioso, la zona di alterazione funzionale che circonda la sfera di tessuto congelato è profonda appena 2 o 3 mm.

Di conseguenza, se il paziente è sveglio, è possibile rivelare la compromissione di strutture circostanti prima che si producano effetti permanenti. È necessario, quindi, avere anche la collaborazione del malato mentre si valuta e si produce la lesione. Se s'impiega l'anestesia generale, a meno che la parte chirurgica e quella radiologica dell'intervento non vengano realizzate in sedute diverse, è necessario somministrare per la prima parte dell'atto operatorio anestetici speciali in modo da non perdere successivamente i segni fisici e la cooperazione del paziente. A parte il caso di bambini, è più corretto quindi praticare l'intervento in anestesia locale.

È possibile, inoltre, trattare *quadri dolorosi* invincibili producendo lesioni talamiche in corrispondenza delle vie sensitive. In questo caso le lesioni debbono essere di dimensioni maggiori di quelle provocate nel trattamento del morbo di Parkinson e vanno spesso praticate bilateralmente, talvolta direttamente in un'unica seduta. Ciò è reso possibile dal fatto che questi interventi vengono condotti su pazienti senza alterazioni patologiche cerebrali, a differenza dei parkinsoniani. La dimensione della lesione, che va centrata nella porzione posteroventrale e mediale del talamo, è approssimativamente 3 volte quella che si effettua in caso di morbo di Parkinson.

Questi grossi interventi, inoltre, sono stati seguiti solo da scarsissimi disturbi della coscienza nel periodo postoperatorio. È interessante discutere perché queste stesse lesioni, quando realizzate col freddo, presentino un decorso più benigno a paragone dei disturbi della coscienza che conseguono le stesse lesioni cerebrali praticate col termocauterio. Studi sperimentali su animali ed esami autoptici su esseri umani hanno dimostrato che le lesioni criogeniche si accompagnano ad un minore edema circostante e probabilmente a minori alterazioni del circolo ematico nei tessuti adiacenti. Risulta, quindi, che le lesioni criogeniche, sia di grosse dimensioni in cervelli normali che di dimensioni modeste in cervelli senili, sono meglio tollerate rispetto a quelle praticate con il termocauterio.

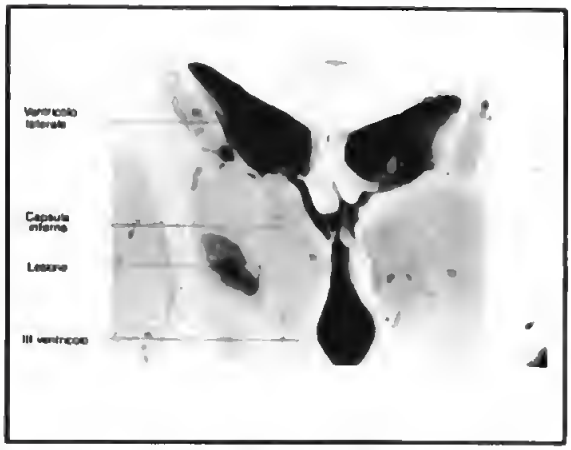


Fig. 2. Lesioni criogeniche nel nucleo ventrolaterale del talamo destro (sezione coronale del cervello). Notare i confini netti della lesione e il suo stretto rapporto con la capsula interna che porta le fibre motrici cortico-spinali.

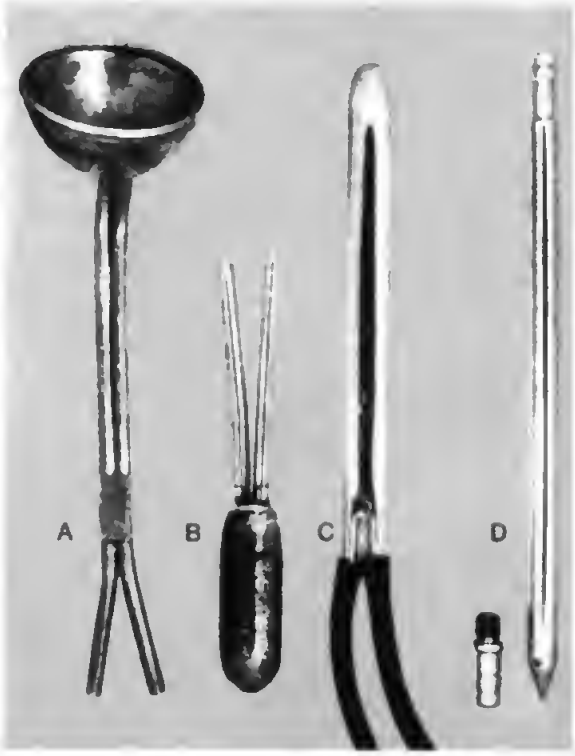


Fig. 3. Strumenti cavi studiati per l'applicazione sull'area tumorale. Soluzioni a temperatura regolabile circolano nella cavità dello strumento modificando in tal modo la temperatura della parte adiacente alla sua superficie. *A*) Coppa vaginale per l'applicazione sulla cervice. *B*) Sonda vaginale per l'inserzione nella cavità di erosione prodotta dal tumore. *C*) Lama cava che si applica al di sotto delle lesioni superficiali, ad es. nella mammella, o per impianto profondo, in lesioni dei tessuti molli sottocerebrali. *D*) Punta cava per l'introduzione nelle masse tumorali profonde che coinvolgono le ossa lunghe e in altre superfici accessibili dove lo strumento può essere inserito attraverso la massa tumorale.

Digitized by Google

Il freddo viene impiegato sempre più di frequente in altre branche della chirurgia. Il modo più semplice con cui viene ad es. utilizzato in *dermatologia*, in caso di verruca o di altri tumori cutanei, consiste nell'applicare sulla cute uno *stick* solido di biossido di carbonio o uno strumento metallico raffreddato per immersione in azoto liquido o in qualche altra sostanza congelante.

Gli strumenti utilizzati oggi in c. sono fondati su uno di questi tre principi fisici:

1) evaporazione o cambio di fase;
2) espansione adiabatica di un gas compresso;
3) effetto termoelettrico.

Uno strumento conveniente e portatile, che è stato usato in dermatologia e oculistica, era costituito da una sonda in cui si faceva evaporare un liquido volatile. Esso possedeva, ovviamente, limitate capacità congelanti e in assenza del sistema di decongelamento non poteva essere estratto rapidamente dai tessuti.

D'altro canto, gli strumenti più potenti in nostro possesso sono quelli che producono freddo lasciando evaporare un liquido a basso punto di ebollizione, in genere azoto liquido. Lo strumento fabbricato dalla Linde Corporation, già descritto abbastanza dettagliatamente, sebbene presenti alcuni inconvenienti possiede il vantaggio di utilizzare azoto liquido, sostanza probabilmente indispensabile quando si richieda la distruzione chirurgica di grosse masse di tessuti. Le indicazioni per cui lo strumento è stato costruito comprendono infatti quasi tutti i problemi più difficili incontrati in c. A causa delle dimensioni dell'apparecchiatura stereotassica e data la posizione delle zone bersaglio nel cervello, lo strumento deve essere lungo almeno 20 cm e possedere un diametro non superiore a 3 mm. È stato inoltre necessario isolarlo termicamente in modo efficiente per tutta la sua lunghezza; esso deve risultare capace di produrre anche lesioni del diametro di 1 cm. Lo strumento però non necessita di un sistema di riscaldamento, perché questo viene in genere realizzato a sufficienza dal sangue circolante nell'encefalo. L'azoto liquido è infine capace di abbracciare un intero arco termico e di congelare ossa e grosse masse di tessuto prostatico, come vedremo in seguito.

Talvolta con lo stesso strumento viene impiegato l'idrocarburo alogenato « Freon », che però non è in grado di produrre temperature molto basse.

Un apparecchio che utilizza questo composto, progettato dalla Frigitronics Company, con l'aggiunta di una pompa da vuoto è in grado di raggiungere temperature al di sotto di —70 °C. Questi valori sono ottenibili anche con strumenti che utilizzano l'effetto Joule-Thomson, sufficienti per interventi in campo oculistico e otorinolaringoiatrico, come quello progettato dalla Spembly Technical Products per la Keeler Cryo-Units, che utilizza l'ossido nitroso risultato più conveniente del biossido di carbonio. Il gas viene veicolato alla sonda, progettata per interventi di neurochirurgia, attraverso un tubo più esterno; esaurita la sua funzione fuoriesce dal tubo più interno. In tal modo, temporaneamente, si ha in ogni caso l'isolamento termico poiché il tubo più esterno è alla temperatura del gas di arrivo, cioè la temperatura ambiente. Ovviamente insorgono difficoltà se nell'ossido nitroso gassoso è presente umidità; inizialmente vi sono stati inconvenienti imprevisti per l'azione del gas su determinati tubi di gomma.

Il terzo tipo di strumenti utilizza il principio termoelettrico basato sull'effetto Peltier cioè rimozione del calore mediante un flusso d'acqua o qualche altro refrigerante dal lato caldo di un modulo termoelettrico. Sono stati realizzati solo pochi strumenti di questo tipo; uno di essi viene utilizzato per l'estrazione di cataratta e per la correzione del distacco di retina. Esso però è risultato inadeguato per il trattamento chirurgico di malattie neoplastiche né è praticamente impiegabile in quegli interventi neurochirurgici che richiedano una sonda lunga ma di diametro minimo.

L'*oculistica* fu la prima branca specialistica che utilizzò il freddo. Bietti nel 1933 e Deutschmann nel 1935 ricorsero all'uso di biossido di carbonio solido per provocare aderenze tra retina e coroide e per suturare lacerazioni retiniche. Nel 1961 Krwawicz per primo praticò l'estrazione di cataratta mediante una sonda metallica congelata in una mistura di alcol e di biossido di carbonio solido. Dopo aver atteso il raffreddamento la sonda veniva asciugata e applicata sulla superficie anteriore della cataratta umidificata. Ottenuta un'adesione stabile tra questa e la sonda, lo strumento veniva estratto poi dall'occhio con la cataratta attaccata alla punta. Col migliorare delle apparecchiature criochirurgiche queste sono state utilizzate, oltre che per l'estrazione di cataratta, anche per le suture retiniche e per il trattamento del glaucoma. Le difficoltà tecniche in alcune forme di cataratta sono notevoli per il rischio che si corre di danneggiare la capsula del cristallino e quindi di farne fuoruscire la sostanza. Solidificando però il cristallino e la sua capsula, è possibile praticare la crioestrazione riducendo notevolmente questo inconveniente. Bellows nel 1965 affermò che la c. era ormai « il metodo di scelta » nel trattamento di queste cataratte anomale come pure nelle estrazioni di routine, e riportò una casistica di 165 crioestrazioni senza nessuna rottura del cristallino.

La crioestrazione del cristallino è l'esempio più chiaro dell'uso del freddo come mezzo fisico per la manipolazione chirurgica dei tessuti.

La c. è risultata una tecnica preziosa per l'oculistica; in questa branca chirurgica infatti va impiegato uno strumento che possegga la maggior parte se non tutte le caratteristiche che seguono: piccole dimensioni, leggerezza, basso costo, capacità di raggiungere temperature tra — 40 e — 60 °C, e poca, anche se accurata, manutenzione.

Poiché sono in genere necessarie ripetute applicazioni, lo strumento deve poter essere rapidamente raffreddato e riscaldato mediante una piccola serpentina calorifica alla punta. Nella sola Gran Bretagna esistono più di 200 dipartimenti oculistici che impiegano tecniche criochirurgiche e senza dubbio il numero è destinato a crescere. In tutto il mondo perciò la richiesta di questi strumenti dovrebbe essere molto elevata. Questo fenomeno, tenuto conto della limitata oscillazione termica richiesta nella pratica oculistica, suggerisce che anche il costo dell'apparecchiatura sarà influenzato in modo determinante (v. anche: CRIOTERAPIA, *crioterapia oculare*).

In *otorinolaringoiatria* la sonda criochirurgica è stata impiegata per interventi distruttivi o di manipolazione nelle seguenti circostanze:

a) per la tonsillectomia;
b) per il trattamento di lesioni vascolari difficili del nasofaringe;
c) per il trattamento di tumori del nasofaringe, della laringe e della bocca mediante crionecrosi.

È possibile con sonde di grosso diametro conglutinare grosse masse di tessuto tumorale vascolare in un'unica formazione solida, che viene poi escissa dopo che in precedenza è stata riscaldata ed estratta la sonda. Questa manovra può essere ripetuta più volte con un grado di emostasi, che sebbene richieda ancora numerosissime trasfusioni, rende possibile un intervento spesso non realizzabile con i comuni mezzi chirurgici. È interessante rilevare che non si hanno segnalazioni di lesioni dell'arteria

Digitized by Google

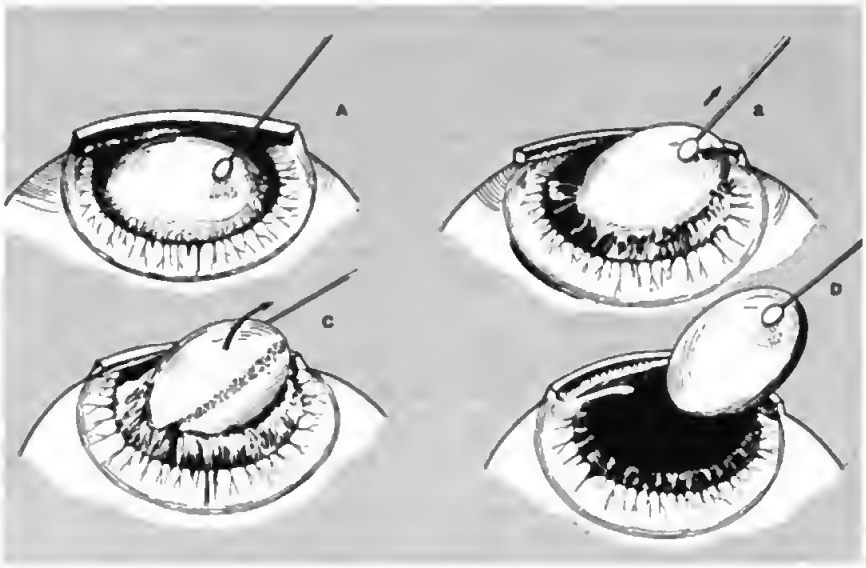


Fig. 4. Meccanismo di crioestrazione del cristallino. *A*) Applicazione del crioestrattore. *B*) Torsione delle zonule superiori. *C*) Torsione delle zonule laterali. *D*) Completamento della separazione. (*Riprodotta su permesso del dr. J. G. Bellows*).

carotide interna, che in profondità è in stretto rapporto con la tonsilla, nel corso di estrazioni criogeniche. Le pareti muscolari delle grosse arterie sono eccezionalmente resistenti al freddo e, pur potendo solidificarsi, non si associano a coagulazione ematica. Inoltre, durante il decongelamento, il sangue, che in precedenza era stato congelato nella grossa arteria, con la restaurazione del circolo arterioso normale va incontro a lisi. Per contrasto, capillari, piccole arteriole e venule quando siano sottoposti a freddo estremo vanno incontro a necrosi unitamente al tessuto circostante.

Nel 1966 gli otoiatri House e Cutt hanno pubblicato la loro esperienza nel trattamento della vertigine, in particolare della malattia di Mènière. Quando si opera su un labirinto normale è necessario, per quanto possibile, non ledere due strutture e cioè l'organo dell'udito e il nervo facciale. Cutt riferì che l'impiego del freddo sui canali semicircolari gli aveva consentito di conseguire risultati migliori dei precedenti sia per quanto riguardava la vertigine che la protezione dell'udito. House affermò infine che uno dei vantaggi della procedura criochirurgica era che le lesioni del nervo facciale risultavano immediata-

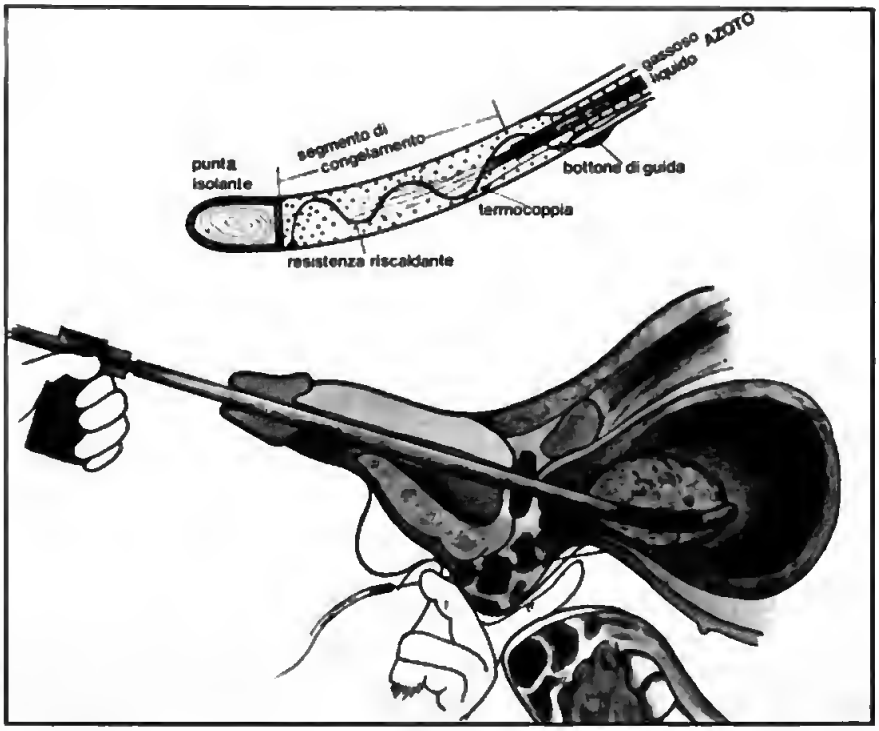


Fig. 5. *In alto*: disegno schematico della punta di una sonda criogenica prostatica. *In basso*: introduzione della sonda con la palpazione rettale e introduzione della termocoppia nella parete rettale.

Digitized by Google

mente visibili e quindi istantaneamente bloccabili con l'innalzamento della temperatura della sonda. Tali manovre chirurgiche all'interno della rocca petrosa richiedono strumenti molto piccoli, progettati apposta per questi interventi.

In *urologia* sono state praticate con successo asportazioni di tessuto prostatico mediante necrosi criochirurgica transuretrale. Nel 1966 Soanes, Gonder e Shulman segnalarono i vantaggi di questa tecnica e tra essi lo scarso sanguinamento, la modesta anestesia richiesta per l'intervento e la possibilità di realizzare trattamenti palliativi efficaci in caso di tumore. Il tessuto prostatico può però continuare a distaccarsi e a fuoruscire dall'uretra per qualche giorno dopo l'intervento con possibilità di ostruzione delle vie urinarie: è questo uno degli svantaggi di questo metodo. È dubbio infatti se questa tecnica possegga qualche vantaggio sui comuni metodi di prostatectomia transuretrale, sebbene possa essere indicata in pazienti non in grado di sopportare interventi chirurgici e nel trattamento di neoplasie prostatiche e vescicali. La prostata ipertrofica per il suo volume notevole richiede una grossa sonda ad azoto liquido dotata di una serpentina riscaldante onde consentirne la rapida estrazione. Un ulteriore progresso della tecnica in questo campo potrebbe essere costituito dalla produzione di sonde flessibili capaci di passare attraverso il cistoscopio operatorio e quindi utili per il trattamento di neoplasie vescicali come pure di processi tumorali dell'intestino. Come nel caso di c. di tumori vaginali, la mucosa rettale va protetta onde impedirne la necrosi. Ciò è ottenibile, almeno in parte, inserendo delle termocoppie di registrazione al di sotto della mucosa, oppure, nel caso della prostata, mobilizzando la mucosa stessa col dito che palpa sul tessuto prostatico duro congelato. La comparsa di aderenze impone l'arresto immediato del raffreddamento.

In *ginecologia* Cahan (1964) ha trattato carcinomi precoci e localizzati nella cervice uterina inizialmente con crionecrosi, cui poi ha fatto seguire, dopo 6 settimane, l'isterectomia. L'esame istologico del tessuto ha rivelato la distruzione completa delle cellule neoplastiche.

Bibliografia

Arnott J., *On the Treatment of Cancer by the Regulated Application of an Anaesthetic Temperature*, 1851, Churchill, London.
Bellows J. G., *Arch. Ophthal.*, 1965, **73**, 476.
Bietti G. B., *Boll. Oculist.*, 1933, **12**, 1427.
Cahan W. G., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **88**, 410.
Coe J., Ommaya A. K., *J. Neurosurg.*, 1964, **21**, 433.
Cooper I. S., *J. A. M. A.*, 1962, **181**, 600.
Cooper I. S., *New Eng. J. Med.*, 1963, **268**, 743.
Cooper I. S., Gioino G., Terry R., *Confin. Neurol.*, 1965, **26**, 161.
Cooper I. S., Grissman F., Johnston R., *St. Barnabas Hosp. Med. Bull.*, 1962, **1**, 11.
Cooper I. S., Lee A. St. J., *J. Amer. Geriat. Soc.*, 1961, **9**, 714.
Cutt R. A., *J. A. M. A.*, 1966, **197**, n° 9, 36.
Denny-Brown D., Adams R. D. *et al.*, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1945, **4**, 305.
Deutschmann R., *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1935, **94**, 349.
Dondey M., Rey L., Le Beau J., *Rev. Neurol.* (*Paris*), 1960, **103**, 220.
Douglas W. W., Malcolm J. L., *J. Physiol.* (*London*), 1955, **130**, 53.
Fay T., *Refrigeration Therapy*, in Glasser O. ed., *Medical Physics*, 1944, Year Book, Chicago, p. 1224.
Fay T., Henny G. C., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1938, **66**, 512.
House W. F., *Arch. Otolaryng.*, 1966, **84**, 616.
Kandel E. I., *Parkinsonism and Its Surgical Treatment*, 1965, Acad. Med. URSS, Moscow.
Krwawicz T., *Brit. J. Ophthal.*, 1961, **45**, 279.
Mark V. H., Chato J. C. *et al.*, *Science* (*New York*), 1961, **134**, 1520.
Mark V. H., Chiba T. *et al.*, *Confin. Neurol.*, 1965, **26**, 178.
Rowbotham G. F., Haigh A. L., Leslie W. G., *Lancet*, 1959, **1**, 12.
Soanes W. A., Gonder M. J., Shulman S., *J. Urol.*, 1966, **96**, 508.

JOHN HANKINSON

CRIOGENINE

F. *cryogénines*. - I. *cryogenines*. - T. *Kryogenine*. - S. *criogeninas*.

Sono indicati col nome di criogenine alcuni derivati della semicarbazide dotati di proprietà antipiretiche. Composti come la *m*-tolil-semicarbazide, la *m*-benzamido-semicarbazide e la fenil-semicarbazide, o c. propriamente detta, hanno trovato impiego negli stati febbrili. Essi sono oggi abbandonati perchè forniti di effetti tossici.

LEONARDO DONATELLI

CRIOGLOBULINE: V. CRIOGLOBULINEMIE.

CRIOGLOBULINEMIE

F. *cryoglobulinémies*. - I. *cryoglobulinemias*. - T. *Kryoglobulinämien*. - S. *crioglobulinemias*.

Definizione

Per crioglobulinemia s'intende la presenza nel siero di proteine o aggregati di proteine che precipitano *reversibilmente* con il freddo. Scoperte nel 1933 da Wintrobe e Buell in un caso di mieloma multiplo, il loro nome fu coniato nel 1947 da Lerner e Watson per descrivere una proteina presente in un paziente con glomerulonefrite, urticaria e porpora. Da allora la presenza di crioproteine è stata dimostrata in un largo numero di malattie sia neoplastiche che infiammatorie e infettive.

Caratteristiche della crioprecipitabilità

Fondamentalmente le crioproteine possono dividersi in due tipi principali: quelle di tipo *monoclonale*, costituite esclusivamente da una singola proteina, e quelle di tipo *misto*, composte cioè di più proteine, che, incapaci di precipitare a freddo se isolate, acquistano tale proprietà solo dopo l'avvenuta interazione tra loro.

Questi due tipi presentano alcune caratteristiche comuni e altre distintive. Entrambi richiedono, per precipitare, una concentrazione salina ottimale il più possibile vicina alle condizioni fisiologiche (0,15 *M* NaCl) e un pH tra 5,5 e 7 (al di sotto di 5 e al disopra di 8 la precipitazione diminuisce di molto o non avviene). Per il resto i due tipi sono molto differenti tra loro.

Le *crioglobuline monoclonali* sono composte per la maggior parte di IgG e in misura progressivamente minore di IgM, catene leggere (proteine di Bence Jones) e IgA. Sono frequentemente presenti in grandi quantità (fino a 8-10 g per 100 ml di siero), precipitano prontamente a freddo e tale proprietà non viene alterata né da riscaldamento a 56 °C per 30 min né da ripetuti riscaldamenti e raffreddamenti. Solo raramente tali proteine possiedono attività antigammaglobuline e non hanno di solito proprietà anticomplementare *in vitro*.

Poco studiata e chiara è la base molecolare della solubilità temperatura-dipendente di queste proteine. In alcuni casi il trattamento con agenti come l'urea, la iodoacetamide, con composti sulfidrilici (come il 2-mercaptoetanolo e la penicillina) ed alcune amine basiche (come la lisina, l'ornitina, la cisteina, il solfato di streptomicina) inibisce la crioprecipitazione e questo suggerisce indirettamente che in tale proprietà sono implicate particolari condizioni di carica elettrica, conformazione e stato di idratazione della molecola.

Lo studio della composizione aminoacidica di tali sostanze avrebbe messo in evidenza in alcuni casi un eccesso, rispetto alle normali immunoglobuline, di gruppi idrofobi. È probabile che solo da studi non ancora effettuati sulle sequenze aminoacidiche e sulla struttura tridimensionale

Digitized by Google

di queste molecole possa venire la soluzione di questo problema.

Le *crioglobuline di tipo misto* (che rappresentano l'80% e più di tutte le crioglobuline) sono generalmente presenti in piccola quantità, richiedono maggior tempo a 4 °C per precipitare (da 24 h fino ad 1 settimana e oltre), possiedono generalmente proprietà anticomplementari e, a differenza di quelle monoclonali, ripetuti raffreddamenti e riscaldamenti e incubazione a 56 °C per 30 min diminuiscono o aboliscono la crioprecipitabilità.

Generalmente sono composte da IgM (molto più raramente da IgA e IgG) con attività antigammaglobulinica, e da IgG. A questi due componenti principali si associano talora componenti del complemento (Clq, βlc, βle), α2-macroglobuline, anticorpi antinucleo e anti-DNA. L'ipotesi più generalmente accettata dai vari AA. è che esse siano complessi antigene-anticorpo circolanti.

Metodi di studio

Per isolare le crioproteine si deve effettuare il prelievo di sangue senza anticoagulanti a temperatura il più possibile vicina a quella del paziente, impiegando una siringa riscaldata. Il sangue va messo in provetta sterile e trasportato immediatamente in termostato a 37 °C per farlo sierare. Il siero va separato a caldo, posto in provetta lunga e stretta, dopo aggiunta di un antisettico, e tenuta a 4 °C per 2-7 giorni. Il precipitato viene lavato a freddo per almeno 3 volte con soluzione fisiologica o soluzione fisiologica tamponata (pH 6-7) e quindi si mette ad incubare a 37 °C per 30 min-1 h. Tutto ciò che non viene in soluzione si scarta e il supernatante, contenente le crioproteine, è pronto per le ulteriori analisi.

Per la determinazione delle componenti principali delle crioproteine è sufficiente generalmente l'immunodiffusione secondo Ouchterlonj contro sieri specifici (anti-IgG, IgM, IgA, frazioni del complemento, α2-macroglobuline, etc.) e l'immunoelettroforesi contro un antisiero umano totale.

Tracce minime di composti eventualmente presenti si possono evidenziare ricorrendo all'immunizzazione in animali da esperimento e successiva analisi degli anticorpi che da essa si sviluppano. Metodi più sofisticati di analisi includono l'ultracentrifugazione analitica e in gradienti di saccarosio a pH neutro e acido, cromatografia su colonna (ad es. Sephadex G-200, Biogel, etc.), la determinazione biochimica dei composti (aminoacidi, DNA, polisaccaridi, etc.); per accertare eventuali proprietà anticorpali delle immunoglobuline presenti nelle crioproteine si ricorre a test specifici (fissazione al lattice per il fattore reumatoide, immunofluorescenza per gli anticorpi antinucleo, etc.).

Manifestazioni cliniche

1. *Crioglabulinemie monoclonali.* – Rappresentano ca. il 20% di tutte le c. e sono associate a malattie sistemiche dell'apparato eritropoietico, in particolare al mieloma multiplo, alla macroglobulinemia di Waldeström, alle leucemie linfatiche, al linfosarcoma, al morbo di Hodgkin e alle reticolosi.

Solo in 1/3 ca. dei casi danno luogo a manifestazioni cliniche e queste sono in stretto rapporto con tre fattori fondamentali: 1) un punto di precipitazione il più possibile vicino alla temperatura fisiologica (sono state descritte crioglobuline che precipitavano a 36 °C); 2) la quantità di crioglobuline presenti nel siero; 3) le condizioni climatiche dell'ambiente.

Le manifestazioni più tipiche sono rappresentate da cianosi, parestesie, porpora, ulcerazioni complicate talora da necrosi o gangrene localizzate prevalentemente nelle aree più esposte. Comune è il fenomeno di Raynaud e frequenti gli episodi di urticaria da freddo. Più raramente si possono verificare manifestazioni tromboemboliche nei vasi situati più profondamente nell'organismo; sono stati descritti disturbi visivi per occlusione vasale e lesioni trombotiche delle arterie polmonari, mesenteriche e renali.

Dal punto di vista generale si possono riscontrare febbre con brivido, dispnea, epistassi, emottisi e manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico, come diarrea e melena.

Gli esami di laboratorio mostrano generalmente una VES molto elevata (anche in rapporto alla malattia originaria) e talora anemia e pancitopenia; è tuttavia da tenere presente che l'anemia può essere soltanto relativa, dovuta al marcato aumento del volume plasmatico in pazienti con concentrazione elevata di crioglobuline. All'immunoelettroforesi del siero si può evidenziare una stretta banda (o componente M), ridotta o assente qualora il siero sia stato privato delle crioglobuline. Dal punto di vista patogenetico, mentre alcune di queste lesioni possono essere legate a precipitazione intravasale, altre sono probabilmente dovute all'iperviscosità del sangue contenente crioglobuline o ad ancora oscuri effetti sull'emostasi.

2. *Crioglobuline di tipo misto.* – Rappresentano l'80% o più di tutte le c. e sono state riscontrate in associazione con malattie del connettivo (come il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la poliarterite nodosa, la sindrome di Sjögren, le tiroiditi, i tumori linfoepiteliali della ghiandola parotide, la glomerulonefrite acuta post-streptococcica), con infezioni croniche (endocardite batterica subacuta, lebbra, sifilide, kala-azar, toxoplasmosi), con malattie croniche del fegato, con malattie cutanee come la porfiria cutanea tarda, il penfigo e l'eritrodermia, e con una varietà di altre condizioni come l'infarto del miocardio, la colite ulcerosa, la sarcoidosi, la malattia da virus citomegalico e infine con una sindrome ad etiopatogenesi oscura caratterizzata da porpora, astenia, artralgie e nefrite. Infine crioglobuline sono state ritrovate nel liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide.

Nella maggior parte di queste malattie la presenza di crioglobuline è un reperto per lo più di laboratorio, difficilmente correlabile con sintomi clinici. Tuttavia tale presenza sembra svolgere un ruolo patogenetico nel lupus eritematoso sistemico, nella glomerulonefrite acuta e nella sindrome caratterizzata da artralgia, porpora, astenia e nefrite.

Nel lupus eritematoso le crioproteine sono composte da IgM con attività di fattore reumatoide, IgM e componenti del complemento (Clq, βlc, βle) e α2-macroglobuline. Esse sarebbero particolarmente in rapporto con le lesioni renali e con il basso livello del complemento sierico; è stata anche suggerita una possibile associazione con il fenomeno di Raynaud osservato sporadicamente in questi pazienti.

3. *Sindrome di artralgia, porpora, astenia (detta anche crioglobulinemia essenziale).* – Dal punto di vista clinico è caratterizzata dalla presenza di artralgie diffuse, manifestazioni purpuriche cutanee e da una grave nefropatia con ematuria, proteinuria, edema e infine uremia, che può essere rapidamente mortale. In alcuni casi vi sono epatosplenomegalia, arterite, endocardite e, più raramente, sindrome di Sjögren e tiroidite. Nel siero sono presenti un'ipergammaglobulinemia generalmente marcata, un alto titolo di fattore reumatoide, c. e talora anticorpi antinucleo; il livello sierico del complemento è generalmente molto basso. In questi pazienti le crioproteine sono presenti in quantità relativamente cospicua e sono formate da IgM con attività di fattore reumatoide, IgG, frazioni del complemento e, forse, da materiale DNA-simile e anticorpi anti-DNA. Attualmente si ritiene che tali crioglobuline, circolando *in vivo* come immunocomplessi solubili, siano responsabili delle lesioni sopra descritte.

Infine crioproteine sono state recentemente evidenziate

Digitized by Google

nelle glomerulonefriti acute post-streptococciche. Tali crioproteine sono formate da IgG e da una componente del complemento, βIc. Depositi di IgG e βIc sono stati evidenziati con l'immunofluorescenza nei glomeruli di alcuni pazienti. Inoltre le crioglobuline isolate, inoculate intradermo a cavie non precedentemente sensibilizzate, provocavano eritema ed emorragie dei piccoli vasi. La loro inoculazione endovena in cavie e conigli si associa a shock anafilattico o a glomerulonefrite con ematuria e proteinuria 72-96 h dopo l'iniezione. Tutti questi elementi fanno sospettare un loro ruolo etiopatogenetico nelle lesioni umane.

Come sopra accennato, la maggior parte degli AA. considera le crioglobuline di tipo misto analoghe agli immunocomplessi solubili circolanti in alcune malattie e responsabili delle loro lesioni. Quanto alla genesi delle alterazioni immunologiche responsabili della formazione di questi immunocomplessi, essa non è attualmente nota: è possibile che fattori genetici e infiammatori possano svolgere un ruolo determinante in tal senso. Quanto alle cause della crioprecipitabilità di questi aggregati essa è attribuibile ad una particolare combinazione dei componenti. Di notevole interesse è la presenza in queste crioglobuline di frazioni del complemento, dato il ruolo di questo nei processi infiammatori: il loro esatto significato richiede comunque ulteriori indagini.

Trattamento

Le c. non richiedono trattamento se non vi sono precisi e fondati motivi per ritenere che siano responsabili in qualche modo della sintomatologia presentata dal paziente.

Nei casi che presentano occlusioni vasali periferiche è indubbiamente utile evitare per quanto possibile il freddo (ad es. bagni in acqua fredda).

Nelle c. *monoclonali*, oltre alla terapia della condizione fondamentale (mieloma, morbo di Waldeström), sono state tentate con qualche successo terapie a base di ACTH, cortisonici, amine basiche organiche come penicillamina e mercaptovalina. Queste ultime sembra però che agiscano *in vivo* come citotossici deprimendo per un lungo periodo la produzione di immunoglobuline e non rompendo i legami sulfidrilici e riducendo le macroglobuline nelle loro subunità (effetto osservato *in vitro*). Gli anticoagulanti possono essere adoperati, ma con molta cautela, dato il rischio di incontrollabili emorragie.

Per quanto riguarda le c. di tipo *misto* il trattamento è riservato a quei casi che presentino gravi lesioni renali e vasculitiche sistemiche. In questi casi il trattamento, in analogia con quello delle malattie da immunocomplessi, come il lupus eritematoso sistemico, è a base di cortisonici, immunosoppressivi quali l'azatioprina (Imuran®), o agenti citostatici come il clorambucil e la ciclofosfamide (Endoxan®).

La plasmaferesi può essere talora impiegata come trattamento sintomatico specie quando vi siano manifestazioni gravi. Essa è utile però solo nei casi nei quali la crioglobulina sia superiore a 1 o 2 g per litro.

Bibliografia

Barnet E. V., Bluestone R. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1970, 73, 95.
Brouet J. C., Clauvel J. P. *et al.*, *Etude clinique et biologique des cryoglobulinémies*, in *Actualité Hématologiques*, 1972, Masson, Paris, p. 49.
Hanauer L. B., Christian C. L., *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 594.
Meltzer M., Franklin E. C., *Amer. J. Med.*, 1966, 40, 828.
Rose B., *The Cryopathies*, in Samter M. ed., *Immunological Diseases*, 1971, 2 ed., Little, Brown, Boston, p. 463.

STEFANO BOMBARDIERI

CRIOPRECIPITATO

F. *cryoprécipité*. - I. *cryoprecipitate*. - T. *Kryopräzipitat*. - S. *crioprecipitado*.

Il crioprecipitato è un derivato del sangue ottenuto per lento scongelamento (18-24 h a 2-4 °C) del plasma fresco previamente congelato. In queste condizioni si ottiene un precipitato che può essere ridisciolto in pochi ml di plasma o di soluzione fisiologica e può essere conservato congelato o liofilizzato con particolari precauzioni.

Il precipitato è costituito da fibrinogeno (ca. il 30% delle proteine in esso contenute), fattore VIII e scarsa quantità di altre proteine plasmatiche. Il contenuto di fattore VIII nel prodotto finito non deve essere inferiore a 3 U. per ml, corrispondendo 1 U. alla quantità presente in 1 ml di plasma normale.

Dal c., con particolari metodi, possono essere ottenute preparazioni di fattore VIII molto purificate e concentrate.

Il plasma che rimane dopo la crioprecipitazione può essere utilizzato sia come tale, sia per la preparazione di frazioni plasmatiche (PPSB; albumina; immunoglobulina).

Le preparazioni di c. congelato devono essere conservate a — 30 °C e possono essere utilizzate entro 6 mesi dalla data di preparazione; quelle liofilizzate devono essere conservate tra 2 e 8 °C e possono essere utilizzate fino a 12 mesi dalla preparazione.

Il c. è usato soprattutto per la terapia dell'emofilia A (v. EMOFILIA), ma può essere utilmente somministrato anche nella carenza di fibrinogeno, data la sua composizione. Esso viene impiegato anche nella malattia di von Willebrand (v. WILLEBRAND, MALATTIA DI), nella quale, è noto, il fattore VIII può essere anche fortemente deficitario, e nella carenza di fattore XIII, nella quale la sua azione è dovuta alla stimolazione della produzione dello stesso fattore carente (è noto che bastano piccolissime quantità di fattore XIII perchè il processo emocoagulativo sia normalizzato). V. anche: AFFARINOGENEMIA (I, 881); COAGULANTI; EMOFILIA; EMORRAGICHE MALATTIE.

RED.

CRIOSCOPIA

F. *cryoscopie*. - I. *cryoscopy*. - T. *Kryoscopie*. - S. *crioscopia*.

Metodo d'indagine fisica inteso all'osservazione dei valori di temperatura ai quali si attua la trasformazione in stato solido di un qualunque sistema liquido rappresentato da uno o più costituenti.

Nell'accezione corrente il termine *crioscopia* viene limitato alla misurazione della temperatura di congelamento delle soluzioni e, più particolarmente, alla determinazione dell'abbassamento che il *punto di congelamento* di un qualsiasi solvente subisce in seguito alla dissoluzione in esso di una o più sostanze.

L'esperienza dimostra che, ogni qualvolta in un liquido di composizione definita si sciolga un soluto, non volatile, il punto di congelamento della soluzione, a parità di pressione esterna, risulta più basso di quello del solvente puro.

Lo studio quantitativo di tale importante fenomeno risale principalmente alle osservazioni di Watson (1771), Blagden (1788), Rüdorff (1861), e de Coppet (1871). Un'indagine più approfondita ed estensiva in proposito fu condotta da Raoult (1878; 1883) il quale, oltre a confermare che *l'abbassamento del punto di congelamento è proporzionale alla quantità di sostanza disciolta* (*legge di Blagden*), accertò che esso dipende dalla natura del solvente, da quella del soluto e che, inoltre, è inversamente proporzionale al peso molecolare di quest'ultimo. Indicando con Δ

Digitized by Google

la differenza tra la temperatura di congelamento della soluzione, t_s, e quella del solvente puro, t_o, si ha:

$$t_s - t_o = \Delta = K \frac{c}{M} \text{ (legge di Raoult)} \qquad (1)$$

dove c è la *concentrazione* del soluto espressa in g per kg di solvente, M è il *peso molecolare* del soluto, e K una *costante* caratteristica del solvente.

Il rapporto $\frac{c}{M}$ null'altro esprime che la *concentrazione molale* o *molalità* (m) della soluzione (v. SOLUZIONI) sicché può scriversi più semplicemente:

$$\Delta = K m \qquad (2)$$

Così espressa la legge è valida, con buona approssimazione, solo nel caso di soluzioni diluite di sostanze che non siano *elettroliti* (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI). Per questi, infatti, si osserva che l'abbassamento crioscopico è maggiore di quel che non possa calcolarsi in base alla concentrazione molale, sicché si rende necessario, perché la (2) rimanga anche per essi valida, introdurre un coefficiente di correzione i, specifico del corpo disciolto e della soluzione. A tale coefficiente, i cui valori per i diversi soluti variano in genere da 1 a 3, si dà il nome di *coefficiente di ionizzazione*. In questo caso la legge di Raoult si esprime:

$$\Delta = K m i \qquad (3)$$

È chiaro che alla (3) si può riconoscere valore generale allorquando si convenga di considerare $i = 1$ per tutti i corpi non elettroliti.

Per quel che riguarda la costante K essa sarà uguale al Δ di una soluzione in cui $m = 1$, la quale, cioè, contenga disciolta 1 grammomolecola di soluto in 1000 g di solvente (soluzione 1 molale). Per tale motivo la si indica come *costante di abbassamento molale* del solvente, o *costante crioscopica*.

Considerazioni termodinamiche hanno dimostrato (van't Hoff, 1885) che la K è collegata a diverse proprietà fisiche del solvente, sicché si ha: $K = \frac{R T_o^2}{1000\, l_f}$ dove T_o è la temperatura assoluta di congelamento del solvente puro, R è la costante dei gas perfetti (= 1,985) e l_f è il *calore latente di fusione* del solvente. Nel caso dell'acqua, ad es., essendo a 0 °C $T_o = 273{,}18$, ed essendo il calore latente di fusione del ghiaccio $l_f = 80$ cal/g, si avrà:

$$K = \frac{1{,}985 \cdot 273{,}18^2}{1000 \cdot 80} = 1{,}86$$

Abbassamento del punto di congelamento, innalzamento del punto di ebollizione (v. EBULLIOSCOPIA), abbassamento della tensione di vapore e pressione osmotica (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA) di una soluzione sono fenomeni che, tutti, possono essere correlati teoricamente alla pressione osmotica, e pertanto sono raggruppati sotto il nome di *proprietà osmotiche* o *proprietà colligative* delle soluzioni (v.), in quanto dipendono, fondamentalmente, dal *numero* di particelle osmoticamente attive (molecole e ioni) presenti in soluzione anziché dalla loro natura. Hamburger ha dato il nome di *concentrazione osmotica* alla concentrazione totale delle particelle (*molecole* + *ioni*) esistenti in soluzione nell'unità di peso del solvente.

Per comprendere il rapporto intercorrente tra *abbassamento della tensione di vapore* e *abbassamento del punto di congelamento* di una soluzione bisogna tener presente i seguenti fatti. Ogni corpo, liquido o solido, mostra, con l'elevarsi della temperatura, una tendenza crescente a passare allo stato di vapore. Espressione quantitativa di tale tendenza è la cosiddetta *tensione di vapore* del corpo. Quando un corpo agisce da *solvente*, le forze che si stabiliscono tra le sue molecole e quelle del *soluto* fanno sì che la tendenza che le prime posseggono ad uscire di fase, per passare allo stato di vapore, si attenui; conseguentemente, la tensione del solvente, rispetto ad una determinata temperatura, risulta più bassa che in condizioni di purezza. Tale abbassamento è proporzionale al numero di particelle (molecole, ioni) disperse allo stato di soluto. D'altra parte va tenuto presente che il *punto di congelamento* di una sostanza è quella temperatura alla quale le fasi solida e liquida possono coesistere. Per aversi tale condizione di equilibrio le due fasi devono possedere la stessa tensione di vapore: altrimenti si avrebbe quella che si chiama una *distillazione isotermica*. Poiché una soluzione ha una tensione di vapore più bassa di quella del puro solvente, il *ghiaccio* (fase solida del solvente) col quale essa può stare in equilibrio al punto di congelamento dovrà avere una tensione di vapore inferiore a quella del ghiaccio che coesiste in equilibrio col solvente puro; esso dovrà trovarsi, cioè, ad una temperatura ancora più bassa.

Altre considerazioni permettono di collegare il fenomeno dell'*abbassamento del punto di congelamento* con quello della *pressione osmotica*, nonché di scoprire una relazione reciproca tra il primo e il cosiddetto *calore latente di fusione*, la quale, a sua volta, è del tutto analoga a quella intercorrente tra lavoro osmotico e *calore latente di evaporazione* (v. EBULLIOSCOPIA). Nel congelamento di una soluzione, infatti, assistiamo, nella maggior parte dei casi (sempre che si tratti di soluzioni di debole concentrazione), e almeno all'inizio del processo, quando si forma la maggior quantità di solido, all'uscita di fase del solvente puro. In conseguenza di questo processo la soluzione si concentra sempre più finchè finisce per essere imprigionata nella fase solida generalizzata, potendosi arrivare alla precipitazione del soluto se, per la progressiva concentrazione, questo raggiunge il limite di solubilità (*punto crioidrotico*);

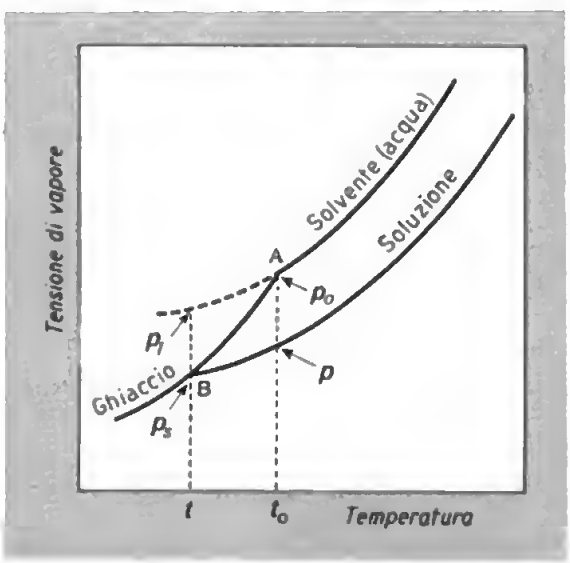


Fig. 1. Abbassamento del punto di congelamento di una soluzione acquosa. La curva della tensione di vapore del solvente puro allo stato solido (ghiaccio) incontra quella del solvente puro allo stato liquido in A dove, pertanto, si ha l'equilibrio tra le due fasi: il punto di congelamento del solvente puro corrisponde alla temperatura t_o. Con la curva della tensione di vapore della soluzione l'incontro avviene in B: l'equilibrio tra le due fasi, e quindi il punto di congelamento, corrisponde alla temperatura t. $t_o - t = \Delta$, è l'abbassamento del punto di congelamento. (p_o, tensione di vapore del solvente puro al punto di congelamento; p_l, tensione di vapore che avrebbe il solvente puro alla temperatura t; p_s, tensione di vapore della soluzione al punto di congelamento; p, tensione di vapore della soluzione alla temperatura t_o).

Digitized by Google

in tal caso si ha la presa in massa di un *eutettico* in cui trovansi giustapposti cristalli di solvente a cristalli di soluto; si ha, cioè, quella che chiamasi una *soluzione solida*.

Così stando le cose il processo di *concentrazione* che accompagna la solidificazione di una soluzione richiede un *lavoro* il quale può essere fornito dal *calore*. Il lavoro di separazione del solvente in fase solida è necessario per vincere la pressione osmotica della soluzione, cui quindi è proporzionale, e si compie a spese del *calore latente di fusione*, sottratto il quale il sistema ghiaccia.

La misurazione dell'abbassamento della temperatura di congelamento Δ, che deve spingersi fino a precisioni del centesimo di °C (poiché come si è detto l'espressione di Raoult è valida solo per soluzioni molto diluite), richiede l'uso di uno speciale termometro e apparecchiatura (fig. 2).

I problemi che la c. permette di risolvere si deducono facilmente dalla (1) e sono, fondamentalmente, tre:

a) Determinazione del *peso molecolare* del soluto in una soluzione di concentrazione nota: $M = \frac{Kc}{\Delta}$.

La c. è, infatti uno dei più importanti metodi di misurazione del p. m.

b) Determinazione della *concentrazione* (in peso rispetto all'unità di peso del solvente) di un soluto di p. m. noto che si trovi in soluzione: $c = \frac{M\Delta}{K}$.

c) Determinazione, per una soluzione di cui sia nota solo la natura del solvente, della *concentrazione molale*, rispetto a soluti non elettroliti: $\frac{c}{M} = \frac{\Delta}{K}$;

oppure (come è il caso dei liquidi biologici) della *concentrazione osmotica* (molecole non elettrolitiche + molecole indissociate + ioni).

Tenendo presente, infine, che, come si è detto, *abbassamento del punto di congelamento* e *pressione osmotica* di una soluzione sono due fenomeni il cui determinismo dipende, fondamentalmente, dal fattore comune: numero di particelle solute presenti nell'unità di peso del solvente, si comprende come sulla c. si fondi un comodo e preciso metodo indiretto per la misurazione della pressione osmotica. A tale proposito, come pure per la tecnica crioscopica generale, rimandiamo alla voce OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA. Qui ci limitiamo a ricordare che, per le soluzioni obbedienti alla legge di Raoult, un abbassamento del punto di congelamento pari alla costante crioscopica K (ad es., 1,86 °C per l'acqua) corrisponde ad una pressione osmotica (π) di 22,4 atm. Sicché si ha (alla temperatura di congelamento):

$$\pi : \Delta = 22{,}4 : K$$

Nel caso particolare dell'acqua: $\pi : \Delta = 22{,}4 : 1{,}86$; donde:

$$\pi \text{ (a 0 °C)} = \frac{22{,}4}{1{,}86}\,\Delta = 12{,}04\,\Delta$$

e alla temperatura t:

$$\pi = \frac{12{,}04\,\Delta}{273}(273 + t)$$

In queste condizioni Δ è espresso in °C e π in atm.

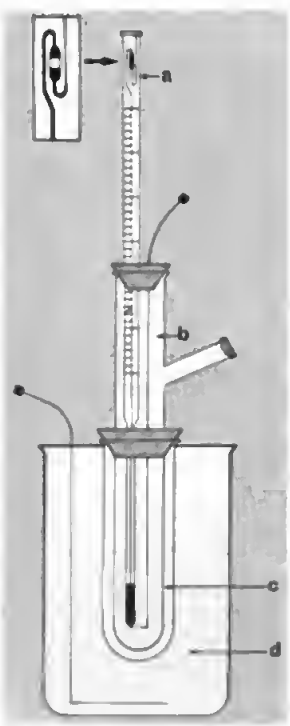


Fig. 2. Apparecchio di Beckmann per la misura dell'abbassamento crioscopico. a) Termometro di Beckmann per misure differenziali di temperatura, ad elevata sensibilità; b) provettone che contiene il solvente puro o la soluzione di cui si deve determinare la temperatura di congelamento; c) intercapedine d'aria per evitare variazioni brusche di temperatura; d) bagno frigorifero. *In alto*, particolare del termometro ad elevata sensibilità.

Bibliografia

Glastones S., *Trattato di chimica fisica*, 1956, Manfredi, Milano.
Snell F. D., Hilton C. L., *Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis*, II, 1966, Interscience, New York.
Vlès F., *Cours de physique biologique*, I, 1927, Vigot, Paris.
Weissberger A., *Physical Methods of Organic Chemistry*, 1959, Interscience, New York.

SERGIO CERQUIGLINI*

CRIOTERAPIA

F. *cryothérapie*. - I. *cryotherapy*. - T. *Kryotherapie*. - S. *crioterapia*.

È l'applicazione del freddo a scopo terapeutico; pratica, questa, di indiscusso valore e assai diffusa. La crioterapia può essere generale e locale. La c. generale viene attuata più raramente e si effettua per mezzo di particolari casse refrigeranti a doppia parete in cui circola una sostanza a rapida evaporazione o mediante bagni freddi (v. BALNEOTERAPIA; IDROLOGIA MEDICA). La c. locale è, invece, assai più usata e di più facile e pratica attuazione. In genere si usa una vescica di tela impermeabile, rivestita nell'interno di gomma, riempita di ghiaccio. L'applicazione della vescica si esegue mediante l'interposizione di una flanella per evitare che l'azione del freddo sui tessuti sia troppo diretta e quindi dannosa. Il ghiaccio va rinnovato in media ogni 2 o 3 h. In luogo della comune vescica si possono usare anche borse di gomma o tubi di gomma (Winternitz) o di metallo (Leiter, Cartner), in genere disposti in guisa da poter essere adattati alla parte del corpo sulla quale vengono applicati. Talora, in casi urgenti, si può ricorrere a compresse immerse dapprima in acqua fredda, e quindi strizzate bene prima dell'applicazione, che deve essere spesso rinnovata. Fra i mezzi crioterapici locali vanno ricordate anche le applicazioni locali di liquidi che per la rapida evaporazione possono provocare in una data zona una rapida e pronta perfrigerazione (etere etilico, cloruro di metile, bromuro di etile). Può essere anche usata per c. locale la neve carbonica, con l'apparecchio di MacLoar. La c. locale può essere usata, sia a scopo anestetico (cloruro di etile, etere), sia per la terapia di particolari malattie cutanee (*lupus*, verruche, cheloidi, nevi [neve carbonica]).

Le indicazioni della c. sono piuttosto estese. Essa è in-

Digitized by Google

dicata sull'addome in alcune malattie infettive (febbre tifoide in specie), nella peritonite acuta, nell'appendicite e nella colecistite acute, nell'occlusione intestinale, nelle emorragie da lesioni di organi addominali. Sul torace la c. è indicata principalmente in caso di emottisi; più raramente in casi di eretismo cardiaco con tachicardia, nelle miocarditi, particolarmente in quelle insorgenti in corso di malattie infettive. Sul capo la c. è indicata in caso di insolazione, nei traumatismi cranici, nella meningite, nell'emorragia cerebrale, nei deliri tossinfettivi.

Per l'impiego del freddo in alcune forme di anestesia chirurgica v. ANESTESIA CHIRURGICA; il freddo viene inoltre utilizzato in svariate tecniche chirurgiche per la terapia di varie affezioni del S.N.C., per affezioni oculari (v. sotto), urologiche, otoiatriche, come trattamento specifico delle neoplasie, etc. (v. CRIOCHIRURGIA).

V. anche: IDROLOGIA MEDICA.

RED.

Crioterapia oculare

L'utilizzazione di procedimenti congelanti come mezzo chirurgico in oftalmologia rappresenta l'estensione all'apparato oculare di tecniche già adottate dai dermatologi.

Così le prime applicazioni, per merito soprattutto di Veil e di Lortat-Jacob (1928), che impiegarono un criocauterio oftalmologico a CO_2 + *acetone* in sostituzione dei lapis di neve carbonica (temperatura di —69 °C), vennero fatte per malattie a carattere ipertrofico o produttivo della cute palpebrale e della congiuntiva tarsale e dei fornici.

Fu soltanto dopo la I guerra mondiale che, per opera di Bietti (cui si devono le prime operazioni di distacco della retina eseguite con successo), dopo un infruttuoso tentativo di Schoeler, si pensò di utilizzare crioapplicazioni anche per condizioni morbose del globo oculare (distacco di retina: Bietti, 1933; glaucoma: Bietti, 1947).

Questi metodi terapeutici, per quanto fossero risultati efficaci in misura più o meno notevole, non ebbero però grande diffusione sino all'inizio degli anni '60.

Il rifiorire della c. in oftalmologia si deve anzitutto a Krwawicz (1961), il quale propose di servirsi di sottili sonde perfrigerate per effettuare l'estrazione del cristallino nell'operazione di cataratta. La sonda perfrigerata, infatti, dopo apertura della camera anteriore, aderisce alla capsula del cristallino e fornisce una presa assai più solida di quella che si ottiene con l'uso di pinze o ventose, destinate all'allontanamento *in toto* del cristallino cataratto.

Poco dopo (1963) anche l'impiego della c. nel distacco di retina prese nuovo vigore, grazie alle migliori apparecchiature disponibili (destinate soprattutto alla neurochirurgia), per opera di Kelman e Cooper (1963) e di Lincoff, McLean e Nano (1964), e con le quali si raggiungono temperature molto basse (—180 °C con l'azoto liquido).

Le crioapplicazioni offrono vari vantaggi sulla diatermia, più largamente usata per la chiusura delle soluzioni di continuità della retina: tra l'altro la minore aggressività nei riguardi dei tessuti. Il criotrattamento del distacco di retina (applicazioni sulla sclera per 10-30 sec a ca. —70 °C), per lo più associato a tecniche di indentazione sclerale a tutto spessore, è andato pertanto enormemente diffondendosi, sino a sostituire largamente, nelle mani di molti chirurghi, la diatermia, per la cura del distacco retinico e anche per la sua profilassi. In quest'ultimo caso si è fatto ricorso anche alla via di applicazione transcongiuntivale, come già proposto da Bietti nel 1958.

Anche l'utilizzazione di crioapplicazioni transcongiuntivali sul corpo ciliare contro il glaucoma, effettuata da Bietti dal 1947 in poi, ha trovato rinnovato interesse; tuttavia, benché da più parti siano stati segnalati vantaggi con prolungato abbassamento del tono oculare in certe forme di glaucoma, il metodo non è paragonabile per il suo valore a quello per l'estrazione della cataratta, o al trattamento e alla profilassi del distacco retinico.

Accanto alle indicazioni surriferite numerose altre sono state proposte, con successi di varia importanza.

L'elenco che segue cerca di offrire un sommario delle principali indicazioni della c. in oftalmologia, disponendole in un ordine d'importanza approssimativamente decrescente.

1) Estrazione della cataratta (Krwawicz, 1961).
2) Profilassi e trattamento del distacco di retina (Bietti, 1933).
3) Trattamento di tumori della retina (retinoblastomi: Kelman, 1963).
4) Trattamento delle cheratiti erpetiche (Krwawicz, 1965) e di altre manifestazioni corneali (vascolarizzazione, pterigio, etc.).
5) Cheratomileusi e cheratofachia (Barraquer, 1964): si tratta di speciali tipi di trapianti corneali per la correzione di vizi di refrazione o dell'afachia, in cui il potere ottico del lembo corneale è stato modificato al tornio dopo congelamento.
6) Trattamento di alcuni tipi di glaucoma (Bietti, 1947).
7) Trattamento di affezioni ipertrofiche congiuntivali (follicolari, primaverili, tracomatose, etc.); pterigio.
8) Trattamento delle uveiti (Krwawicz, 1968).
9) Trattamento di aderenze e prolassi del vitreo e dell'iride.
10) Trattamento di fistole congiuntivali antiglaucomatose esuberanti (o accidentali).
11) Trattamento della neovascolarizzazione retinica e della retinopatia diabetica (Oosterhuis, 1970).
12) Per facilitare la presa di trapianti corneali, senza danneggiare i tessuti; per l'estrazione di cisti iridee, di corpi estranei non magnetici, di cisticerco intravitreale; per biopsie; per la rimozione di coaguli di sangue dalla camera anteriore; per afferrare saldamente il globo oculare da enucleare, o il sacco lacrimale da estirpare, etc.; per effettuare vitrectomie.

Quanto alla strumentazione criogenica, essa è rappresentata, oltre che da sonde refrigerate con CO_2 e da contenitori di neve carbonica, anche da apparecchi a circolazione *di* CO_2, *ad azoto liquido*, ad espansione di *freon*, o basate su termocoppie.

Nella maggior parte dei casi, semplici strumentazioni raggiungono gli scopi desiderati.

Indubbiamente, con i progressi realizzati negli ultimi anni, la criochirurgia ha raggiunto in oftalmologia un posto di primissimo piano e appare sotto molti aspetti insostituibile (v. anche: CRIOCHIRURGIA).

Bibliografia

Barraquer J., *Trans. Amer. Ophthal. Soc.*, 1964, **63**, 80.
Bietti G. B., *XIV Conc. Ophthal. Madrid.*, 1933, **1**, 299; **2**, 205.
Bietti G. B., *Boll. Oculist.*, 1933, **12**, 1427.
Bietti G. B., *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1934, **93**, 54.
Bietti G. B., *Atti Soc. Oftal. Ital.*, 1947, **36**, 64.
Bietti G. B., *J.A.M.A.*, 1950, **142**, 889.
Bietti G. B., *VIII Conc. Ophtal. Bruxelles Acta*, 1958, **1**, 976.
Bietti G. B., *Int. Cryosurg.*, 1970, **53**, 184.
Bietti G. B., *Acta XXI Int. Congr. Ophthal. Mexico*, 1970, 394.
Bietti G. B., *Acta Int. Congr. Cryosurg. Wien*, 1972, 233.
Kelman C. D., Cooper I. S., *Eye, Ear, Nose, Throat Monthly*, 1963, **42**, 42.
Krwawicz T., *Brit. J. Ophthal.*, 1961, **45**, 279.
Krwawicz T., *Eye, Ear, Nose, Throat Monthly*, 1965, **49**, 37.
Krwawicz T., *Trans. Ophthal. Soc. UK*, 1968, **88**, 153.
Krwawicz T., *J. Cryosurg.*, 1968, **1**, 123.
Lincoff H. H., McLean J. M., Nano H., *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otol.*, 1964, **68**, 512.
Lortat-Jacob L., Solente G., *La cryothérapie*, 1930, Masson, Paris.

Digitized by Google

Oosterhuis F. A., *Brit. J. Ophthal.*, 1970, **52**, 704.
Schoeler F., *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1918, **60**, 1.
Veil P., *Arch. Ophtal. (Paris)*, 1965, **45**, 429.

GIOVAMBATTISTA BIETTI

CRIPTOCOCCOSI

F. *cryptococcose*. - I. *cryptococcosis*. - T. *Cryptococcose*. - S. *criptococcosis*.

Definizione

La criptococcosi (malattia di Busse-Buschke) è un'infezione fungina, a decorso subacuto o cronico, che interessa più spesso le strutture del S.N.C., ma talora può provocare anche lesioni polmonari e cutanee o forme generalizzate. È sostenuta da *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*), un lievito anascosporeo che presenta uno spiccato tropismo per l'encefalo e le sue membrane.

Impropriamente definita in passato come blastomicosi europea, in realtà è stata osservata in ogni parte del mondo, sia nell'uomo che in animali domestici e selvatici. I termini di torulosi e debariomicosi, anch'essi già usati per indicare questa infezione, sono ora del tutto abbandonati.

Non vi è predilezione di sesso e tutte le età possono essere colpite.

Il fungo viene di solito considerato un saprofita ed è talora isolabile dall'escreato e dalle feci di soggetti sani. È presente nell'ambiente esterno, nel terreno e nei vegetali, come pure nei latticini, ma è probabile che il suolo di pollai, piccionaie, etc. ne sia la riserva maggiore, essendo esso presente negli escrementi degli uccelli. Non si è mai dimostrato per la c. un contagio da animale a uomo, né da uomo a uomo, sicchè si deve pensare che la malattia sia sempre o quasi sempre di origine esogena.

La c. non si instaura quasi mai in individui già affetti da altre malattie o sottoposti a particolari terapie, come avviene in modo del tutto evidente per altre micosi. Comunque per alcuni AA. la malattia di Hodgkin, le leucemie, la sarcoidosi, l'artrite reumatoide e il diabete costituiscono fattori predisponenti all'insorgenza di una c.

Sintomatologia

La malattia ha un andamento subdolo. Le prime lesioni possono comparire a livello cutaneo; da queste si può avere successivamente la disseminazione a distanza per via ematogena; altre volte si hanno localizzazioni primitive al polmone. Le lesioni cutanee consistono in infiltrazioni acneiformi, che dopo un po' si aprono dando luogo ad ulcere torpide, infiltrate, scarsamente dolenti, che possono confluire a formare vaste zone ulcerate. L'esame microscopico del materiale prelevato dalle lesioni mostra leucociti, globuli rossi, detriti cellulari, macrofagi e cellule fungine tipiche in gran numero.

La forma polmonare dà la sintomatologia di un processo polmonitico di media gravità, eventualmente con tosse e scarso escreato mucoide, striato di sangue.

I sintomi più rilevanti si hanno nella localizzazione al S.N.C., che assume l'aspetto di una meningite cronica o di una meningoencefalite. L'inizio è subdolo con temperatura normale o febbre modica di tipo intermittente. Compaiono in seguito i sintomi cerebrali: vertigine, nistagmo, neuroretinite, oftalmoplegia, paralisi, convulsioni, vomito cerebrale. Il liquor, di colore giallastro, mostra all'esame microscopico marcata linfocitosi e molto spesso elementi fungini (facilmente confondibili, questi ultimi, con i linfociti stessi); l'esame colturale è generalmente positivo per il fungo.

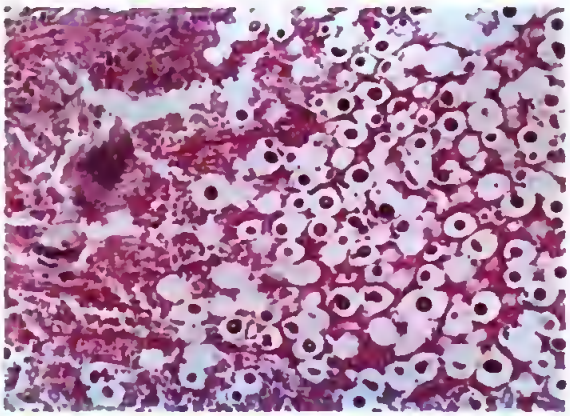
Ognuna delle forme precedenti può dar luogo a infezioni sistemiche generalizzate. Ogni organo o tessuto può essere interessato, e la sintomatologia sarà in rapporto con la localizzazione specifica.

Anatomia patologica

Nelle forme polmonari e in quelle generalizzate si formano focolai miliari disseminati che ricordano i granulomi tubercolari; essi presentano alla loro periferia cellule giganti voluminose, che aumentano notevolmente la somiglianza con la tbc. Le lesioni polmonari sono talvolta costituite da ammassi gelatinosi di funghi, senza o con minima risposta infiammatoria. Queste lesioni possono guarire spontaneamente e lasciare come esito soltanto piccoli focolai di fibrosi polmonare.

Anche la meningite può manifestarsi disgiunta da un'evidente reazione infiammatoria. In questi casi negli spazi subaracnoidei si trovano ammassi fungini voluminosi e gelatinosi, accompagnati da una limitata infiltrazione prevalentemente macrofagica. In altri casi, invece, si ha una reazione infiammatoria assai più spiccata, eventualmente con essudazione di neutrofili e formazione di tessuto di granulazione che riproduce da vicino i granulomi focali descritti nei polmoni. L'infezione può estendersi alla sostanza nervosa sottostante seguendo gli spazi perivascolari e talvolta può raggiungere la sostanza grigia, producendo piccole microcisti ripiene di funghi e dei loro secreti mucosi. Si possono avere localizzazioni anche a livello della muscolatura scheletrica, delle vie urogenitali maschili e dei surreni.

Il dato istologico essenziale che permette di differenziare la c. dalle altre blastomicosi è la risposta infiammatoria rela-



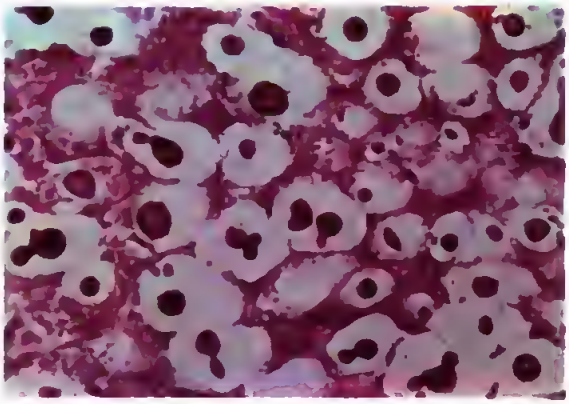


Fig. 1. C. cerebrale. *In alto*: numerosi elementi fungini, in parte gemmanti. L'alone chiaro che circonda i singoli elementi corrisponde alla spessa capsula gelatinosa, caratteristica di questo fungo. Si notino la scarsissima reazione infiammatoria e, al contrario, l'abbondanza del reperto fungino. *In basso*: preparato analogo al precedente, osservato ad un ingrandimento maggiore.

Digitized by Google

tivamente scarsa provocata dai criptococchi, mentre gli altri blastomiceti provocano un'intensa distruzione tessutale, essudazione cellulare e reazione granulomatosa. Nelle lesioni il fungo si presenta in forma di microrganismi rotondi od ovali, di 5-10 μ di diametro, che si riproducono per gemmazione. Esso presenta una caratteristica capsula molto evidente, spessa e gelatinosa, che nelle sezioni di tessuti o nell'essudato appare come un alone chiaro che circonda gli elementi fungini (fig. 1). Per l'identificazione del microrganismo un utile metodo di laboratorio è l'introduzione di inchiostro di China nel materiale che si sospetta alberghi questo fungo: l'inchiostro funziona come un mezzo di contrasto che delinea nettamente la capsula traslucida, gelatinosa e spessa, attorno al fungo.

Diagnosi

Si basa soprattutto sul reperto del fungo nelle lesioni cutanee e nel liquor, in caso di localizzazione al S.N.C. La ricerca microscopica sarà affiancata da quella colturale su terreno di Sabouraud e dalla prova biologica su topino o ratto (infezione generalizzata per inoculazione sottocutanea di materiale infetto).

La c. presenta nette differenze immunologiche rispetto ad altre micosi; la reazione tessutale è così scarsa che non si dispone di un test intradermico di ipersensibilità, analogo a quelli praticati ad es. per la coccidioidomicosi e l'istoplasmosi; inoltre i metodi sierologici attualmente impiegati per la dimostrazione di anticorpi nel siero dei pazienti forniscono risultati negativi o equivoci.

Oggi la diagnosi si basa quindi esclusivamente su procedimenti micologici, vale a dire sull'identificazione diretta, o in seguito a coltura, del fungo in materiali bioptici o autoptici oppure nel liquido cefalorachidiano, nel caso d'interessamento meningoencefalico.

Prognosi e terapia

Le lesioni cutanee, e probabilmente anche molte lesioni polmonari, spesso guariscono spontaneamente. Nelle localizzazioni al S.N.C. la prognosi è generalmente infausta nei casi non trattati, pure se la malattia ha una progressione lenta, con fasi stazionarie anche di lunga durata.

La terapia di scelta è a base di anfotericina B, antibiotico antifungino che si somministra alla dose di 1 mg per kg di peso al giorno, per via endovenosa, in soluzione desossicolica o glicoclorurata (v. anche: ANFOTERICINE). Con tale terapia si ottiene talora la guarigione totale, o una lunga remissione. Terapia ausiliaria può essere la puntura lombare decompressiva.

V. anche: CRYPTOCOCCUS GENERE; LIEVITI.

Bibliografia

Ciferri R., *Introduzione alla micologia medica*, 1960, Cortina, Pavia.
Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Simons R. D., *Handbook of Tropical Dermatology*, 1953, Elsevier, Amsterdam, New York, London.
Wolstenholme G. E. W., Porter R., *Systemic Mycoses*, 1968, Ciba Found. Sympos., Churchill, London.

CESARE CAVALLERO

CRIPTOMENORREA

F. *cryptoménorrhée*. - I. *cryptomenorrhea*. - T. *Kryptomenorrhöe*. - S. *criptomenorrea*.

La criptomenorrea è la ritenzione del sangue mestruale, che non può venire all'esterno per un ostacolo alla sua fuoruscita.

L'ostacolo può essere di origine congenita (atresia congenita del collo dell'utero, imene imperforato) o acquisita (cicatrici estese e occludenti dopo lacerazioni cervicali, dopo plastiche, dopo applicazione di radium, etc.).

A seconda del livello dell'occlusione si può avere la raccolta, a volte notevole, di sangue che distende la vagina, l'utero, con ematocolpo ed ematometra.

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo e sulla sintomatologia dolorosa, ricorrente a tipo di colica ad ogni periodo mensile. La vagina o l'utero sono distesi dal sangue piceo, denso, e possono raggiungere dimensioni tali da rendere difficile la diagnosi differenziale con una gravidanza o un tumore genitale.

La cura chirurgica consiste nel creare la via di drenaggio al sangue mestruale (incisione dell'imene, plastica del canale cervicale, etc.). V. anche: EMATOCOLPO ED EMATOMETRA; MESTRUAZIONE.

RED.

CRIPTORCHIDISMO

Sin.: criptorchismo. - F. *cryptorchisme*. - I. *cryptorchidism*. - T. *Kryptorchidismus*. - S. *criptorquidia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1506). - **Discesa normale del testicolo** (col. 1506). - **Etiopatogenesi** (col. 1508). - **Anatomia patologica** (col. 1508). - **Sintomatologia** (col. 1510). - **Terapia medica** (col. 1510). - **Terapia chirurgica** (col. 1512).

Definizione

Per criptorchidismo intendiamo un arresto, che avviene nel corso della vita intrauterina, della discesa del testicolo verso lo scroto. L'ectopia testicolare si differenzia dal c. in quanto nell'ectopia la gonade si trova in sedi lontane, al di fuori del normale tragitto che viene percorso verso lo scroto.

In rapporto alla posizione in cui si trova il testicolo ritenuto, distinguiamo quattro forme di c.:

a) *endoaddominale*: la gonade si trova nella cavità addominale da cui le è impossibile fuoruscire: questa è la forma più rara;

b) *inguinale alta*: la gonade si trova a cavaliere tra la parte prossimale del canale inguinale e la cavità addominale;

c) *inguinale media*: la gonade si trova nell'interno del canale inguinale dentro il dotto peritoneovaginale ed è spostabile fra l'anello inguinale interno e quello esterno;

d) *inguinale bassa*: in questo caso la gonade si trova sempre entro un sacco erniario in cui è mobile e può entrare e uscire dall'anello inguinale esterno senza però mai oltrepassarlo.

Il c. è presente alla nascita nell'80% dei prematuri e nel 10% dei nati a termine. Con il progredire dell'età diminuisce la sua frequenza che si riduce spontaneamente allo 1,7-3% prima della pubertà e allo 0,3-0,4% dopo la pubertà.

Discesa normale del testicolo

Per comprendere la patogenesi del c. è necessario conoscere le tappe della discesa del testicolo dalla cavità addominale verso lo scroto (fig. 1) e i fattori che determinano e influenzano tale discesa.

La prima descrizione delle modalità di discesa del testicolo è di John Hunter. Nonostante le numerose ricerche finora eseguite, non tutti gli AA. sono concordi sulle modalità della discesa. Si ammette che la massima importanza sia da attribuire al *gubernaculum*, legamento fibromuscolare che si inserisce da una parte al mesorchio e inferiormente ad un punto della parete addominale corrispondente al futuro anello inguinale interno. Nel corso dell'accrescimento fetale e con la formazione del dotto peritoneovaginale, il *gubernaculum* s'inserisce nei tessuti

Digitized by Google

destinati a formare lo scroto. Il testicolo segue il *gubernaculum* che gli fa da guida ed entra nel processo vaginale estroflessosi. Nel corso del VII mese di gestazione, il testicolo percorre il canale inguinale e viene a trovarsi all'altezza dell'anello inguinale esterno. Entra quindi nello scroto dove si trova alla nascita nel 90% dei casi. Con la completa discesa del testicolo, il processo vaginale del canale inguinale, con la parte di esso che trovasi nella regione superiore dello scroto, si oblitera, mentre la parte inferiore viene a costituire la tunica vaginale del testicolo.

Nella regolazione della discesa del testicolo altri due fattori devono essere tenuti presenti. Il primo è costituito dalla presenza nel sangue materno delle gonadotropine le quali nel feto stimolano l'accrescimento e la discesa dei testicoli. Ricordiamo brevemente che nel maschio la gonadotropina follicolostimolante (FSH) stimola la spermatogenesi mentre la gonadotropina luteostimolante (LH) stimola le cellule interstiziali di Leydig promuovendo la produzione degli androgeni. Questi ultimi a loro volta influenzano lo sviluppo e la discesa del testicolo e la formazione dei caratteri sessuali secondari e delle parti genitali accessorie.

Il secondo fattore è rappresentato dall'accrescimento del testicolo mentre scende verso lo scroto per cui la gonade stessa esercita uno stimolo meccanico nell'interno del canale inguinale e tende a scendere verso lo scroto.

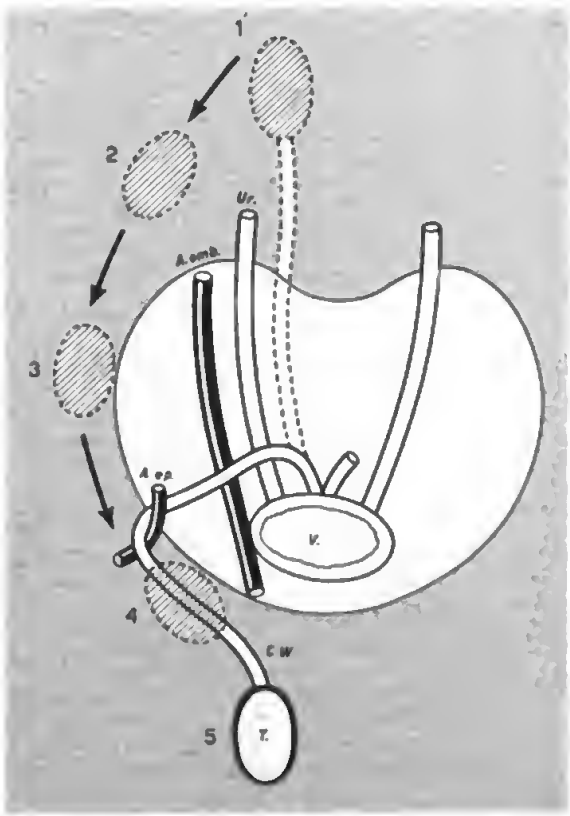


Fig. 1. Migrazione del testicolo: notare che il canale deferente incrocia successivamente l'uretere, l'arteria ombelicale e l'arteria epigastrica. 1-2-3-4-5) Tappe della migrazione del testicolo. V.) Vescica. Ur.) Uretere. C.W.) Canale di Wolff (canale deferente). A. omb.) Arteria ombelicale. A. ep.) Arteria epigastrica. T.) Testicolo. (*Da Testut-Latarjet, ridisegnata*).

Etiopatogenesi

Le cause del c. possono essere meccaniche, endocrine, miste. Numerose sono le cause meccaniche e queste possono presentarsi anche contemporaneamente in uno stesso caso e determinare la malformazione. Le più comuni sono: eccessiva lunghezza del mesorchio, per cui il testicolo non si impegna nell'anello inguinale interno; aderenze del testicolo con tessuti circostanti; brevità dei vasi spermatici e del deferente; alterazioni di sviluppo e di conformazione del *gubernaculum*; alterazioni del cremastere; malformazioni di sviluppo del canale inguinale, dell'anello inguinale esterno, dello scroto. Le cause endocrine possono essere in rapporto con un ipopituitarismo con insufficiente stimolazione gonadotropa o ipogonadismo primario con deficiente risposta delle gonadi alla stimolazione gonadotropa.

Si parla di *ectopia testicolare* quando il testicolo si è spostato dal canale inguinale per localizzarsi all'altezza del pube o in sede perineale, crurale, inguinale superficiale o endoaddominale. Le ectopie sono in genere legate ad impedimenti meccanici alla normale discesa, in genere malformazioni del canale inguinale, dell'anello inguinale esterno, dello scroto.

Per pseudocriptorchidismo (testicolo migrante) s'intende una situazione in cui il testicolo può migrare dallo scroto al canale inguinale e viceversa. Ciò è in rapporto con una esagerata reflettività del cremastere associata talora ad una malformazione dello stesso.

Nei nati a termine, come già detto, si riscontra c. nel 10% dei casi. Questa anomalia nei 2/3 dei casi è monolaterale e in 1/3 dei casi bilaterale. Nella 2ª e nella 3ª infanzia e all'epoca della crisi puberale, la percentuale dei casi d'incompleta discesa dei testicoli è minore, in quanto in molti casi, nel corso del normale accrescimento dell'organismo, l'anomalia si corregge da sola senza alcun provvedimento terapeutico. Per quanto riguarda le cause dell'anomalia, in numerosi casi sono stati repertati uno o più fattori anatomici; in altri casi il reperto negativo può far ipotizzare l'intervento di un fattore endocrino. Se la causa endocrina può essere ammessa per i casi in cui la malformazione è bilaterale, difficile è però invocare un'endocrinopatia per i casi in cui il c. è monolaterale, in quanto non si può pensare che lo stimolo gonadotropo abbia potuto esplicarsi da un lato solo.

Anatomia patologica

Il volume di un testicolo ritenuto è sempre più o meno marcatamente diminuito. La gonade all'esterno si presenta lobulata e la sua consistenza è di molto inferiore alla norma.

All'esame istologico appare chiara l'alterazione del testicolo situato al di fuori della sua sede normale. Si osserva un minor diametro dei tubuli seminiferi; la linea seminale è molto povera e qualche volta assente. Si riscontrano rari spermatociti mentre assenti risultano gli spermatozoi. Nell'80% dei casi si osserva una sclerosi interstiziale e della membrana propria. Più che di una sclerosi vera e propria trattasi di un'ipertrofia del connettivo così spiccata da strozzare i tubuli. Normali invece risultano in rapporto all'età del paziente le cellule di Leydig e quelle del Sertoli. Tutti gli AA. che si sono occupati di questo argomento sono concordi nella descrizione di queste alterazioni; però mentre per alcuni queste alterazioni si manifesterebbero dopo la pubertà e sarebbero quindi acquisite, per altri le alterazioni si manifesterebbero nella gonade fin dalla nascita, indipendentemente dalla sede della gonade stessa, e queste lesioni dovrebbero quindi essere considerate primitive. L'epididimo può presentare rapporti normali con il didimo, ma spesso appare staccato o legato al testicolo soltanto ad un polo. Il *gubernaculum testis* può essere inserito da una parte al testicolo e dall'altra all'anello inguinale esterno, alla spina del pube, alla radice dello scroto, alla plica inguinocrurale. In genere il dotto peritoneo vaginale è pervio.

Digitized by Google

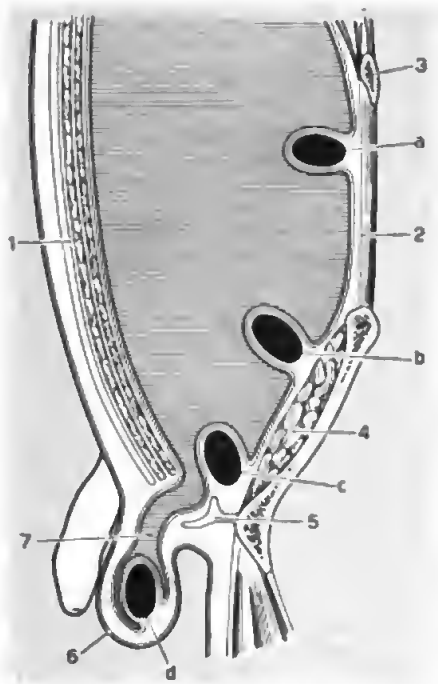


Fig. 2. Migrazione del testicolo ed ectopia testicolare, in una sezione laiero-sagittale dell'addome. *a-b-c-d*) Le quattro posizioni che il testicolo occupa nel corso dello sviluppo: *a*) il testicolo in posizione lombare; *b*) in posizione iliaca; *c*) in posizione inguinale; *d*) in posizione scrotale o normale (quando la migrazione è terminata). Se la migrazione del testicolo non avviene e questo resta nella posizione *o*, si ha l'*ectopia lombare*; se la discesa comincia, ma si ferma in *b* si ha *l'ectopia iliaca*; se si ferma in *c*, si ha l'*ectopia inguinale*. 1) Parete addominale anteriore; 2) parete lombare; 3) XII costola; 4) fossa iliaca. 5) arcata crurale; 6) scroto; 7) canale peritoneovaginale. (*Da Testut-Latorjet, ridisegnata*).

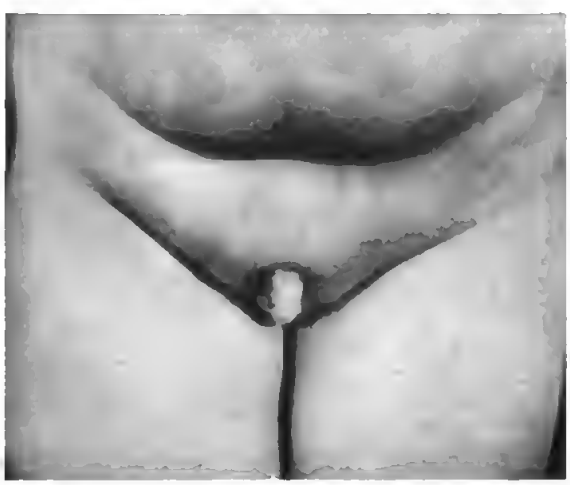
Sintomatologia

Soggettivamente il quadro morboso è molto povero di sintomi. Nel periodo della pubertà il soggetto può accusare dolori di tipo nevralgico nella sede ove il testicolo è ritenuto, dolori che si irradiano alla coscia e all'addome. Nel c. monolaterale l'emiscroto corrispondente risulta vuoto e più piccolo; nella forma bilaterale si ha una notevole atrofia dello scroto. Assieme al c., specie nella forma bilaterale, è possibile constatare l'esistenza di altre malformazioni come ipospadia, palatoschisi, labbro leporino, etc. Spesso si riscontrano associati un'ernia inguinale, un idrocele, cisti lungo il decorso del dotto peritoneale. Accertata l'assenza del testicolo dalla sede normale, è necessario ricercarlo lungo il tragitto che avrebbe dovuto percorrere verso lo scroto e stabilirne la posizione. Alla palpazione il testicolo può essere fisso o risultare parzialmente mobile. Nel caso di pseudocriptorchidismo, con opportune manovre manuali sul paziente coricato con cosce semiflesse e divaricate, o con applicazioni locali di caldo, è possibile far scendere il testicolo nello scroto (testicolo migrante). Nel caso di ectopia testicolare il testicolo si reperta al di fuori dello scroto e al di fuori dell'anello inguinale esterno e può trovarsi sopra l'aponeurosi dell'obliquo esterno, nel perineo, alla radice della coscia. Il c. è quasi sempre un'anomalia a sé stante. Da ricordare che nella forma unilaterale la funzione sessuale non è compromessa mentre nella forma bilaterale, specie se le gonadi sono ipotrofiche, si può avere una seria compromissione sia della sfera sessuale che dello sviluppo somatico e psichico con note più o meno marcate di eunucoidismo (v.). Quali complicazioni ricordiamo che il testicolo non disceso, specie se in sede inguinale, può dar luogo, in particolare all'epoca della crisi puberale, a sintomatologia addominale riflessa con quadri di peritonismo. Si deve inoltre ricordare che nei testicoli non discesi è più frequente l'insorgenza di processi tumorali maligni (seminomi).

Terapia medica

Se non si interviene con un'opportuna terapia, il testicolo ritenuto va incontro in genere ad atrofia. Particolar-

Fig. 3. Due casi di c. bilaterale. Notare nel soggetto *a sinistra* l'aspetto generale, il bacino di tipo femminile e la particolare disposizione dell'adipe. Nel particolare dello stesso soggetto, *al centro*, si noti la presenza dei testicoli ritenuti in sede inguinale. Le stesse caratteristiche generali molto più sfumate si notano nel soggetto rappresentato *a destra*.



Digitized by Google

Fig. 4. C. monolaterale.

mente nel caso di testicolo ritenuto in posizione inguinale bassa le possibilità di successo della terapia sono particolarmente buone. Mentre in passato la maggioranza degli AA. proponeva di iniziare la terapia medica verso il 9° anno di vita, attualmente predomina il parere d'iniziarla prima, verso il 6° anno di vita, in modo da non compromettere il trofismo della ghiandola ritenuta. La cura deve proporsi la discesa completa del testicolo in sede normale e con funzione normale. Il trattamento può essere ormonico, chirurgico, misto.

La terapia ormonica si basa sull'uso della gonadotropina luteostimolante (LH) che ha la proprietà di promuovere la discesa dei testicoli, di stimolare il tessuto interstiziale delle gonadi e quindi la produzione degli androgeni con sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Le dosi di gonadotropina luteostimolante da somministrare variano da caso a caso (250-500-1000 U.I. 2-3 volte la settimana). Il trattamento deve essere prolungato per qualche mese. Numerosi AA. associano alla gonadotropina luteostimolante il testosterone a piccole dosi (5-10 mg 2 volte alla settimana). Alcuni AA. consigliano il seguente schema terapeutico: gonadotropina luteostimolante 3 volte alla settimana per 4-5 settimane, testosterone 2 volte alla settimana per 3-4 settimane. Questo ciclo terapeutico va ripetuto 2 o 3 volte. Utile può anche riuscire la somministrazione di vitamine E ed A. Nel 30-50% dei casi la terapia ormonica del c. ha successo; nei restanti casi, per rimuovere l'ostacolo alla discesa, si deve ricorrere alla terapia chirurgica. Anche in questi casi, però, è consigliabile un'adatta preparazione con terapia ormonica. Dopo l'intervento è pure opportuno trattare i soggetti, per 2 o 3 mesi, con gonadotropine e testosterone, sia per influenzare favorevolmente il trofismo del testicolo che per consolidarne la discesa.

Bibliografia

Danowski T. S., *Clinical Endocrinology*, 1963, Williams & Wilkins, Baltimore.
Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte VIII, 1970, USES, Firenze.
Küchmeister H., *Diagnostica clinica funzionale*, 1970, PEM, Roma.
Labart A., *Klinik der inneren Sekretion*, 1967, Springer, Berlin.
Nowakowski H., *Praktische Endokrinologie*, 1968, Thieme, Stuttgart.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, Saunders, Philadelphia.

UMBERTO NAIM E CARLO PELOSIO

Terapia chirurgica

Dal punto di vista chirurgico, due sono le condizioni anatomiche che interessano all'atto della visita clinica:

a) *Criptorchidia con testicolo palpabile* nella regione inguinogenitale (inguinale, addominale, pubica, crurale e perineale).

b) *Criptorchidia con testicolo non palpabile* nella regione inguinogenitale.

Nella prima condizione, se si riesce a portare manualmente nella regione scrotale omologa il testicolo palpabile, si tratta di una falsa criptorchidia, cioè di un « testicolo retrattile ». Questa condizione, che può essere considerata nei limiti fisiologici durante i primi anni di vita, non necessita di cura chirurgica e nemmeno di terapia ormonica, perchè questi testicoli discendono spontaneamente nello scroto all'età puberale.

Tutte le altre condizioni non traggono alcun beneficio dalla terapia ormonale e possono essere corrette esclusivamente dalla cura chirurgica.

Vengono indicati qui di seguito i principali *scopi* della cura chirurgica.

a) Consentire al testicolo non disceso la funzione riproduttiva. Un uomo con criptorchidia bilaterale, nell'età postpuberale sarà sicuramente sterile. Secondo Kiesewetter il c. provoca un'alterazione strutturale del testicolo, specie sulla parte tubuloseminale; tali danni sono più accentuati oltre i 6-7 anni di età.

I parametri istologici usati, cioè la misura del diametro tubulare medio, l'indice di fertilità tubulare (percentuale di tubuli contenenti spermatogoni) e la conta delle cellule germinali, hanno dimostrato che l'indice di fertilità globale, nel testicolo criptorchide, è ridotto del 48,8% (Farrington).

b) Evitare la possibilità di degenerazione maligna a cui possono andare incontro i testicoli criptorchidi. Questo rischio di degenerazione è stato valutato maggiore nei testicoli ritenuti rispetto a quelli normali; tanto che molti chirurghi prendono in considerazione la possibilità di asportazione di un testicolo in ritenzione endoaddominale quando non lo si sia potuto portare chirurgicamente nella borsa scrotale omologa.

c) Prevenire il danno psicologico che può insorgere qualora i genitali non siano stati corretti prima dell'età scolare, età in cui i bambini cominciano a porre la loro attenzione sul sesso.

d) Evitare i traumi ai quali un testicolo in ritenzione inguinoaddominale è più soggetto di un testicolo normale solo l'intervento può ovviare a questa situazione.

e) Prevenire le complicazioni della criptorchidia: l'indicazione chirurgica deve essere immediata ed esclusiva qualora intervengano le due complicazioni più frequenti della criptorchidia, cioè la concomitanza di un'ernia o una torsione del testicolo.

I. *Età per l'intervento.* – È noto che ca. il 10% dei neonati a termine hanno alla nascita le borse scrotali vuote; alla fine del 1° anno di vita la percentuale scende al 3% ca. per ridursi allo 0,3-0,4% dopo la pubertà (v. sopra: col. 1506).

D'altra parte gli studi istologici sui testicoli criptorchidi hanno dimostrato che i danni strutturali aumentano con il passare degli anni, specie dopo il 6°-7° anno di vita.

Alcuni AA. (Swenson, Riker, Gross e Jewett) consigliano come età per l'intervento quella fra i 9 e i 12 anni,

Digitized by Google

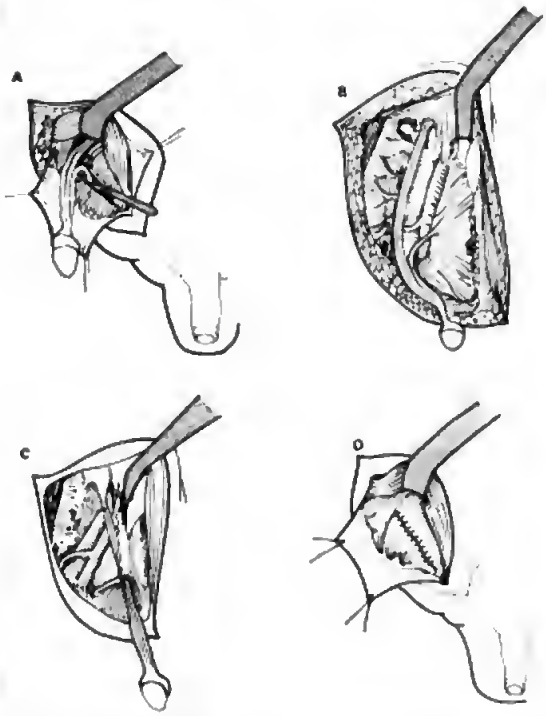


Fig. 5. *A*), *B*), *C*), tempi operatori della funicololisi. Si noti come nel corso dell'intervento i vasi spermatici diventano rettilinei, si allungano e permettono la discesa del testicolo nello scroto, che (*D*) viene fissato ai tessuti dartoici.

e in ogni caso mai dopo la pubertà; altri (Kiesewetter, Bill *et al.*) indicano l'età fra i 6 e i 9 anni; Flinn ed altri consigliano di intervenire fra i 2 e i 6 anni.

La nostra opinione è la seguente: se la criptorchidia è unilaterale, il tempo dell'operazione (a meno che non sopravvengano complicazioni: torsione, ernia e trauma) è a discrezione del chirurgo, in quanto dipende dalla sua esperienza e dalla sua scelta chirurgica.

Se invece la criptorchidia è bilaterale, l'intervento deve essere praticato prima dei 6 anni di età, cioè prima che si stabiliscano le note alterazioni strutturali del tratto tubuloseminale.

2. *Tecnica chirurgica.* - Nei casi in cui il testicolo criptorchide è palpabile nella regione inguinogenitale, quasi sempre è possibile l'abbassamento nella borsa scrotale omologa in un solo tempo chirurgico e la via di accesso preferita è quella inguinale.

Nei casi invece in cui il testicolo criptorchide non è palpabile e si pone pertanto diagnosi di criptorchidia endoaddominale, alcune volte non basta un sol tempo chirurgico per portare il testicolo nella borsa scrotale, bensì si deve ricorrere al cosiddetto « tempo intermedio », che consiste nel fissare temporaneamente il testicolo nel canale inguinale o nella regione inguinocrurale.

Dopo un periodo di attesa, che va dai 6 mesi ai 2 anni, si reinterviene per abbassare definitivamente il testicolo nella borsa scrotale: questa attesa viene giustificata dall'ipotesi che in detto periodo gli elementi funicolari siano soggetti ad un adeguato allungamento sia per l'azione traente esercitata dalla coscia, sia per la normale crescita del bambino. Bisogna però tener presente che il « tempo intermedio » presenta dei rischi chirurgici, in quanto al secondo intervento possono essere lesi gli elementi funicolari.

Per superare queste difficoltà alcuni AA. (Flinn, Lipton) consigliano, nelle criptorchidie endoaddominali, di usare come vie di accesso chirurgico o quella mediana transaddominale o quella di Cheatle-Henry (incisione sovrapubica tipo Pfannestiel).

I vantaggi di queste due vie sarebbero dati da: una maggiore esposizione del campo operatorio; possibilità di seguire per tutto il loro decorso sia i vasi spermatici interni sia il defe-

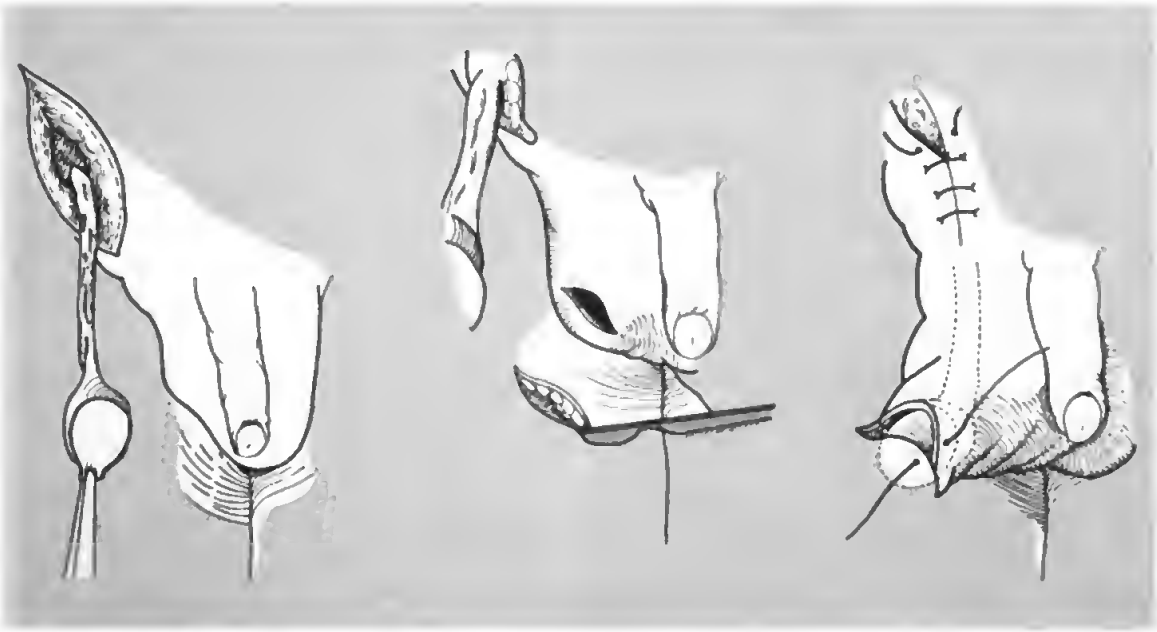


Fig. 6. Tecnica di fissazione del testicolo alla coscia mediante un tunnel scrotale.

Digitized by Google

rente, rendendo così più facile la loro liberazione; possibilità di intervento bilaterale con un'unica incisione.

Quale che sia la via di accesso, il tempo fondamentale di questo intervento è quello della funicololisi, cioè della liberazione da tutte le aderenze in sede retroperitoneale dei vasi spermatici e del deferente, con apertura della parete posteriore del canale inguinale mediante incisione della *fascia transversalis* fibrosa, associata in qualche caso alla sezione, fra due legature, dei vasi epigastrici inferiori (fig. 5, *A*, *B*).

Queste manovre fanno sì che deferente e vasi spermatici, accollati all'altezza dell'anello inguinale interno, una volta liberati, si separino formando fra loro un angolo aperto medialmente: i vasi spermatici, diventando rettilinei, si allungano e permettono così la discesa del testicolo nello scroto (fig. 5, *C*).

La contenzione del testicolo nella borsa scrotale omologa può essere ottenuta chirurgicamente in vari modi: fissazione del testicolo nella borsa scrotale controlaterale dopo aver perforato il setto interscrotale (Ombredanne); fissazione mediante un punto elastico alla coscia corrispondente al testicolo abbassato (Gross); fissazione alla coscia mediante un tunnel scrotale (Torek) (fig. 6); fissazione del testicolo, con vari accorgimenti tecnici, ai tessuti dartoici.

3. *Risultati dell'orchidopessi.* – Vanno considerati sotto due punti di vista: quello estetico e quello funzionale.

Il risultato estetico, nella maggioranza dei casi, è ottimale; nei casi, però, in cui alla fine della cura chirurgica il testicolo non si sia potuto abbassare nella borsa scrotale omologa, da alcuni chirurghi è consigliato l'uso di protesi in silicone.

Lo studio della funzionalità del testicolo si basa su esami istologici e enzimatici delle biopsie testicolari, su esami chimicobiologici di liquido seminale e sulla capacità di procreazione (naturalmente vanno distinti i casi bilaterali da quelli unilaterali).

Kiesewetter, su 29 casi di c. bilaterale, riporta un miglioramento del quadro istologico del 75% ca.; Bergstrand del 70%. Gross e Jewett riportano la loro esperienza su 1222 interventi per c.: di questi, 38 criptorchidi bilaterali furono esaminati successivamente per valutare l'indice di fertilità e nel 79% di essi fu riscontrata una « fertilità accettabile ».

Charny e Wolgin, per altro, sono dell'opinione che l'orchidopessi, pur dando risultati clinici ottimali (volume, consistenza, accrescimento e sensibilità del testicolo abbassato), può non ottenere un buon risultato funzionale.

Noi a questo punto vorremmo concludere con Williams: « Anche se in senso lato abbiamo risultati soddisfacenti da interventi di orchidopessi, eseguiti in soggetti con criptorchidia bilaterale, poco conosciamo ancora sui risultati funzionali di questa operazione. Gli studi pre- e postoperatori sui testicoli criptorchidi sono estremamente difficili e finchè non sarà possibile avere, in ampie casistiche di orchidopessie, ben classificate, sia la posizione anatomica iniziale del testicolo e le sue condizioni istologiche e funzionali preoperatorie, e sia, parallelamente, la posizione anatomica e funzionalità postoperatorie, sarà molto problematico indicare le possibilità, per un bambino criptorchide, di diventare un uomo fertile ».

Bibliografia

Beltrame A., Casertano F., Chiara F., *Riv. Chir. Pediat.*, 1971, **4**, 283.
Bergstand C. G., Quist O., *Acta Paediat. Scand.*, 1964, **53**, 339.
Bill A. H., Shanahan D. A., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1971, **44**, 1571.
Caucci M., *Riv. Chir. Pediat.*, 1965, **3**, 467.
Charny C. W., Wolgin W., *Cryptorchidism*, 1957, Hoeber, New York.
Farrington G. H., *J. Pediat. Surg.*, 1969, **4**, 606.
Flinn R. A., Lowell R. K., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1971, **133**, 285.
Fonkalsrud E. W., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1970, **50**, 847.
Gross R. E., *The Surgery of Infancy and Childhood*, 1953, Saunders, Philadelphia.
Gross R. E., Jewett Th. C., *J.A.M.A.*, 1956, **160**, 634.
Kiesewetter W. B., Shull W. R., Fetterman G. H., *J. Pediat. Surg.*, 1969, **4**, 59.
Lipton S., *Surgery*, 1962, **50**, 846.
Lunderquist A., Nommesen N. *et al.*, *Acta Paediat. Scand.*, 1968, **57**, 473.
Ombredanne A. D., *Ann. Surg.*, 1929, **90**, 847.
Riker W. L., *Amer. J. Surg.*, 1961, **101**, 664.
Romualdi P., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1950, **52**, 269.
Swenson O., *Pediatric Surgery*, 1969, Butterworths, London, p. 573.
Torek F., *Ann. Surg.*, 1931, **94**, 97.
Williams I. D., *Paediatric Urology*, 1968, Butterworths, London, p. 460.

FRANCO BERGAMI

CRISAROBINA

[composto modernamente di *chrys-*, cfr. gr. *chryso* - 'aureo', 'giallo-oro' e del nome specifico (*ar*)*aroba*; cfr. testo]. - F. *chrysarobine*. - I. *chrysarobin*. - T. *Chrysarobin*. - S. *crisarobina*.

La crisarobina è una miscela cristallina di sostanze ottenute per estrazione con solventi organici (cloroformio, benzene) dalla *polvere di Araroba* o *di Goa*, la quale si ottiene dalla cavità del tronco dell'*Andira araroba* Aguiar (leguminosa), grande albero del Brasile. È una polvere color giallo-arancio, poco solubile in acqua, più solubile in vari solventi organici.

La c. possiede un'energica azione riducente, combinandosi con l'ossigeno per formare *ac. crisofanica* (v. CRISOFANICO ACIDO). Questa sua proprietà chimica rende ragione dell'azione farmacologica. Infatti la c. è stata usata nella cura di alcune malattie della pelle, soprattutto nella psoriasi e, in soluzione satura eterea, contro le verruche.

La c. attualmente non è più adoperata, anche per le frequenti azioni irritative che provoca sulla cute e sulle mucose (specie le congiuntive), e, una volta assorbita attraverso la pelle, sul rene.

È stata depennata dalla F.U.

ALBERTO LOIZZO

CRISOFANICO ACIDO

[composto modernamente di *chryso-*, cfr. gr. *chryso-* 'aureo', 'giallo-oro' e di *-phano*, cfr. gr. *phàinō* 'apparire'; cfr. testo]. - *Sin.*: 1,8-diidrossi-3-metilantrachinone. - F. *acide chrysophanique*. - I. *chrysophanic acid*. - T. *Chrysophansäure*. - S. *ácido crisofánico*.

L'ac. crisofanico è un derivato dell'antracene (v. ANTRACENE E ANTRACENICI PURGANTI) e corrisponde alla formula: $C_{11}H_5(OH)_2(CH_3)O_2$.

Si presenta come una polvere gialla, insapora (p. m. 254,23; p. f. + 196 °C; al punto di ebollizione sublima), poco solubile in acqua, solubile in alcol (0,05 g in 100 ml, a + 25 °C), in etere, cloroformio, benzolo; poco solubile in solfuro di carbonio.

L'ac. c. è stato trovato nelle radici del rabarbaro (v.) (in quello cinese nella quantità del 3% ca.), nelle foglie di sena (v.), in alcuni *Rumex*. Più comunemente l'ac. c. si ricava dal rabarbaro.

L'ac. c. ha interesse pratico come *parassiticida*, e a questo scopo viene usato, esternamente, in forma di pomata (1-2 : 30), collodio (5 : 100), e in soluzione eterea o cloroformica (10 : 100), in diverse forme cutanee come acne, psoriasi, eritrasma, micosi varie, etc.

È meno attivo della crisarobina, ma, come questa, deve essere usato cautamente per la facilità con cui dà eritemi e intossicazioni; l'uso dell'ac. c. è al giorno d'oggi pressochè abbandonato.

L'ac. c. viene eliminato con le urine, alle quali impartisce una colorazione giallo-bruna, e anche con il sudore. Per tale motivo può presentare l'inconveniente di macchiare di giallo la biancheria.

RED.

Digitized by Google

CRISTALLINO

F. *cristallin.* - I. *crystalline.* - T. *Lens crystallina*; *Linse.* - S. *cristalino.*

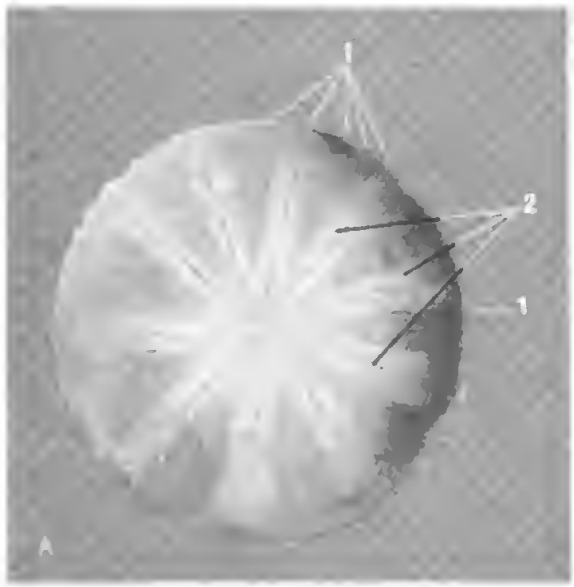
Anatomia

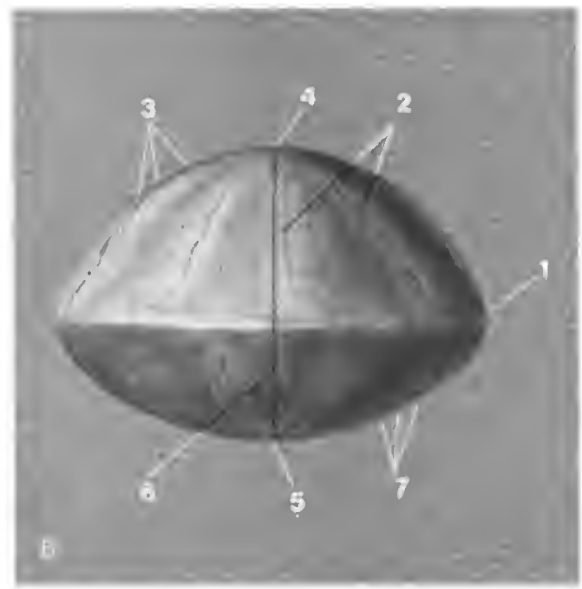
Il cristallino è una formazione trasparente simile ad una lente biconvessa, situata nell'interno dell'occhio tra iride e corpo vitreo. In esso distinguiamo una superficie anteriore, che ha un raggio di curvatura di 10 mm, e una superficie posteriore, più curva, con un raggio di curvatura di 6 mm. La linea dove confluiscono la superficie anteriore e la superficie posteriore si chiama equatore del c.; polo anteriore è il punto centrale della superficie anteriore, polo posteriore il punto centrale della superficie posteriore (fig. 1). Lo spessore del c., cioè la distanza tra i due poli, varia da 3,6 mm a 4,6 mm; il diametro equatoriale è di 9-10 mm.

Il c. è tenuto in posto e sospeso al corpo ciliare mediante un complesso di filamenti che costituiscono la zonula di Zinn. Questi filamenti dalla superficie interna del corpo ciliare si dirigono verso l'equatore del c. e si fissano: parte alla superficie anteriore, parte alla superficie posteriore e parte anche all'equatore stesso.

Il c. è un organo di origine ectodermica, derivante da un'invaginazione dell'ectoderma embrionale che costituisce la cosiddetta vescicola e quindi, originariamente, è costituito da cellule epiteliali. È avvolto da una capsula (capsula lenticolare), distinta in capsula o cristalloide anteriore, dello spessore di ca. 10 μ, e capsula o cristalloide posteriore dello spessore di ca. 7 μ.

Al disotto della cristalloide anteriore si trova uno strato di cellule epiteliali cubiche, che, verso l'equatore, si allungano e si trasformano man mano in fibre allungate disposte parallelamente alla superficie (fig. 2). Con l'al-





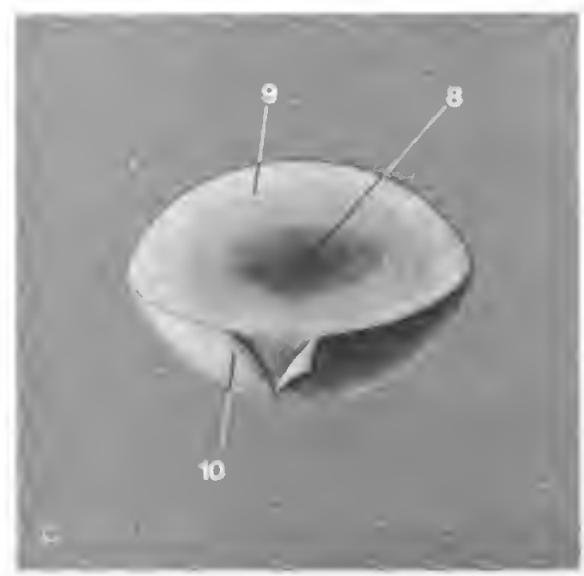


Fig. 1. *A*) C. visto anteriormente: il polo anteriore è il punto centrale della superficie anteriore. *B*) C. visto dall'equatore: si noti la maggiore convessità della superficie posteriore rispetto a quella anteriore. *C*) Sezione del c. attraverso l'equatore: calotta anteriore. 1) Equatore. 2) Raggi del c. 3) Faccia posteriore. 4) Polo posteriore. 5) Polo anteriore. 6) Asse. 7) Faccia anteriore. 8) Nucleo. 9) Corteccia. 10) Capsula. (*Da Sobotta, modificata*).

Digitized by Google

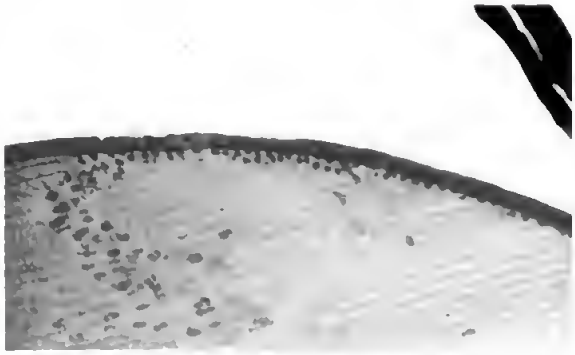


Fig. 2. Sezione del c. a livello dell'equatore. È evidente la cristalloide e la disposizione dei nuclei delle fibre. Colorazione con la reazione p.a.S. o ematossilina. (*Istoteca Virno*).

lungamento delle cellule, i nuclei si distanziano sempre più dalla superficie, ripiegandosi con disposizione a forma di S verso la parte centrale del c. La cristalloide posteriore non è rivestita da epitelio.

Il tessuto lenticolare proprio è costituito da fibre le quali derivano dal progressivo allungamento delle cellule epiteliali. Esse appaiono in sezione trasversa con aspetto di fascetti esagonali addossati tra loro e tenuti connessi da una sostanza cementante (figg. 3 e 4). Le fibre superficiali formano la corteccia, quelle profonde il nucleo lenticolare. Il c. si accresce per apposizione di nuovi strati di fibre in superficie: nella vecchiaia si ha un aumento di volume e, nello stesso tempo, un ispessimento ed una sclerosi degli strati centrali.

Benché sia stata ormai dimostrata la presenza di nuclei, nucleoli, mitocondri, reticolo endoplasmatico granulare e agranulare e complesso di Golgi nell'epitelio e nelle fibre lenticolari più superficiali, il c., rispetto agli altri tessuti, è complessivamente molto povero di organelli endocellulari. I mitocondri diventano rarissimi negli strati corticali più profondi, mentre il citoplasma delle fibre contiene materiale fibrillare osmiofilo in quantità sempre maggiore man mano che si progredisce verso il nucleo. Recenti indagini di microscopia elettronica hanno rivelato che le fibre lenticolari sono rivestite da membrane a decorso quasi sempre parallelo e che lo spazio extracellulare interposto tra le singole membrane è molto esiguo (80 Å).

Il c. è sprovvisto completamente di vasi e di nervi; esso assume il materiale nutritizio attraverso la capsula per diffusione dai liquidi circumambienti: umor acqueo e umor vitreo. La capsula lenticolare si deve quindi considerare come una membrana dialitica attraverso la quale si diffondono sostanze colloidi, mentre non si diffonde che qualche sostanza cristalloide.

Composizione chimica

Su 100 g di sostanza lenticolare se ne riscontrano 63 di acqua, 35 di proteine, 0,3 di lipidi, 0,7 di glicidi, 1 di sali. Le proteine rappresentano pertanto i principali costituenti del c. Esse sono così suddivise: albuminoidi insolubili 11,9%, α-cristallina 31,1%, β-cristallina 51,5%, albumina 1,4%.

Il glutatione è presente in notevole concentrazione, specialmente negli strati esterni della corteccia (100-170 mg per 100 g di sostanza fresca). Sono state inoltre riscontrate creatina, creatinina, urea (20 mg%) e i seguenti minerali: Na, K, Ca, Mg, Cl, P e S. Tra le diverse vitamine isolate nel c. (A, B_1, B_2, C, PP) l'ac. ascorbico ha indubbiamente un'importanza preminente. La sua concentrazione infatti è molto elevata e supera di ca. 10 volte quella plasmatica.

Per la fisiologia: v. ACCOMODAZIONE (I, 163).

Semeiologia

Nell'esame clinico del c. dobbiamo prendere in considerazione diversi elementi: anzitutto, in certi casi, bisogna dimostrare se esso esiste e si trova in posto.

Fig. 3. Sezione di c. di coniglio. Osservazione al microscopio elettronico a scansione. Le « fibre » della lente appaiono regolarmente stratificate (500 ×). (*Da P. Motta, P. M. Andews, K. R. Porter*).

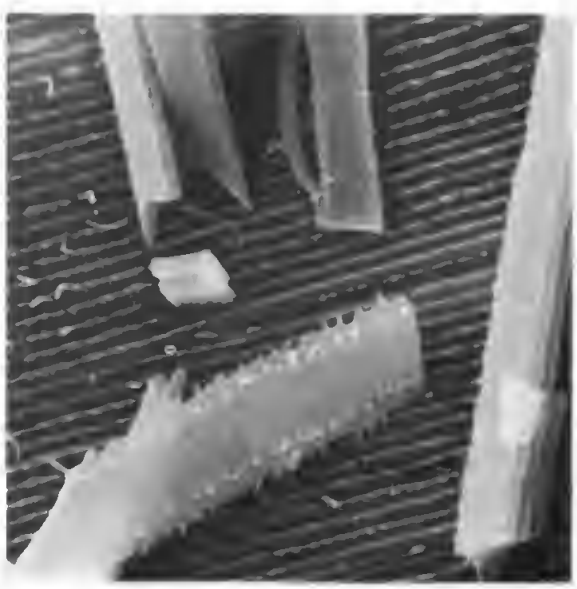


Fig. 4. « Fibre » del c. isolate e osservate al microscopio elettronico a scansione. Le fibre del c. sono cellule profondamente trasformate e appiattite. I margini dentellati (frecce) servono a formare incastri intercellulari (6000 ×). (*Da P. Motta et al.*).

Digitized by Google

Per dimostrare in modo indiscutibile l'*esistenza del c.* si può ricorrere alle immagini di Purkinje e Sanson: si mette davanti e un po' lateralmente all'occhio una piccola ma intensa sorgente luminosa. Questa viene riflessa dalle superfici speculari dei mezzi diottrici dell'occhio, cioè dalla superficie della cornea, dalla superficie anteriore e dalla superficie posteriore del c. Si osservano così 3 immagini: 2 diritte e più grandi, riflesse dalla cornea e dalla superficie anteriore del c., che agiscono come specchi convessi; la terza più piccola, più luminosa e capovolta, data dalla superficie posteriore del c., che agisce come specchio concavo.

Il c. può mancare perché può essere stato espulso dal globo o per atto chirurgico o per traumatismo, o può occupare un'altra parte del globo fuori dalla sua sede abituale. In tali casi mancano le due immagini riflesse dalle sue superfici. Inoltre, essendo allora la camera anteriore più profonda, l'iride è spinta più all'interno, e, non appoggiando più sulla superficie anteriore del c., oscilla coi piccoli movimenti dell'occhio e della testa (iridodonesi).

Per dimostrare le opacità del c. è opportuno praticare l'esame in camera oscura: ad illuminazione laterale le opacità appaiono di colore grigiastro; all'esame oftalmoscopico appaiono oscure sul fondo rosso della pupilla.

Importanti risultati nell'esame clinico del c. sono stati realizzati in questi ultimi tempi mediante l'esame biomicroscopico con la lampada a fessura (v. BIOMICROSCOPIA OCULARE). È necessario che la fessura luminosa sia piuttosto ristretta e l'angolo di illuminazione non troppo acuto.

Già prima che la biomicroscopia entrasse nella pratica oftalmologica, alcuni AA. avevano rilevato che, oltre alle immagini speculari date dalle superfici anteriore e posteriore del c., si potevano formare altre immagini nel c., dovute alla riflessione della luce in corrispondenza della superficie del nucleo lenticolare. Con la lampada a fessura si misero in evidenza nel c. delle zone di discontinuità che danno luogo ad altre superfici riflettenti, oltre a quelle delle superfici anteriore e posteriore.

Tali zone di discontinuità sono 10, ma possono essere schematicamente ridotte a 6, separanti 3 sezioni ottiche di principale importanza (v. fig. 5).

1) Al centro il nucleo fetale, che corrisponde al c. alla nascita. Sulla sua superficie anteriore è rilevabile un'immagine a forma di Y e, sulla superficie posteriore, una seconda immagine a forma di Y rovesciato (cosiddette suture del c.).

2) Attorno al nucleo fetale, il nucleo adulto, che corrisponde al c. dell'individuo al termine della sua crescita.

3) Più all'esterno la corteccia, costituita dalle fibre più adulte, formatesi dall'età in cui ha termine lo sviluppo dell'organismo in poi, e rivestita dalla cristalloide.

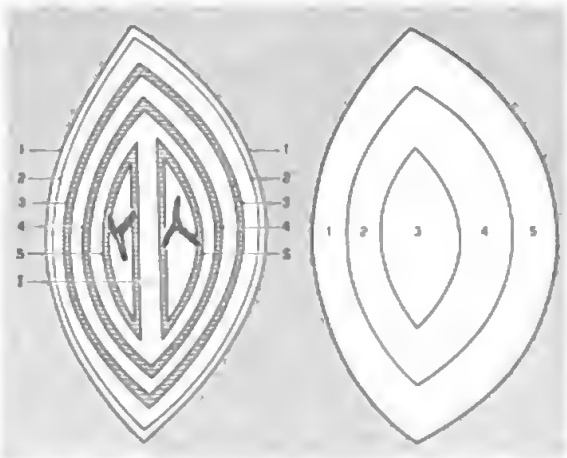


Fig. 5. Schema biomicroscopico del c. *A sinistra*, schema di di Vogt. 1) Superficie anteriore e posteriore del c. 2) Bande di disgiunzione anteriori e posteriori. 3) Superficie anteriore e posteriore del nucleo adulto. Lo spazio compreso fra 1 e 3 anteriore e posteriore corrisponde alla capsula del c. 4) Superficie anteriore e posteriore del nucleo embrionario. Lo spazio compreso tra 3 e 4 anteriore e posteriore corrisponde al nucleo adulto. 5) Superficie di disgiunzione a grano di caffè nell'interno dei nuclei embrionari limitanti tra loro lo spazio 1. *A destra*, schema semplificato. 1 e 5) Capsula anteriore e posteriore. 2 e 4) Nucleo adulto. 3) Nucleo embrionario.

Patologia

Il c., non possedendo vasi, e per la sua particolare costituzione, non è soggetto a quelle modificazioni e alterazioni anatomopatologiche che troviamo negli altri tessuti oculari: i processi infiammatori, ad es., non si manifestano nel c., almeno come processi primari. Le alterazioni che si riscontrano nel c. sono date soprattutto da processi degenerativi che determinano opacamenti della sua propria sostanza, e, inoltre, da alterazioni di forma, grandezza, posizione.

1. *Anomalie congenite.* – Frequenti sono le anomalie congenite del c., le quali, non disturbando il più delle volte la funzione visiva, passano inosservate. Fra tali anomalie, le più comuni sono i *residui della membrana pupillare*, presentantisi come filamenti a festoni o a rete di ragno, che si inseriscono davanti al c. sul collaretto dell'iride, o come residui pigmentati a forma di piccole stellette sulla cristalloide anteriore. Altre anomalie congenite sono date dai *residui fisiologici della ialoidea* sotto l'aspetto di un corpuscolo tondeggiante biancastro in vicinanza del polo posteriore del c., da cui si diparte un filamento biancastro a forma di spirale liberamente fluttuante nel vitreo.

Tra le alterazioni congenite del c., dobbiamo ricordare anche il *lenticono*, dovuto ad anomalia di curvatura delle superfici anteriore e posteriore. Alcuni AA. mettono in dubbio l'esistenza di un lenticono anteriore, ma anche recentemente sono stati osservati casi che comprovano l'esistenza di questa anomalia.

Nel lenticono anteriore si riscontra una prominenza del polo anteriore del c. in camera anteriore: ad illuminazione laterale si osserva come una specie di goccia d'olio nel campo pupillare. La rifrazione viene naturalmente alterata, determinandosi rifrazione miopica nel centro del campo pupillare ed emmetropica o ipermetropica alla periferia.

Le osservazioni di lenticono posteriore sono meno rare. Anche in questi casi si hanno disturbi visivi dati dalla doppia rifrazione con miopia centrale. A pupilla dilatata si può rilevare direttamente la deformazione conica del c. nella regione del polo posteriore.

Come alterazioni congenite si possono avere *ectopie del c.*, associate spesso a sviluppo incompleto e ad opacità, riscontrabili nella sindrome di Marfan e nell'omocistinuria; inoltre sublussazioni del c., nelle quali questo, generalmente, ha forma e volume normale, ma si trova spostato dalla sua normale posizione per alterazioni del legamento sospensore.

2. *Cataratte.* – Le cataratte costituiscono le più importanti alterazioni del c. Di esse viene fatta trattazione a parte (v. CATARATTA).

3. *Lussazioni.* – Si distinguono sublussazioni e lussazioni del c. Nelle sublussazioni il c. è solo parzialmente rimosso

Digitized by Google

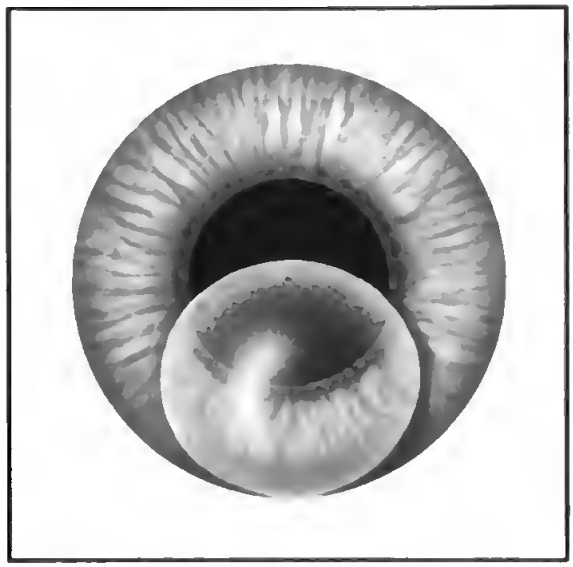


Fig. 6. Lussazione del c. in camera anteriore.

dalla sua normale posizione. La diagnosi si basa su diversi sintomi, come: l'iridodonesi o tremolio dell'iride, dovuto al fatto che l'iride non si appoggia più sul c.; la maggiore profondità della camera anteriore; le modificazioni del potere rifrangente dell'occhio, per la posizione obliqua del c. Nella *lussazione* vera si ha una più estesa e completa lacerazione della zonula e il c. abbandona la sua sede abituale. Si possono avere:

a) *Lussazione in camera anteriore*: in questo caso, se il c. è trasparente, appare come una goccia di olio dietro la cornea; la camera anteriore è profonda (fig. 6).

b) *Lussazione in camera posteriore*: il soggetto avverte spesso diplopia monoculare; nel campo pupillare appare l'equatore del c.: la pupilla è divisa in due parti distinte con rifrazione diversa e questo spiega la diplopia.

c) *Lussazione nel vitreo*: il campo pupillare appare quasi sempre totalmente libero; l'aumento della profondità della camera anteriore, l'iridodonesi, la rifrazione fortemente ipermetropica (v. AFACHIA), la mancanza delle immagini di Purkinje permettono la diagnosi.

d) *Lussazione del cristallino sotto la congiuntiva*: si determina quando, per un forte trauma sull'occhio, si ha rottura della sclera, mentre la congiuntiva bulbare, più elastica, non si lacera.

Le lussazioni del c. possono essere *spontanee* o *traumatiche*: le prime, ordinariamente, sono congenite e frequentemente sono associate ad altre alterazioni dell'occhio, come: aniridia, microftalmo, colobomi.

La cura consiste nell'asportazione, tutte le volte che sia possibile, del c. lussato.

Bibliografia

Auricchio G., Testa M., *Atti LI Congr. Soc. Ital. Oftal.*, 1968, Arte della Stampa, Roma.

Bailliart P., Magitot A., *Manuel d'ophtalmologie*, 1950, Doin & Masson, Paris.

Duke-Elder W. S., *System of Ophthalmology*, XI, 1969, Kimpton, London.

Nordmann J., *Biologie du cristallin*, 1954, Masson, Paris.

Parsons J. H., Duke-Elder W. S., *Diseases of the Eye*, 1948, Churchill, London.

Pirie A., Van Heyningen R., *Biochemistry of the Eye*, 1956, Blackwell, Oxford.

DONATO CATTANEO E GIOVANNI TOTA

CRISTALLINO STATO

F. *état cristallin*. - I. *crystalline state*. - T. *krystalliner Zustand*. - S. *estado cristalino*.

Una prima suddivisione della materia in rapporto all'aggregazione dei suoi costituenti elementari (atomi e molecole) porta a distinguere fra stato solido (v. SOLIDO STATO) e stato fluido (v. LIQUIDO STATO; GASSOSO STATO). Mentre nei fluidi l'ordinamento spaziale delle particelle costituenti la materia varia da istante ad istante, e da punto a punto, nei solidi tali particelle sono, entro certi limiti, fisse, costrette ad occupare determinate posizioni dello spazio. In taluni solidi inoltre le particelle elementari (atomi, ioni, radicali, etc.) hanno la tendenza a disporsi, l'una rispetto all'altra, in maniera del tutto ordinata, caratteristica, per struttura e dimensioni, della natura chimica del corpo che si considera. In quest'ultimo caso i solidi mostrano la tendenza ad essere delimitati da superfici naturali piane, intersecantisi secondo forme poliedriche ben determinate, che si ripetono identiche fin nelle più piccole porzioni del solido considerato.

Si parla allora di solidi allo *stato cristallino*. *Cristallo* si chiama ogni solido delimitato da facce piane naturali. Si ritiene che lo s. c. rappresenti lo stato solido per eccellenza. Va notato che, in rapporto con le condizioni fisiche in cui avviene la solidificazione, una medesima sostanza può risultare amorfa o cristallina, ed eventualmente con strutture cristalline diverse.

Monocristallo si chiama la più piccola porzione di un solido cristallizzato nel quale tutti gli elementi hanno una medesima disposizione, corrispondente al macroscopico poliedro che delimita con facce naturali (di sfaldatura) la porzione di materia considerata.

Solido *microcristallino* è un corpo formato dall'aggregazione disordinata di minutissimi cristalli.

La più piccola parte di un solido cristallino che conservi tutte le proprietà fisiche e geometriche caratteristiche di un monocristallo del medesimo corpo si chiama *cella elementare*: è la cella elementare che, ripetendosi ordinatamente nello spazio, porta ai campioni cristallini di maggiori dimensioni. In questi, come nella cella elementare, atomi, ioni e radicali hanno la tendenza a disporsi ordinatamente ai vertici di regolari reticoli spaziali, che, come i poliedri con i quali si potrebbero identificare i cristalli, presentano particolari caratteristiche di simmetria (*centri*, *assi*, *piani*, etc.): in base a queste simmetrie, che a seconda della forma cristallina implicano la possibilità di trovare per gli spigoli a, b, c, e per gli angoli α, β, γ fra gli spigoli stessi, valori tutti diversi, oppure soltanto parzialmente diversi, si dimostra che esistono soltanto 7 tipi fondamentali di celle elementari: ad altrettanti si riducono pertanto anche i sistemi cristallini. La fig. 1 mostra come questi sistemi vengano usualmente designati, in relazione con i particolari valori di spigoli e angoli, e dà un'idea dei 14 tipi di reticolo tridimensionale che vi corrispondono.

Giova ricordare che queste fondamentali proprietà delle strutture cristalline, già da molto tempo riconosciute grazie agli studi di Biringuccio (1540), di Stenone (1669) e di Romé de l'Isle (1783) per quel che concerne la *legge della costanza dell'angolo diedro*, e grazie agli studi di Haüy (1783) per quel che concerne la *legge di costanza della simmetria* e quella di *razionalità degli indici*, sono rimaste confermate dall'analisi diretta delle strutture cristalline elementari che le ricerche sulla diffrazione dei raggi X di von Laue (1913), successivamente perfezionate da Bragg, hanno reso possibile.

Quest'ultimo metodo (roentgencristallografia) si basa sul fatto che i reticoli cristallini avendo un *passo*, d, dell'ordine di 10^{-8} cm, comparabile cioè con la lunghezza d'onda dei raggi X, possono comportarsi per queste radiazioni allo stesso modo

Digitized by Google

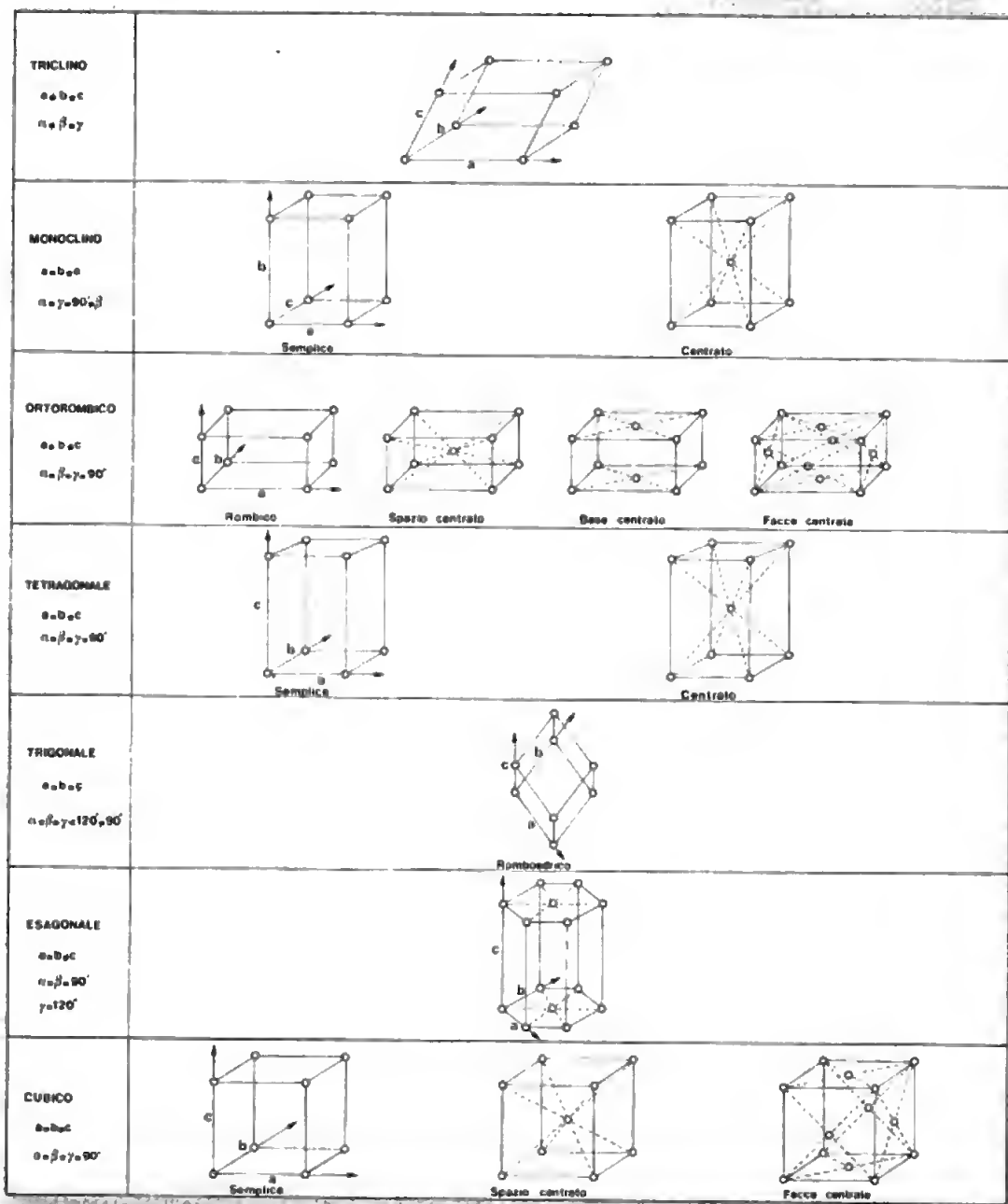


Fig. 1. Sistemi cristallini e reticoli tridimensionali corrispondenti. α, β, γ sono gli angoli formati rispettivamente dagli spigoli b c, a c, a b.

Digitized by Google

con cui i reticoli ottici artificiali (Rowland) si comportano con la luce. Trattasi però, nel caso dei cristalli, di reticoli a 3 dimensioni: comunque dall'esame delle direzioni dei raggi diffratti, o riflessi, selettivamente, e dalla misura della loro intensità relativa, è possibile risalire alla disposizione degli atomi nella cella elementare, e al riconoscimento delle reciproche posizioni anche nel caso in cui, trattandosi di composti chimici, essi sono di due o più tipi diversi.

Altri metodi di analisi diffrattometrica delle strutture elementari nei solidi e nei liquidi sono stati messi a punto e applicati in tempi più recenti. Ricordiamo quello di Debye per l'analisi con i raggi X di polveri o sostanze microcristalline, e quelli che utilizzano la diffrazione degli elettroni e dei neutroni, resa possibile dal comportamento come onde (onde di De Broglie, con $\lambda = \frac{h}{m \cdot v}$) che caratterizza l'interazione di questi corpuscoli in moto con gli atomi della materia.

D'altra parte molte analisi sui materiali policristallini continuano ad essere fatte ancor oggi, e con ottimi risultati, coi metodi tradizionali, quali quello del *goniometro* (d'applicazione e ottico) e quello del *microscopio polarizzatore*. Si fonda, quest'ultimo, sul fatto che i mezzi cristallini trasparenti hanno spesso proprietà ottiche diverse nelle varie direzioni cristallografiche, sono cioè anisotrope. Ne seguono diversità di indice di rifrazione e, in taluni casi, birifrangenza in tutte le direzioni diverse dall'asse di simmetria principale (*asse ottico*). Questa birifrangenza è d'altronde una conseguenza dell'attitudine che questi mezzi hanno a propagare in una medesima direzione con velocità diverse un'identica radiazione luminosa rettilineamente polarizzata, a seconda dell'orientazione del piano di polarizzazione di questa: per questo birifrangenza è sinonimo di anisotropia.

Dal punto di vista delle forze di legame fra gli atomi di un reticolo cristallino si possono considerare vari casi, da quello dei gas nobili solidificati, in cui le forze sono assai deboli e di semplice interpretazione, a quello dei cristalli ionici, dove le forze sono assai più intense, essendo quelle che si manifestano fra ioni di segno opposto. Appartengono a questo gruppo i cristalli di NaCl, KCl, etc.

Altro tipo di legame è quello covalente, che si origina, come il legame omopolare della chimica, fra due elettroni appartenenti ai differenti atomi legati insieme. Vi è infine il legame idrogeno (v.), che si verifica nel caso in cui l atomo d'idrogeno è contemporaneamente legato a 2 altri atomi diversi: esso è tipico di atomi assai elettronegativi come F, O, N. Con questo legame, tipico dell'H_2O, come si spiegano le particolari proprietà dell'acqua, così si spiegano anche quelle del ghiaccio, e le strutture di molte proteine. Si spiegano pure certi fenomeni di polimerizzazione, e qualche particolare struttura di sostanze interessanti la genetica molecolare, come ad es., gli acidi nucleici.

A parte va considerato, infine, il legame metallico, caratterizzato dalle interazioni che possono esercitarsi fra ioni tutti positivi, immersi in un continuo di elettroni negativi.

I sensibili mezzi di indagine sperimentale messi a punto negli ultimi decenni hanno permesso di evidenziare anche le più piccole imperfezioni nella cristallizzazione: trattasi, nella maggior parte dei casi, di difetti che interessano atomi singoli o zone assai ristrette di un cristallo. Ricordiamo fra questi:

a) le *dislocazioni*, che si possono produrre in una regione del cristallo sottoposta a sforzi particolari;

b) le *vacanze* o *lacune* (difetti di Shottky), corrispondenti ad un atomo o ione mancanti;

c) gli *atomi interstiziali* (difetti di Frenkel) che corrispondono invece ad un atomo di specie identica o no a quelli del cristallo, situato in posizione diversa da quelle caratteristiche del reticolo; anche atomi corrispondenti a piccole impurità si collocano spesso in questo modo;

d) infine, con riguardo agli elettroni di valenza, si possono avere eccessi o carenze di questi intorno a qualche atomo del reticolo (*elettroni* e *buchi*, rispettivamente).

Vari sono i modi con i quali si possono produrre questi diversi tipi di difetti puntiformi. Opportunamente dosati e localizzati in particolari materiali essi hanno consentito fra l'altro il grandioso sviluppo delle applicazioni dei semiconduttori all'elettronica dello stato solido.

Una breve menzione va fatta infine dei cosiddetti *cristalli liquidi*. In talune sostanze la tendenza ad un'ordinata disposizione degli atomi è così grande che la fase cristallina si conserva in qualche modo anche quando, a seguito di un riscaldamento, si giunge ad una fase intermedia, mesomorfa o paracristallina, che prelude alla definitiva fusione.

Di tali proprietà godono ad es., il *p*-azossianisolo e il *p*-azossifenetolo che, a 116 e a 134 °C, rispettivamente, passano ad una fase mesomorfa detta *nematica*, perchè caratterizzata da fili o bastoncini, e danno poi luogo, alla temperatura di 135 °C e di 165 °C, rispettivamente, ad una fase liquida amorfa.

Altre sostanze invece, come ad es. l'oleato d'ammonio o quello di colesterina, per riscaldamento mostrano una fase mesomorfa di tipo molle, detta appunto *smectico*. Altre ancora, come ad es., l'anisalaminocinnamato di etile, che può assumere una fase smectica da 108 a 117 °C, e poi una fase nematica fino a 138 °C, temperatura alla quale diviene liquido amorfo, mostrano un più complicato passaggio dallo stato cristallino a quello amorfo o viceversa. La tabella schematica che segue può indicare le principali caratteristiche di questi corpi allo stato mesomorfo.

STATO CRISTALLINO
⇅
SMECTICO

Le molecole sono parallele e in strati, con i loro assi maggiori normali ai piani degli strati. Birifrangenza positiva. Assenza di potere rotatorio.

⇅ NEMATICO	⇅ COLESTERICO
Le molecole sono parallele, ma non in strati. Birifrangenza positiva. Assenza di potere rotatorio.	*Le molecole sono considerate come una struttura nematica tarta, e l'asse di torsione è perpendicolare all'asse maggiore delle molecole. Birifrangenza negativa. Attività rotatoria di segno destro- o levogiro.*

⇅
LIQUIDO AMORFO

Lo studio dei corpi mesomorfi ha avuto inizio nel 1889 ad opera del Lehmann; è proseguito poi da parte di G. Friedel e di molti altri, e oggi è ritornato di notevole interesse. Si può dire che nel campo della biologia e dell'embriologia essi siano importanti perchè sembra ormai provato che stati paracristallini esistono indubbiamente nelle cellule viventi. Essi d'altra parte sembrano i più confacenti alle funzioni biologiche, unendo insieme la fluidità e diffusibilità dei liquidi biologici con la struttura interna caratteristica dei solidi cristallini.

Un'interessante applicazione medica dei cristalli liquidi colesterici è stata fatta di recente alla termografia cutanea. A differenza di quella basata sull'uso dell'infrarosso, questa è fondata sul fatto che uno strato di cristalli liquidi colesterici illuminato in luce bianca diffusa dà luogo, per riflessione selettiva, a colorazioni diverse da punto a punto, le quali, a parità di condizioni (angoli di incidenza e di osservazione, etc.), di-

Digitized by Google

pendono dalla temperatura cui si trovano i vari punti dello strato.

In pratica la porzione della cute del paziente da controllare si prepara stendendo anzitutto su di essa uno strato di grafite colloidale: su questo viene quindi stesa la sostanza colesterica in strato molto sottile, come si ottiene partendo da una soluzione. La sostanza va scelta in modo che l'intervallo di temperatura in cui essa si presenta sensibile corrisponda alle temperature che si vogliono esplorare. Esperienze sono state fatte ad es. con una miscela formata con l'80% di nonanoato, il 15% di cloruro ed il 5% di oleato di colesterile.

Bibliografia

Artini E., *I minerali*, 1941, Hoepli, Milano.
Brown G. H., Doane I. W., Neff V. D., *Solid State Sci.*, 1970, 1, 303.
Buerger M. J., *X-Ray Crystallography*, 1942, Wiley, New York.
Bunn C. W., *Chemical Crystallography*, 1948, Clarendon Press, Oxford.
Chistyakov I. G., *Soviet. Phys. Uspekhi*, 1967, 9, 55.
Colloque sur les cristaux liquides, in *J. Physique*, 1969, supp. 11-12, tome 30.
Friedel G., *Ann. Phys.*, 1922, 18, 273; 474.
Gautherie M., Gros C., Mugel J., *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 1968, 13, 899.
Gros C., Bouriat P., *Tagung der Gesellschaft für Thermodiagnostik*, 1969, Freudenstadt.
Hartshorne N. H., Stuart A., *Crystals and the Polarising Microscope*, 1969, Arnold, London.
James R. W., *The Crystalline State*, II, 1948, Bell, London.
Johnson I. F., Porter R. S., *Liquid Crystals and Ordered Fluids*, 1970, Plenum, New York.
Kittel C., *Introduction à la physique de l'état solide*, 1970, Dunod, Paris.
Lehmann O., *Z. Phys. Chem.*, 1889, 4, 468.
Tutton A. E. H., *Crystallography and Practical Crystal Measurement*, 1922, McMillan, London.

ANGELO DRIGO

CRISTALLOIDI: v. COLLOIDALE STATO; CRISTALLINO STATO; OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA; SOLUZIONI.

CROCE ROSSA

F. *Croix Rouge*. - I. *Red Cross*. - T. *Rote Kreuz*. - S. *Cruz Roja*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1529). - **Origini** (col. 1530). - **Organizzazione internazionale e nazionale** (col. 1530).

Definizione

La Croce Rossa è un *organismo internazionale*, sorto dopo la Conferenza internazionale di Ginevra del 26-29 ottobre 1863 e la Convenzione di Ginevra del 22 agosto 1864, regolato da uno statuto di 12 articoli, approvato nella XIII Conferenza di C. R. dell'Aja (1928), operante in tutto il mondo con il fine principale di predisporre personale e mezzi da impiegare per l'assistenza e la cura dei feriti, dei malati e delle vittime di guerra.

Il suo *emblema* è costituito da una croce rossa in campo bianco (la croce è formata da 5 quadrati uguali), assunto ad insegna e denominazione di società nazionali, sorte con fini di assistenza ai feriti e malati di guerra, da prestarsi con personale volontario. Scelto in omaggio alla bandiera della Confederazione svizzera, con i colori invertiti, divenne segno del privilegio della neutralità in tempo di guerra e simbolo di solidarietà, al di sopra di ogni differenza di razza, religione, condizione politica e sociale, in conformità delle risoluzioni adottate nelle varie conferenze internazionali di C. R. e delle convenzioni tra gli Stati.

Per i paesi musulmani si è consentito che il segno di neutralità fosse rappresentato dalla mezzaluna rossa o dal leone e sole rosso.

L'uso dell'emblema è disciplinato dalla Convenzione di Ginevra del 12.8.1949 al cap. VII, art. 38 e seguenti.

Origini

Apostolo convinto e fortunato della corrente spirituale, da cui la C. R. doveva trarre origine, va considerato Enrico Dunant (1828-1910) che nel suo volume « Un souvenir de Solferino » propose per la prima volta, in modo preciso e particolare, di costituire, con personale volontario, società di soccorso ai feriti in guerra, protette da un impegno internazionale che garantisse il rispetto del personale, del materiale di assistenza, delle ambulanze e degli ospedali, da parte dei belligeranti.

Tale idea nacque nello spirito filantropico del Dunant per l'impressione prodotta in lui dallo spettacolo di dolore e sofferenza dei feriti della battaglia combattuta a Solferino (24 giugno 1859) tra Austriaci e Franco-Piemontesi. La vista dei feriti, uomini e non più soldati, non raccolti, né curati dai medici di un esercito perché appartenenti all'esercito avversario, lo spinse a tradurre in forma permanente l'assistenza da lui prodigata sul campo di battaglia a francesi, austriaci e italiani con abnegazione personale e con l'ottenuta collaborazione di sanitari di eserciti avversari.

L'opera iniziata fu da lui stesso continuata nella sua città natale, che per il suo alto spirito di indipendenza e tolleranza rappresentava l'ambiente psicologicamente adatto alla comprensione dell'ideale da lui professato.

L'opera di Dunant trovò infatti larghi consensi e quando, nel 1862, egli pubblicò il suo volume, che ebbe notevoli echi in tutto il mondo, le conclusioni del suo libro vennero esaminate e discusse dalla Società di pubblica utilità di Ginevra, avente carattere filantropico, nella seduta del 9 febbraio 1863. L'assemblea deliberò la costituzione di un comitato di cinque membri (di cui facevano parte, tra gli altri, Gustavo Dufour, Luigi Appio, Teodoro Maunoir) avente appunto il compito di studiare le conclusioni del Dunant e proporre adatte risoluzioni.

Per iniziativa di tale comitato dal 26 al 29 ottobre 1863, nell'Ateneo di Ginevra, si ebbe la riunione di 36 rappresentanti di 16 Stati.

La riunione, che prese il nome di Conferenza internazionale, approvò una « risoluzione » di 10 articoli, con i quali veniva affermato il principio che i feriti ed i malati in guerra devono essere curati, a qualsiasi nazione appartengano; e che devono essere rispettati gli ospedali, le ambulanze e il personale addetto alla cura dei feriti e dei malati, per il quale fu convenuto, come segno distintivo, un bracciale bianco, caricato di una croce rossa.

L'ultimo articolo della « risoluzione » stabilì che le comunicazioni tra i comitati di soccorso delle diverse nazioni sarebbero dovute avvenire per il tramite del Comitato di Ginevra, che assunse così la qualifica di internazionale.

L'origine della C. R. può fissarsi in quella conferenza internazionale. L'opera del Comitato internazionale, unita alla propaganda svolta da Dunant presso i governi dei vari Stati, fu così efficace da ottenere che, nel seguente anno 1864 (6 giugno) il governo svizzero convocasse una Conferenza internazionale fra gli Stati, per esaminare il problema e le proposte della conferenza 26-29 ottobre. Risposero all'invito inviando i propri plenipotenziari ben 11 Stati (Baden, Belgio, Danimarca, Francia, Italia, Hesse, Olanda, Portogallo, Prussia, Svizzera, Württemberg). La conferenza ebbe inizio l'8 agosto e concluse i suoi lavori il 22 agosto con la firma di una convenzione aperta a tutti gli Stati, in cui venne riconosciuta dai firmatari la neutralità delle ambulanze e degli ospedali militari, del personale di assistenza e delle persone che, comunque, portano aiuto ai feriti; e veniva regolata la restituzione dei feriti stessi.

La convenzione del 1864 fu la prima di una serie di convenzioni internazionali tra gli Stati con le quali, via via, vennero risolte le questioni inerenti all'esatta interpretazione del principio di neutralità e regolati i rapporti fra gli eserciti belligeranti in materia di feriti e malati.

Organizzazione internazionale e nazionale

1. *Croce rossa internazionale*. – È legata dallo statuto (art. 1) approvato nella Conferenza internazionale di C. R.

Digitized by Google

dell'Aja del 1928 (v. sopra) e comprende: le Società nazionali; la Lega delle società di C. R.; il Comitato internazionale della C. R.

La più alta autorità deliberante della C. R. internazionale è la Conferenza internazionale.

a) *Società nazionali di croce rossa.* – Sono state create quali società di soccorso volontario per l'assistenza ai feriti e malati in guerra.

Di mano in mano che si diffondeva l'idea di C. R. hanno assunto, nelle forme particolari proprie alla legislazione di ciascun paese, oltre a tale compito originario, funzioni più vaste di assistenza sanitario-sociale, con particolare riguardo al soccorso alle popolazioni civili in ogni occasione di pubblica calamità; alla diffusione di concetti igienico-sanitari; alla preparazione di personale di assistenza sanitaria.

Per svolgere la propria attività le Società nazionali di C. R. debbono essere riconosciute dal rispettivo governo nazionale e dal C.I.C.R.

Attualmente esistono 112 Società nazionali, di cui 97 denominate della C. R.; 13 della Mezzaluna rossa; 1 del Leone e Sole rosso (Iran) ed 1 della C. R. e della Mezzaluna rossa (U.R.S.S.).

b) *Lega delle società di croce rossa.* – Costituita nel 1919 dalle Società di C. R. degli Stati Uniti, della Gran Bretagna, della Francia, dell'Italia e del Giappone (membri fondatori) è una federazione di Società nazionali della C. R. unite in uno scopo di collaborazione pratica in tempo di pace, di mutua assistenza e di attività comuni.

La Lega ha il compito di stimolare e facilitare in ogni tempo l'azione umanitaria di soccorso della C. R. A tal fine incoraggia e favorisce in ogni paese lo sviluppo di una società nazionale di C. R.; costituisce tra le società nazionali di C. R. un organo permanente di collegamento, di coordinamento, di studio e di difesa; collabora con le Società nazionali al fine di migliorare la salute, prevenire le malattie e attenuare le sofferenze delle popolazioni.

c) *Comitato internazionale di croce rossa.* – È un'istituzione indipendente, con personalità civile secondo le norme del Codice civile svizzero, con uno statuto proprio, nel quadro della C. R. internazionale. Ha la sua sede a Ginevra e i membri del Comitato sono scelti tra cittadini svizzeri, senza che il loro numero possa oltrepassare i 25. Le nomine sono fatte per la durata di 3 anni, per cooptazione.

Il Comitato internazionale di C. R. ha i seguenti scopi: 1) mantenere e sviluppare i rapporti tra le Società nazionali di C. R.; 2) mantenere i principi fondamentali e uniformi dell'istituzione di C. R.: l'imparzialità, l'indipendenza politica, confessionale ed economica, l'universalità della C. R. e l'uguaglianza delle Società nazionali; 3) riconoscere ogni Società nazionale e portare questa costituzione a conoscenza di tutte le Società nazionali esistenti; 4) essere un intermediario neutro, il cui intervento è considerato necessario, specialmente in caso di guerra, di guerra civile, o di torbidi interni; 5) raccogliere ogni protesta riguardante presunte infrazioni alle convenzioni internazionali e, in generale, studiare le questioni delle quali s'imponga l'esame da parte di un organo neutro; 6) coordinare gli sforzi tendenti ad alleviare le vittime della guerra, dei mali che ne sono conseguenza e delle calamità civili; 7) contribuire ad assicurare l'attività della C. R. in tempo di guerra, in collaborazione con le Società nazionali di C. R. e con i servizi sanitari militari degli Stati; 8) assumere le funzioni che gli sono affidate dalle convenzioni internazionali; 9) occuparsi, in generale, di tutto quanto si riferisce alle relazioni tra Società di C. R., in tempo di pace come in tempo di guerra, nel campo dei soccorsi ai feriti e malati di guerra, come pure nel campo dell'attività a favore dei prigionieri di guerra.

d) *Conferenze internazionali.* – La Conferenza internazionale è, come si è visto, la più alta autorità deliberante della C. R. internazionale. Si compone delle delegazioni di tutte le Società nazionali, dei delegati degli Stati partecipanti alle Convenzioni di Ginevra del 1864, del 1906, del 1920, e del 1949, dei delegati del Comitato internazionale di C. R. e dei delegati della Lega delle società di C. R.

La Conferenza ha per scopo di assicurare l'unità degli sforzi delle Società nazionali e delle organizzazioni internazionali di C. R. e di curare che nessuna Società di C. R. sia distolta dalle proprie funzioni e menomata nelle proprie caratteristiche. Si riunisce ogni 4 anni o, se le circostanze lo giustificano, ad intervalli di 2 anni.

Per il collegamento fra una Conferenza internazionale e la successiva è costituita una Commissione permanente, con sede a Ginevra che ha il compito di preparare, in collaborazione con la C. R. del paese in cui ha luogo la Conferenza, o, secondo il caso, con il Comitato internazionale o con la Lega delle società di C. R., l'ordine del giorno della prossima Conferenza internazionale.

2. *Associazione italiana della croce rossa.* – Ente di diritto pubblico, con prerogative di carattere internazionale — sottoposto a vigilanza da parte dello Stato —, avente scopi di assistenza sanitaria e sociale in pace e in guerra.

La C. R. I. assolve i propri compiti sul piano nazionale ed ha scopi diversi in tempo di pace e in tempo di guerra.

In tempo di pace (cfr. D.C.P.S. del 13 nov. 1947, n. 1256) ha per scopo di recare assistenza alla popolazione civile, soprattutto nelle sue classi più bisognose, integrando con mezzi, istituti, formazioni e servizi propri, l'azione diretta dello Stato e degli Enti locali contro le malattie e le calamità pubbliche.

A tal fine promuove e organizza le energie volontarie e le attività private del paese e convoglia altresì soccorsi dall'estero, onde assicurarsi i mezzi finanziari necessari per l'espletamento dei compiti d'istituto.

In tempo di guerra (cfr. R.D.L. 12 febbr. 1930, n. 84), la C. R. I. deve contribuire, con personale e con mezzi propri, allo sgombero e alla cura dei malati e feriti di guerra; organizzare ed eseguire la difesa sanitaria antiaerea e antigas; disimpegnare il servizio dei prigionieri di guerra, secondo la Convenzione internazionale di Ginevra 6 luglio 1906, entrata in vigore in Italia con R. D. 9 sett. 1907, n. 545.

Ad eccezione dello sgombero dei malati e dei feriti di guerra, l'attuazione di tali compiti è, generalmente, limitata al territorio non compreso nella zona dell'esercito operante; ma può anche essere estesa a località in detta zona, fissate dall'autorità militare.

Nella zona dell'esercito operante (cfr. R. D. 30 dic. 1940, n. 2024) la C. R. I. concorre allo sgombero dei malati e dei feriti, con l'allestimento di ambulanze attendate, ospedali attendati e ambulanze lagunari e con l'organizzazione di posti di soccorso presso le stazioni ferroviarie e presso i porti.

Nella zona territoriale la C. R. I. concorre all'organizzazione del servizio sanitario mediante:

a) impianto e funzionamento di posti di soccorso presso le stazioni ferroviarie;

b) impianto e funzionamento di ospedali militari;

c) impianto e funzionamento di mezzi di protezione antiaerea (direzione, centrale, squadre di pronto soccorso, stabilimenti di prima cura e smistamento, stabilimenti di cura specializzata, squadre di bonifica umana e di bonifica di zone infette).

Digitized by Google

3. *Servizi della Croce rossa italiana.*

a) *Pronto soccorso sanitario stradale e trasporto infermi.* – La C. R. I. dispone di una rete di oltre 1000 autoambulanze che sono distribuite presso i vari Comitati sul territorio nazionale.

b) *Centro nazionale trasfusione sangue (C.N.T.S.) e Centri trasfusionali.* – La C.R.I. gestisce il C.N.T.S. previsto dalla legge 14-7-1967 n. 592; esso ha compiti, oltre che di raccolta e distribuzione di sangue e derivati, di ricerca scientifica e didattici.

Gestisce inoltre 21 Centri trasfusionali dislocati in diverse province.

c) *Scuole per infermieri professionali e scuole per assistenti sanitarie visitatrici.* – Per la preparazione tecnica professionale del personale ausiliario di assistenza sanitaria la C.R.I. ha istituito 9 scuole per infermieri professionali e 10 scuole specializzate per assistenti sanitarie visitatrici, oltre a 5 scuole per infermieri generici.

d) *Centri di educazione motoria.* – Da molti anni la C.R.I. si occupa del problema dei discinetici per i quali funzionano 5 Centri per residenti e ambulatoriali: 2 in provincia di Bergamo, 1 a Firenze, 1 a Roma, 1 a Pozzuoli (Napoli).

e) *Istituti per subnormali.* – Sono attualmente funzionanti 5 istituti: a Ferrara, a Mergozzo (Novara), a Falconara (Ancona), a Camerino (Macerata), a Viareggio.

f) *Colonie permanenti.* – Per bambini bisognosi di cure climatiche a Salò (Brescia), a Sottomarina di Chioggia (Padova), a Levico (Trento).

g) *Ospedali.* – Gli ospedali generali e specializzati gestiti dalla C.R.I. (a Milano, Malcesine sul Garda, Cuasso al Monte, Lauro Torinese, Colleferro, Palermo) per l'applicazione della legge 12-2-1968 n. 132 di riforma ospedaliera cessano di far parte della C.R.I. per essere eretti in enti ospedalieri autonomi.

h) *Croce rossa italiana giovanile (C.R.I.G.).* – Conta tra i suoi aderenti 6.300.000 ragazzi.

Oltre all'attività propria dell'istituzione (propaganda igienica e di pronto soccorso nella scuola; attività assistenziali e sociali; assistenza sanitaria agli scolari mediante ambulatori, colonie estive, distribuzione di medicinali, cassette di pronto soccorso; attività didattiche, culturali e sociali; corrispondenza interscolastica internazionale, scambi internazionali di arte scolastica, etc.) la C.R.I.G. ha istituito corsi per assistenza del malato in famiglia e corsi di primo soccorso per « pionieri ».

i) *Madrinato.* – Con il Servizio del madrinato, istituito in occasione dell'ultima guerra, la C.R.I. ha provveduto all'assistenza, con ricovero, di numerosi bambini vittime della guerra, orfani di genitori o profughi da città distrutte dai bombardamenti, mutilati e invalidi a causa dei disagi e delle privazioni sopportate durante gli anni di guerra.

In virtù di una convenzione stipulata con il Ministero dell'Interno provvede al ricovero presso istituti assistenziali educativi di minori appartenenti a famiglie particolarmente bisognose.

l) *Comitato nazionale femminile.* – Attraverso le sezioni femminili esistenti presso ogni Comitato provinciale, la C.R.I. svolge attività assistenziale a favore dei ceti meno abbienti provvedendo alla distribuzione di pacchi indumenti, viveri, medicinali, corredini per neonati, etc.

m) *Servizio di emergenza.* – La C.R.I. prepara i mezzi necessari all'intervento del proprio Corpo volontario militare con apposito servizio di emergenza, che predispone e raccoglie in magazzini, opportunamente distribuiti, ogni tipo di materiale indispensabile per il soccorso d'urgenza.

Nei casi di calamità la C.R.I. interviene prontamente con ospedali mobili e attendati, con posti di pronto soccorso e con treni ospedali.

Per il funzionamento dei vari servizi in caso di emergenza la C.R.I. si avvale del personale volontario inquadrato a seconda della specifica competenza nel Corpo militare volontario, nel Corpo delle infermiere volontarie, nei Volontari del soccorso e nei Pionieri della C.R.I.G.

Il servizio sanitario nazionale articolato sulle unità sanitarie locali, in fase di attuazione, ingloberà alcuni servizi gestiti dalla C.R.I. Così il potenziamento dell'organizzazione ospedaliera italiana consentirà un graduale passaggio di alcune attività della C.R.I. agli ospedali (trasporto infermi e scuole per infermieri professionali). La C.R.I. ha assolto e sta assolvendo un compito di primaria importanza nel vasto arco di tempo che vede trasformarsi l'assistenza sanitaria da una forma puramente caritativa in un servizio di sicurezza sociale per tutti i cittadini senza alcuna discriminazione.

GIOVANNI BATTISTA CONFORTI

CROHN, MALATTIA DI: v. ENTERITE REGIONALE.

CROMAFFINE TESSUTO: v. PARAGANGLI.

CROMATINA: v. CELLULA (III, 1409).

CROMATINA SESSUALE

[*cromatina*: derivato modernamente dal gr. *chromato-*, cfr. *chrôma*, genitivo *chrômatos* 'colore']. - *Sin.*: corpi di Barr. - F. *chromatine sexuelle.* - I. *sex chromatin.* - T. *Geschlechtschromatin.* - S. *cromatina sexual.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1534). - **Morfologia e frequenza** (col. 1534). - **Significato della cromatina sessuale** (col. 1540). - **Importanza clinica** (col. 1541): *Tecniche per lo studio della cromatina sessuale.*

Definizione e generalità

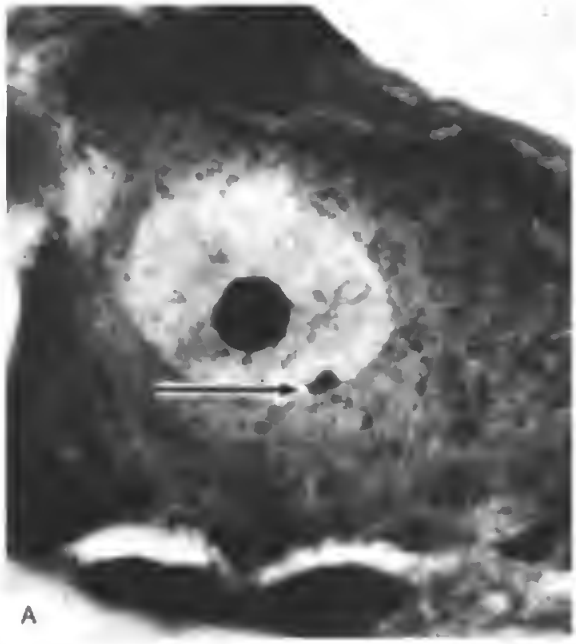
Per cromatina sessuale s'intende una masserella di materiale feulgenpositivo piuttosto addensata e osservabile nel nucleo interfasico delle cellule di alcuni organismi. A questi addensamenti viene dato generalmente il nome di cromocentri; ma quando si può dimostrare che trattasi di cromosomi sessuali che perdurano nello stato di relativa condensazione anche durante l'interfase, si preferisce chiamare questa masserella di ac. desossiribonucleico col nome di c. s. o corpo di Barr.

Furono infatti Barr e Bertrans (1950) che per primi descrissero queste formazioni nel nucleo di neuroni di gatti femmine e che ne dimostrarono l'assenza nelle stesse cellule di gatti maschi (fig. 1). Secondo questi AA., nelle femmine provviste di due cromosomi sessuali X, questi rimarrebbero condensati ed evidenti anche durante l'interfase, mentre nei maschi con un solo X questo non si verificherebbe per la massa minore dell'elemento singolo. In seguito si è potuto dimostrare che nelle cellule di numerosi altri mammiferi, compreso l'uomo, la c. s. poteva essere messa in evidenza se l'esame veniva compiuto in individui di sesso femminile (figg. 2 e 3); si accertò inoltre che non si trattava della condensazione dei due cromosomi X. La percentuale di cellule che mostrano la presenza di corpi di Barr varia da tessuto a tessuto, ma l'analisi per scoprire la presenza di c. s. costituisce comunque un facile metodo per stabilire il sesso genetico dell'individuo, o, come vedremo in seguito, la presenza di un numero anormale di cromosomi X. Generalmente quest'analisi viene compiuta su strisci di cellule ottenute dalla mucosa orale e permette di risalire al numero dei cromosomi X senza ricorrere alla più indaginosa tecnica dell'analisi dell'intero assetto cromosomico.

Morfologia e frequenza

La c. s. può essere messa in evidenza anche in cellule viventi osservate al microscopio ottico in contrasto di fase e appare come una masserella intranucleare che non è invece presente nelle cellule derivanti da individui di sesso maschile (De Mars, 1962; Schwarzacher, 1963). Per quest'ultimo A. la c. s. è ben evidente nel 46% dei nuclei cellulari femminili ed è presente anche in un ulteriore 10% sotto forma di un corpicciolo simi-

Digitized by Google



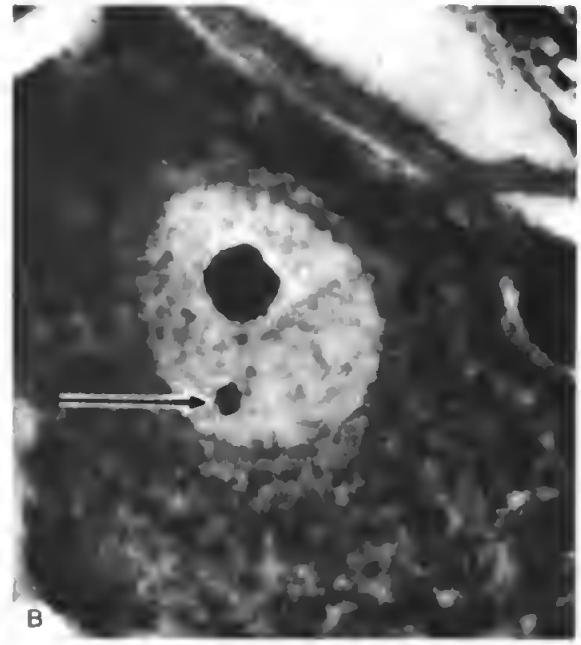


Fig. 1. La c. s. nei neuroni del gatto: *A*, *B*) presenza del corpo di Barr nella femmina; *C*) assenza di corpo di Barr nel maschio. (*Da Hamerton*).

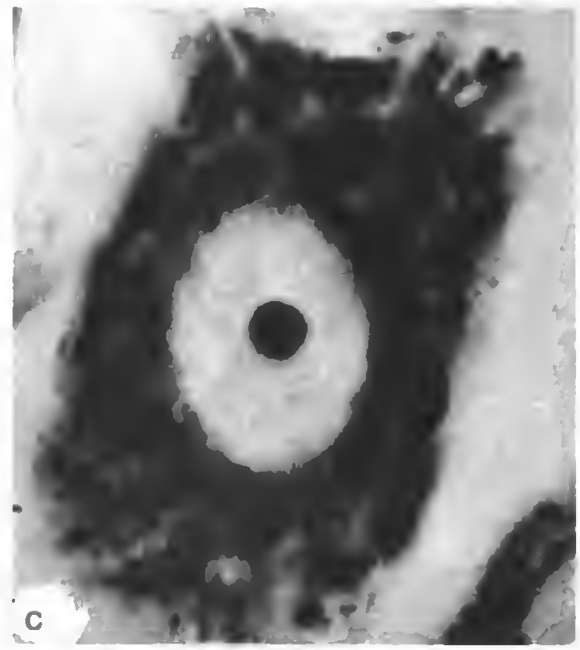
lare ma meno addensato, sempre osservabile alla periferia del nucleo, addossato alla membrana nucleare.

Si tratta di un corpicciolo di forma pianoconvessa a V o U con l'apice rivolto verso il centro del nucleo. Nelle cellule nervose la c.s., quando non sia addossata alla membrana nucleare, può assumere una configurazione sferoidale.

In alcuni casi la c. s. si presenta come una masserella rettangolare, a volte anche staccata dalla membrana nucleare, e ad un'attenta osservazione microscopica può risultare bipartita (Klinger, 1958). Le dimensioni del corpo di Barr variano da specie a specie di mammifero, ma sono costanti per cellule di individui della stessa specie, con una stretta correlazione con le dimensiuni del cromosoma X. Nella specie umana le dimensioni medie si aggirano intorno ad 1 mμ di diametro (ca. 0,7 mμ × 1,2 mμ nella media) sia nelle cellule di sfaldamento della mucosa orale che in quelle provenienti da numerosi altri tessuti.

Quanto ai pochi casi in cui è stata descritta la presenza di c.s. anche in una piccolissima percentuale (0,3-3%) di nuclei di cellule maschili, si tratta certamente di errore dovuto alla misclassificazione di cromocentri aspecifici presenti nel nucleo cellulare. La c. s. è costituita infatti da uno dei due cromosomi X presenti nelle cellule femminili, il quale permane in uno stato di relativa condensazione anche durante l'interfase: tale cromosoma viene replicato in ritardo rispetto all'omologo e agli autosomi e durante l'intercinesi si comporterebbe come inattivo da un punto di vista genetico. Più avanti, quando discuteremo dell'ipotesi di Mary Lyon (1962), chiariremo il significato funzionale di questa inattivazione: è chiaro tuttavia che nelle cellule maschili di tipo XY non si può verificare tale inattivazione, che implicherebbe la perdita di tutte le attività dovute ai geni, alcuni dei quali essenziali, presenti sul cromosoma X.

La frequenza con cui i nuclei cellulari risultano positivi alla ricerca della c. s. è senz'altro dipendente da numerosi fattori di indole tecnica ed è pertanto difficile paragonare le frequenze riportate dai vari AA. Inoltre anche in presenza di condizioni tecniche ottimali ci possono essere notevoli variazioni tra cellule di tessuti diversi. Nel tessuto nervoso la frequenza è di ca. l'85% delle cellule con corpi di Barr, mentre in frammenti di amnion e corion i nuclei c. s.-positivi possono raggiungere



anche il 96%. D'altra parte la frequenza di nuclei c. s.-positivi negli strisci di mucosa orale può variare dal 20 al 50% e solo raramente raggiunge il 60-70% in femmine normali. Valori costanti al disotto del 10-15% devono essere considerati sospetti e in alcuni casi possono indicare la presenza nell'individuo in esame di un mosaicismo cromosomico. È chiaro che in questi casi si rende necessaria l'analisi cromosomica per almeno un centinaio di cellule. La frequenza di nuclei positivi per la c. s. può anche variare in funzione della fase del ciclo cellulare in cui si trova la cellula. Generalmente nelle colture *in vitro* di fibrublasti si è riscontrata una correlazione inversa tra presenza di nuclei c. s.-positivi e indice mitotico: in particolare una diminuzione di tali nuclei nella fase di crescita loga-

Digitized by Google

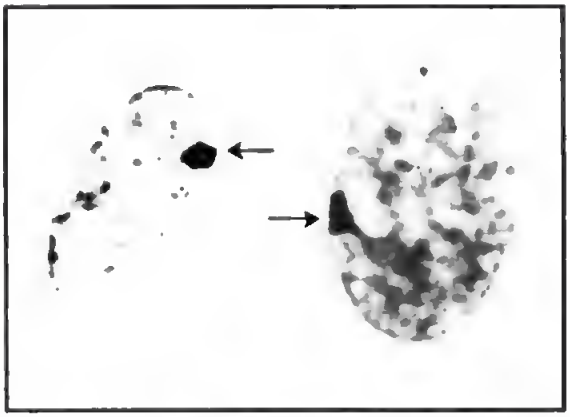


Fig. 2. C. s. in cellule della mucosa orale di una donna. (*Da Hamerton*).

ritmica e un aumento dopo che è stata raggiunta la fase stazionaria. Tuttavia non esistono chiare indicazioni sull'effetto dell'affollamento cellulare nelle colture e sulla possibile correlazione tra negatività per la c. s. e dimensioni del nucleo. Per Comings (1967) le cellule c. s.-negative sono quelle in cui manca una spiralizzazione dell'eterocromatina: secondo questa ipotesi le cellule nella fase di accrescimento logaritmico o ad alto indice mitotico, dato il breve periodo di interfase tra una divisione e l'altra, non avrebbero tempo sufficiente per sviluppare la spiralizzazione dell'eterocromatina. Per la Mittwoch (1964) le dimensioni dei nuclei c. s.-positivi sono in media di ca. il 6% inferiori a quelle dei nuclei negativi e questo sarebbe dovuto alla condensazione di uno dei due X per la formazione del corpo di Barr; inoltre è possibile che il corpo di Barr scompaia durante un particolare momento della fase di sintesi del DNA.

Anche nei granulociti di individui di sesso femminile è possibile mettere in evidenza speciali formazioni, dette « bacchette di tamburo » (*drumsticks*) e riconducibili al significato generale della c. s. dei corpi di Barr (fig. 4). Come questi, i *drumsticks* si colorano con i coloranti nucleari basici inclusa la reazione di Feulgen e consistono in una masserella di ca. 1,5 mμ di diametro unita mediante un filamento di lunghezza e spessore

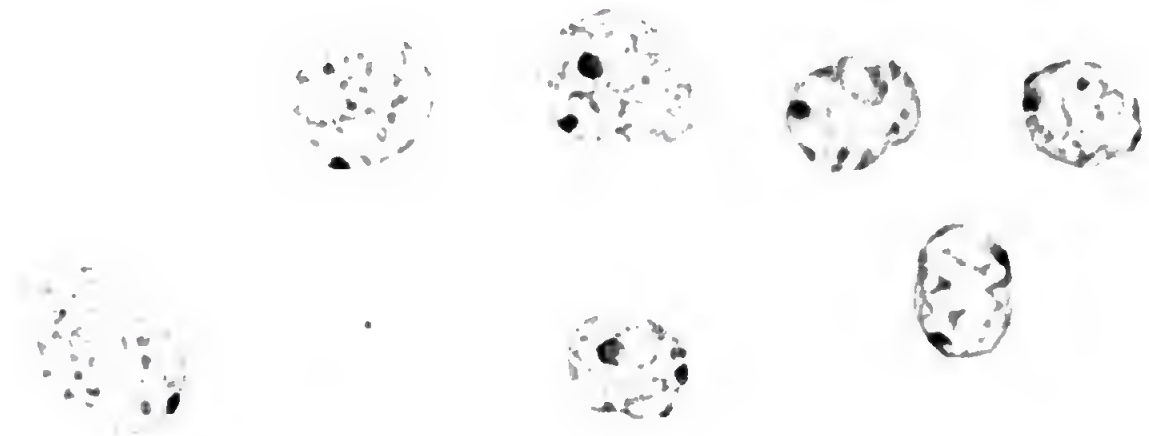


Fig. 3. Dimostrazione della c. s. nei nuclei di cellule umane prelevate da vari tessuti. *A sinistra*: c. s. nei nuclei dello strato spinoso dell'epidermide di una donna. Colorazione Feulgen; 2100 ×. *Al centro*: nuclei dello strato spinoso dell'epidermide di una donna. Colorazione Feulgen-verde luce; c. s. e altri cromocentri in rosso; nucleolo in verde-azzurro; 2100 ×. *A destra*: c. s. nei nuclei dello striscio orale di una donna. Colorazione Feulgen; 2300 ×.

Fig. 4. *A sinistra e al centro*: leucociti neutrofili polimorfonucleati, dal sangue di una donna; in ciascuno si può notare una « bacchetta di tamburo » (*drumstick*). *A destra*: leucocita polimorfonucleato di una donna triplo-X; si notano due *drumsticks*.

Digitized by Google

vari al corpo del nucleo. Sono presenti in tutti i tipi di leucociti polimorfi, ma allo scopo di valutarne la frequenza si considerano solo quelli riscontrati nei neutrofili. La frequenza media di queste formazioni negli individui di sesso femminile è di ca. 1 ogni 38 neutrofili (2,9%) ma può variare dall'1 al 17%. A volte i *drumsticks* sono descritti con il termine « racchette da tennis », quando appaiono come masserelle peduncolate di cromatina con un centro non colorato; o sotto forma di « lobi minori », se si presentano connessi alla massa principale del nucleo da uno o due filamenti. In altri casi ancora i neutrofili di origine femminile possono contenere un diverso tipo di appendice in forma di una masserella, attaccata più o meno direttamente al nucleo, denominata « nodulo sessile ». Ai *drumsticks* viene riservata la denominazione di appendici di tipo A; ai noduli sessili quella di appendici di tipo B. I noduli sessili possono essere considerati dei *drumsticks* in fase di evoluzione; comunque il conteggio dei due tipi di appendici dev'essere tenuto separato.

La c. s. può essere messa in evidenza anche nei nuclei delle cellule di embrioni femminili, ma non nei primi stadi di sviluppo. Negli embrioni umani la c. s. può essere individuata nel trofoblasto non prima del 12° giorno di gestazione e nell'embrione solamente verso il 16° giorno. Negli embrioni di macaco la c. s. compare verso il 10° giorno nel trofoblasto e a ca. 18 giorni nell'embrione.

Per quanto riguarda i nuclei di cellule tumorali, la c. s. è di regola in accordo con il sesso genetico dell'individuo in cui si è sviluppato il tumore. Soltanto nei casi in cui si sia giunti ad un elevato grado di atipia cellulare la percentuale di cellule di tumori femminili provviste di c. s. può discostarsi da quella riscontrabile nei tessuti normali dell'ospite. I teratomi tuttavia sembrano costituire un'interessante eccezione, secondo le osservazioni di Hunter e Lennox (1954). Infatti tutti i teratomi, negli individui di sesso femminile, presentano cellule con c. s. ma in quelli degli individui di sesso maschile la c. s. è presente nel 50% dei casi. In un primo tempo Lennox (1963) aveva ritenuto che ciò fosse la conseguenza dell'origine stessa del teratoma, postulata come fusione di due cellule aploidi. Nel caso che si fosse trattato di due cellule con cromosoma X, ne sarebbe derivata una cellula con 2 cromosomi X e quindi con un corpo di Barr. Più recentemente Taylor (1963), che si è occupato della presenza di c. s. in cellule di teratomi embrionali, ha suggerito che i corpi di Barr osservabili nei nuclei dei teratomi in embrioni di sesso maschile debbano essere piuttosto spiegati sulla base di una certa percentuale di cellule tumorali a cariotipo anormale, di tipo XO e XXY.

Infine nel caso di tumori dell'utero e di altri tessuti femminili, Atkin (1960) ha potuto osservare che, quando le cellule erano di tipo diploide o quasi diploide, nei nuclei era presente un solo corpo di Barr, mentre nel caso di tumori a cellule prevalentemente tetraploidi si potevano mettere in evidenza 2 corpi di Barr. Più avanti queste osservazioni troveranno la loro spiegazione.

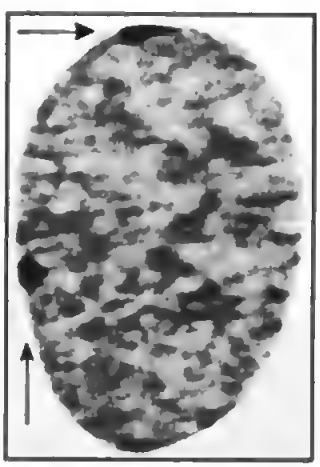


Fig. 5. Fibroblasto di grandi dimensioni, presumibilmente tetraploide, con 2 corpi di Barr.

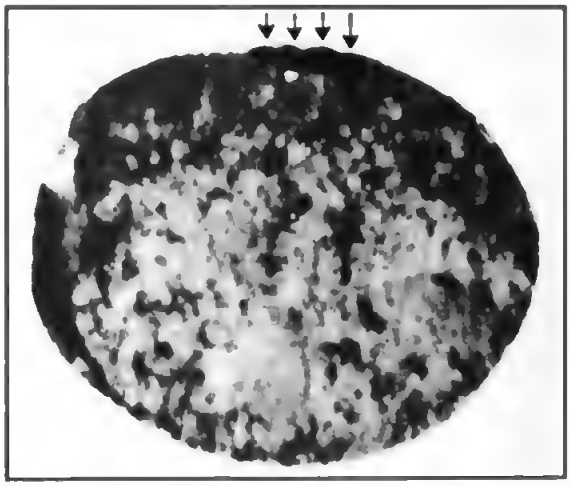


Fig. 6. Fibroblasto di grandi dimensioni, presumibilmente ottoploide, con 4 corpi di Barr.

Significato della cromatina sessuale

In seguito alle osservazioni di Ohno *et al.* (1959): 1) che nelle cellule femminili di mammifero coltivate *in vitro* in profase precoce uno solo dei due X appariva eterocromatico; 2) che nelle stesse cellule uno solo dei due cromosomi compiva in ritardo la sintesi del DNA durante la fase S (X-caldo o a sintesi tardiva); e infine 3) che il numero dei cosiddetti corpi di Barr è correlato al numero dei cromosomi X a sintesi tardiva, non ci sono oggi dubbi sul fatto che i corpi di Barr, o c. s., e i *drumsticks* dei granulociti corrispondano a singoli cromosomi X eterocromatici, condensati durante l'interfase. Gli individui con 3 o 4 cromosomi X presentano infatti un massimo di corpi di Barr e di X a sintesi tardiva rispettivamente di 2 e 3. Femmine normali XX e individui XXY (sindrome di Klinefelter) presentano un solo corpo di Barr. Nei maschi XY e negli individui XO (sindrome di Turner) non è possibile mettere in evidenza alcun corpo di Barr. Ne consegue pertanto la regola che nelle cellule umane diploidi il numero di corpi di Barr è uguale al numero dei cromosomi X presenti meno 1, e corrisponde al numero dei cromosomi X a replicazione tardiva. Nelle cellule poliploidi invece, dove il numero dei complementi aploidi di autosomi regola il numero di X a replicazione tardiva, si è trovato che vale la relazione $B = x - p/2$, dove B è il numero di corpi di Barr, x il numero di cromosomi X e p il grado di ploidia (figg. 5 e 6). Nelle cellule tetraploidi 92 XXXX infatti si osservano solo 2 corpi di Barr $(4 - 4/2)$ e, in quelle 92 XXYY, nessuno $(2 - 4/2)$. I risultati ottenuti da Atkin in cellule tumorali poliploidi sono adesso pienamente comprensibili.

Appare quindi evidente che il numero di cromosomi X che replicano normalmente il loro DNA è sotto il controllo dei complementi autosomici, in maniera tale che ad ogni complemento diploide di autosomi corrisponda un X eucromatico, geneticamente attivo. Nell'uomo un cromosoma X corrisponde a ca. un 5% dell'intero genoma e questa stessa situazione si ritrova in numerosi altri mammiferi. In alcuni roditori esistono tuttavia tipi duplicati o triplicati e quadruplicati di cromosomi X costituenti il 10, il 15 e rispettivamente il 20% del genoma (*Cricetulus griseus*, *Microtus oregoni*, *M. agrestis*).

In ciascuno di questi casi solo una frazione dell'X corri-

Digitized by Google

spondente al 5% del genoma rimane attiva, mentre il restante materiale si replica tardivamente e rimane condensato in interfase. Questo significa che il processo di attivazione o eterocromatizzazione dei cromosomi X dovrebbe essere sotto il controllo degli autosomi e garantire un genoma equilibrato.

Il diverso comportamento dei due cromosomi X nella cellula di femmine normali di mammifero e il fatto che topi di 39 cromosomi di tipo XO risultarono essere femmine normali e fertili indussero Mary Lyon (1962) ad avanzare l'ipotesi che l'X eterocromatico fosse anche geneticamente inattivo. In base a questa ipotesi: *a*) uno dei due cromosomi X nelle cellule di femmine normali di mammifero è geneticamente inattivo; *b*) l'X inattivo può essere, nelle diverse cellule dello stesso organismo, sia quello di origine paterna sia quello di origine materna e questa scelta avviene a caso; *c*) l'inattivazione dell'X avviene piuttosto precocemente, durante i primi stadi di differenziamento embrionale, e una volta verificatasi rimane fissata in tutte le cellule che derivano da quella in cui è avvenuta la scelta.

Le prove principali a sostegno di quest'ipotesi sono il fenotipo a mosaico osservabile in topoline eterozigoti per geni recessivi legati al sesso, controllanti il colore del mantello. Inoltre è stato dimostrato in maniera inequivocabile, con esperimenti di clonaggio, che almeno per 3 geni recessivi legati al cromosoma X dell'uomo (G6PD, sindrome di Hunter-Hurler e iperuricemia infantile) le singole cellule di individui femminili si dimostrano emizigoti per l'uno o l'altro dei due X presenti (Davidson *et al.*, 1963; Danes e Bearne, 1966; Migeon *et al.*, 1968). Anche in cellule di mula (ibrido tra cavalla ed asino) è stato dimostrato (Cohen e Rattazzi, 1971) che da colture *in vitro* era possibile ottenere cloni in cui era attivo o l'X di origine materna (cavalla) o quello di origine paterna (asino).

Il meccanismo di inattivazione a carico di uno dei due X delle cellule femminili determinerebbe una compensazione nel dosaggio dell'attività dei geni localizzati su questo cromosoma, che altrimenti risulterebbero in doppia dose nelle femmine rispetto ai maschi con un solo X. Sembra tuttavia che l'eterocromatizzazione di uno dei due X nella femmina non determini la completa inattivazione di tutti i geni localizzati su quel cromosoma: ne sarebbero prova la condizione patologica XO nella specie umana (sindrome di Turner) e le anomalie presenti negli individui XXX, XXXX: a meno che queste non siano il risultato dell'attività genica nei primi stadi di sviluppo, quando ancora non era intervenuta l'inattivazione dei cromosomi. L. Russel (1963) comunque, sulla base di osservazioni compiute in topi portatori di traslocazioni cromosomiche coinvolgenti l'X, ha suggerito che anziché una completa inattivazione di uno dei due cromosomi X sia presente un'inattivazione parziale e direzionale. Nulla si sa comunque sui processi che regolerebbero e indurrebbero l'inattivazione dei singoli cromosomi X.

Importanza clinica

Data la possibilità di determinare molto facilmente, attraverso il conteggio dei corpi di Barr, il numero dei cromosomi X presenti nelle cellule di mammifero, ne conseguono interessanti applicazioni nel campo clinico.

La determinazione del sesso dell'embrione attraverso l'analisi della c. s. nelle cellule di sfaldamento del liquido amniotico sin dalle prime settimane di gravidanza e la determinazione del sesso genetico mediante l'analisi dei corpi di Barr presenti nelle cellule della mucosa orale sono due facili esempi.

Inoltre la semplicità e relativa facilità dell'analisi permettono di analizzare un gran numero di individui appartenenti a diverse condizioni, al fine di stabilire la frequenza con cui si presentano eventuali sindromi XO, XXY e simili. Anche nel caso di ermafroditismo vero e di pseudoermafroditismo, l'analisi della c. s. può contribuire all'individuazione del sesso genetico delle cellule esaminate.

Questo non significa tuttavia che l'analisi della c. s. possa sostituire completamente la ben più attendibile, anche se più complessa, analisi del cariotipo cellulare.

Tecniche per lo studio della cromatina sessuale

1. *Strisci di cellule della mucosa orale.* – Utilizzando una spatola di metallo si raccolgono cellule vitali della mucosa orale. In genere si scartano quelle ottenute da una prima raccolta e si preferiscono quelle di una seconda passata sulla stessa superficie. Le cellule vengono deposte su una piccola area di un vetrino albuminizzato e sono subito fissate, prima che si secchino, in alcol a 95° da 30 min a 24 h. Dopo 3 min in alcol assoluto si passano per 2 min in una miscela di parti uguali di alcol assoluto ed etere con lo 0,2% in peso di Parlodion (questo per attaccare stabilmente le cellule al vetrino). Si fa asciugare il preparato per 15 min in aria e quindi si passa in alcol a 70° per 5 min, più altri 2 cambi in H_2O distillata per 5 min.

Per la colorazione si possono quindi utilizzare diversi metodi: Feulgen, acetorceina, tionina, carbolfucsina, verde di metile-pironina, cresil echt-violetto.

La stessa tecnica può essere utilizzata per fibroblasti coltivati *in vitro*. Preparati allestiti per analisi cromosomiche sono inutilizzabili per lo studio della c. s. dato il trattamento ipotonico cui sono sottoposti.

2. *Tessuti fissati e inclusi in paraffina.* – Possono essere studiati dopo una colorazione ematossilina-eosina, Feulgen, tionina dopo leggera idrolisi acida, o gallocianina dopo trattamento alla ribonucleasi.

3. *Neutrofili da sangue periferico.* – Strisci di sangue di buona esecuzione (ottenuti con la tecnica del vetrino porta- o del vetrino coprioggetti) sono colorati con i metodi standard di Wright e di Giemsa od anche con la Feulgen o con l'ematossilina.

V. anche: CROMOSOMA; MOSAICISMO.

Bibliografia

Atkin N. B., *Acta Un. In. Cancr.*, 1960, **16**, 41.
Barr M. L., Bertram L. F., *Nature*, 1949, **163**, 676.
Barr M. L., Bertram L. F., Lindslay H. A., *Anat. Rec.*, 1950, **107**, 283.
Barr M. L., Bertram L. F., *J. Anat.*, 1951, **85**, 171.
Comings D. E., *Cytogenetics*, 1967, **6**, 120.
Danes B. D., Bearne A. G., *J. Exp. Med.*, 1966, **123**, 1.
De Mars R., *Science*, 1962, **138**, 980.
Davidson W. M., Smith D. R., *Brit. Med. J.*, 1954, **2**, 6.
Davidson R. G., Nitowsky H. M., Childs B., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1963, **50**, 481.
Hamerton J. L., *Sex Chromosomes and Their Abnormalities in Man and Mammals*, in Lyma de Faria ed., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, North Holland, Amsterdam, p. 751.
Hunter W. F., Lennox B., *Lancet*, 1954, **II**, 633.
Kimmel W. M., *Cancer*, 1957, **10**, 922.
Klinger H. P., *Exp. Cell Res.*, 1958, **14**, 207.
Lennox B., *Sex Chromatin in Tumours*, in Overzier C. ed., *Intersexuality*, 1963, Academic Press, London, New York, p. 462.
Lyon M. F., *Amer. J. Hum. Genet.*, 1962, **14**, 135.
Migeon B. R., Der Kalonstian V. M. *et al.*, *Science*, 1968, **160**, 425.
Mittwoch U., *J. Med. Genet.*, 1964, **1**, 50.
Mittwoch U., *Cytogenetics*, 1964, **3**, 62.
Moore K. L., Graham M. A., Barr L. M., *Surg. Gynec. Obstet.* 1953, **96**, 641.
Russell L. B., *Science*, 1963, **140**, 976.
Schwarzacher H. G., *Cytogenetics*, 1963, **2**, 117.
Taylor A. I., *Brit. Med. J.*, 1963, **1**, 377.
Yunis J. J., *Human Chromosome Methodology*, 1974, Academic Press, New York.

BENEDETTO NICOLETTI

Digitized by Google

CROMATOGRAFIA

F. *chromatographie*. - I. *chromatography*. - T. *Chromatographie*. - S. *cromatografia*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1543). - **Definizione e cenni storici** (col. 1543). - **Concetti generali di cromatografia** (col. 1543): *Relazione tra comportamento cromatografico e struttura delle sostanze*. - **Cromatografia liquida** (col. 1547): *Cromatografia d'adsorbimento*. - *Cromatografia a scambio ionico*. - *Cromatografia di ripartizione*. - *Gelfiltrazione*. - *Ulteriori osservazioni sul meccanismo della cromatografia*. - **Tecniche cromatografiche** (col. 1553): *Cromatografia su colonna*. - *Cromatografia su carta e su strato sottile*. - *Tecniche cromatografiche per la gelcromatografia*. - **Gascromatografia** (col. 1563): *Il processo gascromatografico*. - *La colonna gascromatografica*. - *Il rivelatore*. - *La scelta della fase stazionaria*. - *Analisi qualitativa*. - *Analisi quantitativa*. - **Alcune applicazioni delle tecniche cromatografiche** (col. 1568): *Aminoacidi*. - *Zuccheri*. - *Lipidi*. - *Ormoni steroidei*. - **Cromatografia di affinità** (col. 1571).

Generalità

Tra i numerosi metodi analitici impiegati oggi nei laboratori la cromatografia è forse quello che ha avuto in un tempo breve lo sviluppo maggiore. Essa deve la sua diffusione alla sua quasi universale applicabilità e forse ancora di più al fatto che il metodo spesso non richiede apparecchiatura costosa né abilità che vada oltre le normali tecniche di laboratorio.

Definizione e cenni storici

Secondo A. J. P. Martin « l'essenza di un cromatogramma è l'uniforme percolazione di un fluido attraverso una colonna di una sostanza più o meno finemente suddivisa la quale ritarda selettivamente, con un qualsiasi meccanismo, certe componenti del fluido ». In pratica la c. è un metodo di analisi che permette di separare una miscela nei suoi componenti, sfruttando gli equilibri eterogenei che si stabiliscono durante il passaggio di una fase mobile (liquida o gassosa) attraverso una fase stazionaria.

Le maggiori suddivisioni della c. sono: c. in soluzione e c. in fase gassosa o gascromatografia. Esiste inoltre tutta un'altra serie di differenziazioni basate sulle tecniche cromatografiche, e allora si parlerà di c. su colonna, su carta, su strato sottile, etc.

La c. ha assunto grande importanza e sviluppo a causa della sua applicabilità in campo analitico. È infatti possibile mediante le tecniche cromatografiche, in tempi a volte molto brevi, separare e identificare i componenti di una miscela, confrontare sostanze, studiarne le proprietà, etc.

L'invenzione della c., o almeno la sua applicazione come metodo di separazione in chimica, si fa generalmente risalire a Tswett che nel 1903 riuscì a separare pigmenti vegetali sciolti in solventi organici facendoli passare attraverso una colonna di inulina o altri adsorbenti. Questo metodo, scarsamente impiegato per molti anni, fu ripreso nel 1931 da Kuhn e Lederer per isolare composti organici naturali. Lo sviluppo della c. è quindi avvenuto quasi esclusivamente in questi ultimi 40 anni.

Concetti generali di cromatografia

Un processo cromatografico può essere schematizzato in linee generali come segue. Una miscela di due componenti m_1 e m_2 venga applicata ad un sistema costituito da due fasi f_1 e f_2, la prima mobile e la seconda stazionaria. Ora se il componente m_1 ha una maggiore affinità per la fase mobile e m_2 è fortemente trattenuto da quella stazionaria, si avrà una separazione delle due sostanze. Ciò però non significa che le molecole dei due componenti siano permanentemente legate all'una o all'altra fase. Ad es., una molecola di m_1 passa molte volte da una fase all'altra, ma in media sta un periodo di tempo più lungo in f_1 che in f_2. Questi equilibri dinamici si stabiliscono in ogni stadio della separazione.

Per caratterizzare la posizione di una sostanza si adoperano parametri fisici che variano a seconda del tipo di c. Nella c. su colonna il valore che si misura è il volume di ritenzione o il coefficiente di ripartizione che si ricava da esso; nella c. su carta e su strato sottile si misura il cammino relativo della sostanza rispetto al cammino del solvente. Tale rapporto viene rappresentato con il simbolo R_f. Questi valori sono collegati al coefficiente di ripartizione da un'equazione del tipo della (1) che è quella impiegata per c. su carta o su strato sottile:

$$\alpha = \left(\frac{1}{R_f} - 1\right)\frac{A_1}{A_2} \qquad (1)$$

dove α = coefficiente di ripartizione,
A_1/A_2 = rapporto tra le quantità delle fasi mobile e stazionaria che partecipano al processo cromatografico.

Relazione tra comportamento cromatografico e struttura delle sostanze

Se in una molecola sono presenti più gruppi funzionali, ad es., CH_2, COOH, etc., il potenziale chimico può essere dato in prima approssimazione dalla somma delle differenze di potenziale chimico relative ai singoli gruppi presenti nella molecola, cioè:

$$n\,\Delta\mu_{CH_2} + m\,\Delta\mu_{COOH} + l\Delta\mu_{NH_2} \ldots$$

D'altra parte le differenze tra i potenziali chimici di due fasi possono essere espresse dalla relazione:

$$\Delta\mu = RT \log \alpha$$

dove R = costante universale dei gas, T = temperatura assoluta e α = coefficiente di ripartizione.

È evidente che l'aggiunta di un gruppo X nella molecola fa variare il potenziale chimico di un fattore dipendente dalla natura del gruppo introdotto e non dal resto della molecola. Di conseguenza cambia anche il coefficiente di ripartizione. Poiché il comportamento cromatografico di una sostanza dipende dal suo coefficiente di ripartizione, è evidente che mediante la c. si può risalire al potenziale chimico e quindi alla struttura della sostanza. Come detto precedentemente il parametro usato in c. su carta o su strato sottile per caratterizzare una sostanza è il valore di R_f definito dalla (1); in pratica si usa un parametro R_M che viene così definito:

$$R_M = \log\left(\frac{1}{R_f} - 1\right)$$

Nella c. gassosa s'impiega il log del volume di ritenzione; nella c. d'adsorbimento su colonna d'allumina (solo nel caso di isoterme lineari) il termine log R_O. Questi termini sono equivalenti e portano allo stesso tipo di risultati.

TAB. I. VALORI DI ΔR_M PER ALCOL AMILICO-AC. FORMICO 5 *N*

Costante per il solvente	0,97
Ciascun atomo di carbonio	0,12
Ciascuna ramificazione	0,25
OH primario	— 0,73
OH secondario	— 0,50
OH terziario	— 0,58
Gruppo carbossilico	— 0,63
Gruppo NH_2	— 1,65
Gruppo =CO	— 0,39

Digitized by Google

TAB. II. VALORI DI R_f

Acido	Valore	
	misurato	calcolato con i dati della tab. I
Ac. adipico	0,75	0,73
Ac. citrico	0,23	0,23
Ac. glicolico	0,43	0,41

Uno studio sulla correlazione tra la struttura di una sostanza e il suo comportamento cromatografico è stato fatto dal Reichl mediante c. su carta. Questo A. ha misurato sperimentalmente i valori di R_f di alcuni acidi organici (eluente alcol amilico-ac. formico 5N) ricavando poi da questi i valori ΔR_M per tutti i gruppi funzionali presenti nelle molecole e inoltre le costanti per i vari tipi di solventi (tab. I). Da questi dati, per semplice addizione dei valori relativi ai gruppi funzionali presenti in un dato acido o altra sostanza, è possibile risalire ai valori di R_f (tab. II). Buoni risultati sono stati ottenuti nell'identificazione di peptidi, steroidi e molti altri composti. I valori di ΔR_M sono anche utili per lo studio del comportamento cromatografico di sostanze in equilibrio di ionizzazione reversibile (acidi deboli a vari pH, ioni metallici formanti complessi a diverse concentrazioni del complessante) e per equilibri di scambio ionico, etc.

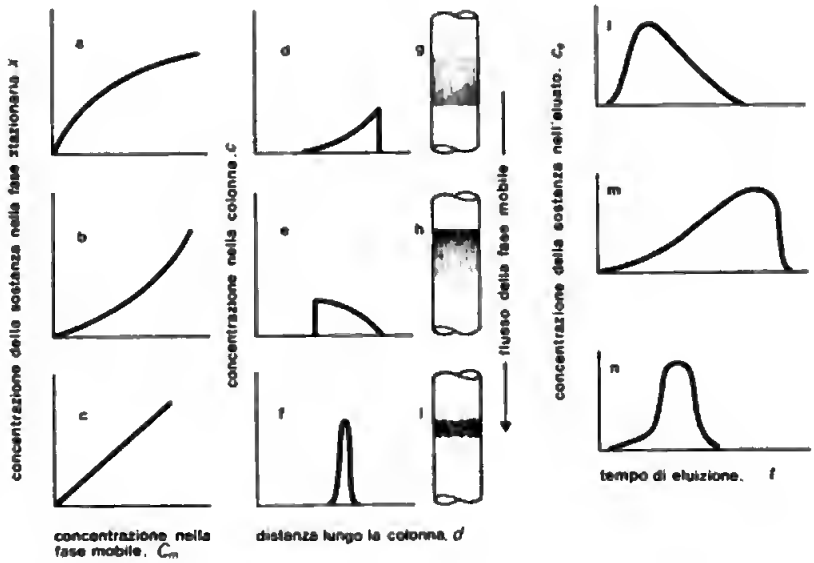
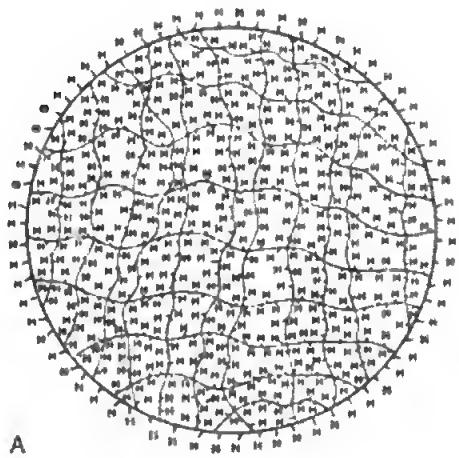


Fig. 1. Isoterme di adsorbimento e comportamento cromatografico. *a, b, c*) Isoterme. *d, e, f*) Distribuzione della sostanza sulla colonna. *g, h, i*) Forma delle bande (se visibili). *l, m, n*) Curve di eluizione.



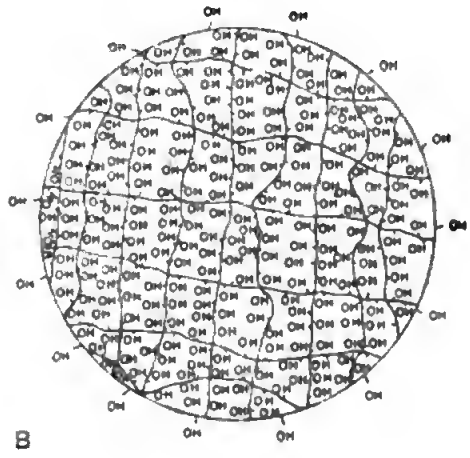


Fig. 2. *In basso. A*) Struttura schematica di una resina cationica. *B*) Struttura schematica di una resina anionica.

Digitized by Google

Cromatografia liquida

I sistemi cromatografici vengono di solito classificati come segue:

a) c. d'adsorbimento;
b) c. a scambio ionico;
c) c. di ripartizione;
d) c. di gelfiltrazione.

Noi adotteremo questa suddivisione sebbene, come si vedrà in seguito, essa sia abbastanza arbitraria.

Cromatografia d'adsorbimento

La c. d'adsorbimento è la più vecchia e una delle più usate fra le diverse tecniche cromatografiche. Il principio su cui si basa, sebbene ancora non molto conosciuto, è relativo allo stabilirsi di forze intermolecolari tra le superfici degli atomi di un solido e le molecole esterne che con esso vengono a contatto (ad es., acqua, soluzioni acquose, etc.). Queste forze possono essere di diverso tipo: *a*) forze di London; *b*) forze elettrostatiche; *c*) forze di trasferimento di carica; *d*) legami idrogeno. Abbiamo quindi forze di natura fisica (le prime) più deboli, e forze di natura chimica (le seconde) più forti. Queste forze danno origine ai due tipi di adsorbimento (v.): fisico e chimico. L'adsorbimento prevalentemente fisico ha come caratteristica la facile reversibilità che è essenziale per una buona separazione cromatografica. La dipendenza d'una separazione cromatografica dal processo d'adsorbimento viene generalmente rappresentata per mezzo dell'isoterma d'adsorbimento: cioè dal rapporto tra la quantità di sostanza adsorbita (all'equilibrio) per unità di peso dell'adsorbente e la concentrazione della sostanza nella fase esterna. Esistono diversi tipi di isoterme (fig. 1).

Se l'isoterma è lineare l'adsorbimento è indipendente dalla concentrazione della sostanza. Il ruolo degli adsorbenti nel determinare la forma delle isoterme è legato a numerosi fattori di cui i più importanti sono l'area della superficie adsorbente, la composizione chimica della superficie e l'arrangiamento geometrico superficiale degli atomi o gruppi.

I mezzi adsorbenti più comunemente usati sono: allumina, silicato di magnesio, ossido di magnesio, ac. silicico (adsorbenti forti); carbonato di calcio, idrossido di calcio, fosfato di calcio o di magnesio, magnesia (adsorbenti medi); saccaroso, amido, inulina e talco (adsorbenti deboli). Come spiegheremo più dettagliatamente in seguito, questi adsorbenti vengono messi in colonne attraverso le quali sono fatte passare soluzioni di sostanze organiche (clorofilla, caroteni, grassi, etc.) in solventi organici. Quando le sostanze sono colorate si osserva generalmente una separazione iniziale che può essere migliorata per lavaggio della colonna con altri solventi. Nella c. d'adsorbimento il grado di ritenzione di una sostanza nell'adsorbente dipende principalmente: a) dal tipo di solvente usato e b) dal grado di attivazione dell'adsorbente.

a) Per quanto riguarda il solvente il suo potere eluente dipende in gran parte dal suo momento dipolare. Una serie di solventi a potere eluente crescente è questa: etere di petrolio, tetracloruro di carbonio, cicloesano, solfuro di carbonio, etere anidro, acetone anidro, benzene, toluene, esteri, 1-2-dicloroetano, alcoli, acqua, piridina, acidi organici, miscele di acidi o basi e acqua, alcoli e piridina.

b) Per quanto riguarda il grado d'attivazione dell'adsorbente ricorderemo a titolo di esempio i fattori riguardanti l'adsorbimento su ac. silicico secondo la discussione di Wren: « Silice, gel di silice, ac. silicico sono termini impiegati in letteratura come sinonimi. Essi si riferiscono cioè a un solido in polvere di formula generale SiO_2xH_2O consistente in un siloxano a struttura porosa tridimensionale (Si—O—Si tetraedrici) con gruppi SiOH sulla superficie. C'è generalmente uno strato mono- o multimolecolare di acqua adsorbita, ma tale *acqua libera* può essere allontanata reversibilmente riscaldando la silice a 100 °C. A temperatura superiore a 170 °C si verifica una condensazione dei gruppi silanoli con liberazione di *acqua legata* e questo processo di degradazione termica continua con l'innalzarsi della temperatura finché a 1100 °C rimane solo la SiO_2. Questa degradazione è piuttosto irreversibile per la distruzione della struttura porosa che indebolisce permanentemente le proprietà adsorbenti. Il comportamento di un campione di ac. silicico come adsorbente cromatografico dipende dal suo contenuto di gruppi silanoli, acqua libera e impurezze chimiche, e da fattori geometrici come dimensioni e forma dei pori e diametro delle particelle.

Le proprietà adsorbenti dell'ac. silicico si attribuiscono ai gruppi silanoli portatori di legami idrogeno che in assenza di sostanze da adsorbire (e acqua libera) possono legarsi ad altri gruppi. L'affinità per una sostanza che dev'essere adsorbita è quindi dovuta principalmente alla forza del legame idrogeno possibile con essa. Un campione di ac. silicico è completamente attivato come adsorbente se è privo di acqua libera ma non è stato degradato termicamente. Esso viene progressivamente disattivato dall'acqua e grandissime quantità di questa possono essere aggiunte alla polvere prima che divenga bagnata ».

L'attivazione dell'allumina si realizza invece riscaldando l'allumina commerciale con agitazione per 3 h a 380-400 °C. Differenti gradi d'attività si possono ottenere addizionando quantità differenti di acqua all'allumina attivata. Generalmente il grado d'attività viene controllato mediante lo studio del comportamento di alcuni coloranti fatti passare attraverso una colonna d'allumina. Brockmann e Schodder distinguono 5 gradi di attività dipendenti dalla quantità di acqua aggiunta (0%, 3%, 6%, 10%, 15%).

Cromatografia a scambio ionico

Il termine *scambio ionico* si usa per descrivere le reazioni tra un solido e una soluzione. Più precisamente lo scambio ionico è la sostituzione di uno ione legato a una superficie di un solido da forze elettrostatiche con uno ione presente in una soluzione. Il fenomeno è stato osservato per la prima volta nelle argille e impiegato per diminuire la durezza delle acque. Tuttavia sia le zeoliti sia gli altri scambiatori naturali di ioni, ad es., la montmorillonite, hanno un impiego limitato in chimica analitica poiché sono decomposti rapidamente dagli acidi. Un'applicazione generale degli scambiatori ionici alla chimica analitica è divenuta possibile solo con l'invenzione delle resine scambiatrici organiche artificiali, preparate per solfonazione di polimeri del tipo stirenedivinilbenzene o con reazioni simili. Strutture di questo tipo sono mostrate in fig. 2.

Le resine scambiatrici di uso più comune sono le seguenti.

1. *Resine a scambio cationico.* – Sono resine contenenti gruppi solfonici o carbossilici. Nella tab. III sono riportati i nomi e i gruppi funzionali dei più importanti scambiatori cationici che sono attualmente in commercio. I gruppi $—SO_3H$ di una resina solfonica possono essere completamente ionizzati e quindi una resina di questo

TAB. III. RESINE A SCAMBIO IONICO

Resina	Tipo	Gruppi funzionali
Amberlite® IR-120	polistirolica	$—SO_3H$
Amberlite® IRA-400	»	am. quat.
Dowex®—1	»	am. quat.
Dowex®—2	»	am. quat.
Dowex®—50	»	$—SO_3H$
Zeo-Karb® 226	poliacrilica	—COOH
De-Acidite® FF	polistirolica	am. quat.
De-Acidite® G	»	$—N(C_2H_5)_2$
De-Acidite® H	»	$—N(CH_3)_2$

Digitized by Google

tipo si può considerare un acido forte sebbene completamente insolubile. Essa costituisce uno scambiatore cationico forte. Scambiatori cationici deboli sono invece le resine carbossiliche. Il loro uso è però limitato al solo intervallo di pH nel quale la dissociazione dei gruppi —COOH è sufficiente perché la resina possa esplicare la sua funzione scambiatrice.

2. *Resine a scambia anionico.* – Sono resine di sintesi con gruppi ammonici quaternari completamente ionizzati o con gruppi aminici terziari. Le prime sono scambiatori forti, le altre scambiatori deboli. I tipi commerciali più usati sono elencati in tab. III.

È opportuno tener presente che in uno scambiatore ionico, oltre ai gruppi reattivi, un altro fattore ha una grande influenza sulla capacità di ritenzione della resina. Questo fattore è il *cross-linking* o legame trasversale, che dipende dalla quantità di divinilbenzene nel polimero. Resine a basso grado di *cross-linking* sono molto permeabili ma mostrano una scarsa selettività per vari ioni e sono meno stabili, mentre quelle con elevato grado di *cross-linking* sono meno permeabili, ma più stabili, e hanno una selettività molto grande (le ritenzioni di ioni di differente diametro differiscono maggiormente).

Oltre alle resine scambiatrici già citate esistono altre specie di scambiatori di ioni. Tra questi ricordiamo i seguenti.

3. *Scambiatori inorganici.* – Nel corso di studi con prodotti di fissione fortemente radioattivi è stato notato che gli scambiatori organici possono venire decomposti sotto l'influenza di elevate dosi di radiazioni ionizzanti. Nella ricerca di scambiatori più stabili è stato trovato che numerosi ossidi o fosfati insolubili (ZrO_2, fosfato di zirconio, ac. fosfomolibdico, etc.) hanno proprietà scambiatrici. Ad es. il fosfato di zirconio si può considerare come un polimero dell'ac. fosfozirconico; trattiene i cationi con un meccanismo analogo a quello presentato dalle resine organiche contenenti gruppi fosforici.

4. *Scambiatori costituiti da cellulosa modificata.* – Gruppi reattivi come i carbossilici, gli ammonici quaternari, gli aminici terziari, i fosforici, i solfonici sono stati introdotti con varie reazioni nella cellulosa. Questi tipi di scambiatori differiscono molto dalle corrispondenti resine sia per la struttura che per la minore stabilità. La loro applicazione è stata limitata fino a ora al campo delle proteine, peptidi, aminoacidi e nucleotidi. Sia la polvere di cellulosa sia la carta, modificate, sono attualmente prodotte da numerose fabbriche di carta.

5. *Resine complessanti.* – Sono state studiate diverse resine complessanti specifiche: ad es., resine con gruppi dipicrilaminici per fissare il potassio. Una resina complessante con gruppi di ac. aminodiacetico su una matrice di stirene-divinilbenzene è venduta in commercio sotto il nome di « Dowex® Chelating Resin A-1 ».

6. *Resine redox.* – Materiali di questo tipo si preparano, ad es., polimerizzando il vinilidrochinone che ha un potenziale di ossidoriduzione di ca. 0,32 V. Sono state usate per la riduzione dei bicromati e altri ossidanti ma non hanno ancora trovato grande impiego in c.

Cromatografia di ripartizione

La maggior parte delle proteine danno per idrolisi miscele di ca. 25 aminoacidi che differiscono l'uno dall'altro per i singoli gruppi funzionali o per la lunghezza delle catene. I tentativi effettuati per separare queste miscele mediante cristallizzazione furono naturalmente senza successo. Tuttavia Martin e Synge notarono alcune differenze nei coefficienti di ripartizione tra acqua e solventi organici. Si tentarono allora esperimenti mediante serie di imbuti separatori che portarono ad alcune risoluzioni ma non a complete separazioni. Per aumentare l'efficienza del processo d'estrazione con solventi, Martin e Synge riempirono una colonna con gel di silice contenente acqua (silice umida mancante in gran parte delle sue proprietà adsorbenti) applicando la miscela da separare come una sottile banda ed eluendola con solventi organici.

In altre parole fu introdotto un processo cromatografico nel quale per trattenere le sostanze, invece delle proprietà superficiali di un solido, fu sfruttata la diversità dei coefficienti di ripartizione delle sostanze stesse fra acqua ed eluente organico poichè la velocità di movimento delle bande sulla colonna è proporzionale ai coefficienti stessi. Questo tipo di c. fu chiamato *di ripartizione*. Per la ripartizione fra acqua e solventi organici la cellulosa (carta o polvere), come supporto, è preferibile in molti casi al gel di silice. Sostanze che non hanno un coefficiente di ripartizione conveniente tra acqua e solventi possono anche essere separate mediante due solventi organici, per es., dimetilformamide-benzene. È anche possibile usare come fase organica stazionaria la cellulosa impregnata con vasellina o la polvere di gomma impregnata con benzene, usando come eluente una fase acquosa. Tale sistema è chiamato usualmente c. di ripartizione a fasi invertite. Anche la cellulosa acetilata (sotto forma di carta, strato sottile o colonna) può essere impiegata per sorreggere la fase stazionaria organica.

Gelfiltrazione

È una tecnica cromatografica che permette di ottenere separazioni in funzione delle dimensioni molecolari. Si basa sullo stesso principio dell'« ultrafiltrazione elettrocinetica » usata da Synge, mediante la quale i campioni venivano fatti muovere, per mezzo del flusso elettrosmotico, dentro una membrana di collodio le dimensioni dei cui pori erano conosciute. Si può in tal modo ottenere la separazione di oligosaccaridi su diverse membrane con differenti dimensioni dei pori. Un simile effetto di setaccio molecolare è stato scoperto nei primi lavori di elettroforesi su agar-gel dove si è trovato che la velocità di macromolecole come le proteine decresce nel gel all'aumentare della concentrazione dell'agar, mentre le molecole piccole non vengono rallentate.

Nella gelcromatografia questo stesso effetto di setaccio molecolare viene usato in maniera differente. Il setaccio molecolare è impacchettato dentro una colonna ed eluito cromatograficamente con una soluzione. Una molecola piccola, che può entrare nei pori del setaccio, sarà ritardata, mentre una molecola larga, che non riesce ad entrare, sarà eluita e quindi non subirà nessun rallentamento. I tipi di molecole che possono essere separate si stabiliscono in base alle dimensioni dei buchi del *setaccio* (generalmente un gel) e possono andare da ioni piccoli (ad es., separazioni di mono-, bi- e trifosfati) a larghe proteine (albumine, globuline, etc.).

Materiale per gelfiltrazione. – I tipi di setaccio molecolare più largamente usati sono i seguenti:

1) *Dextran-gels* (Sephadex®). Sono setacci molecolari, con varie dimensioni dei fori ottenute legando trasversalmente destrano (un polimero fatto di unità di glicoso) con epicloridrina. La Pharmacia Fine Chemicals AB ha messo in commercio, sotto il nome di Sephadex®, tutta una serie di tali setacci ottenuti da una frazione purificata di destrano idrolizzato. I gel sono abbastanza stabili anche in ac. cloridrico diluito e soda diluita a temperatura ambiente. In commercio si possono trovare 8 tipi di gel che differiscono tra loro per il grado di *cross-linking*.

2) *Gel-poliacrilamide* (o Bio-Gel®). È costituito da poliacrilamide legata trasversalmente (viene prodotta dalla Bio-Rad).

Digitized by Google

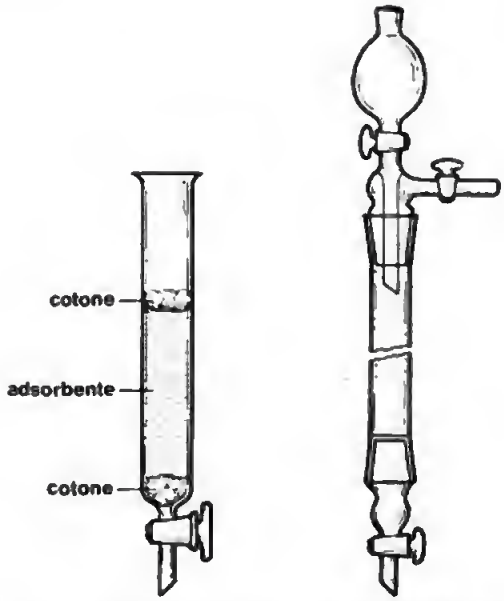


Fig. 3. Colonne tipiche per c.

3) *Agar e agaroso-gel.* L'agar è formato da due tipi di polisaccaride: agaropectina (con molti gruppi COOH) e agaroso (essenzialmente neutro). L'agaroso purificato è largamente usato per gelcromatografia. Diversi tipi di agaroso sono venduti sotto vari nomi: Sepharose®; Bio-Gel A®; Savarag SAG®.

Ulteriori osservazioni sul meccanismo della cromatografia

Possiamo riassumere quanto detto precedentemente nei quattro punti che seguono.

a) Le separazioni su colonna adsorbente dipendono dall'interazione tra le forze superficiali di un solido in polvere e la sostanza che deve essere separata.

b) Le separazioni effettuate per mezzo dello scambio ionico dipendono dall'attrazione elettrostatica fra la carica dei gruppi funzionali dello scambiatore e quella degli ioni in soluzione.

c) La c. di ripartizione è un processo di estrazione multipla solvente-solvente.

d) La gelfiltrazione agisce come un setaccio molecolare che permette di separare molecole di varie grandezze.

Questa tuttavia è soltanto una schematizzazione di ciò che realmente avviene durante un processo cromatografico. In tutti i casi un liquido percola attraverso un solido finemente suddiviso, che può avere diversi tipi di gruppi funzionali coesistenti sulla sua superficie, i quali possono esplicare ognuno una propria azione nei riguardi delle sostanze con le quali vengono a contatto. Noi discuteremo alcuni di questi fenomeni per mostrare che i meccanismi di cui si è parlato sono normalmente solo gli effetti più importanti che si verificano durante un processo e che alcune resine e adsorbenti possono svolgere più di un ruolo.

1. *Adsorbimento su resine scambiatrici.* – Se si considera, ad es., una resina scambiatrice sintetica, questa è costituita da un vasto scheletro simile ad una spugna con gruppi reattivi (ad es. gruppi solfonici) che possono reagire completamente con la soluzione che li circonda. Tali resine però, a causa della enorme superficie di sostanza organica di cui sono formate, possono funzionare anche da adsorbenti. In tal caso è possibile ottenere separazioni a causa non più dei gruppi scambiatori ma della matrice organica della resina. Si possono in tal modo ottenere separazioni di aldeidi, chetoni, alcoli, eteri poliglicolici. Poiché l'adsorbimento aumenta con la quantità di elettrolita in soluzione il processo è stato chiamato da Rieman e coll. *salting-out chromatography*. Questo tipo di c. può anche essere effettuato con solventi organici.

2. *Scambio ionico su cellulosa.* – La cellulosa della carta da filtro comunemente usata contiene una piccola quantità di gruppi carbossilici, come è stato dimostrato da Broda e Schönfeld, e da Pickering. La quantità di gruppi presenti è generalmente insufficiente per ottenere separazioni col meccanismo dello scambio ionicu ma è sufficiente per la separazione dei componenti di soluzioni molto diluite come, ad es., miscele di traccianti radioattivi.

3. *Scambio ionico sugli adsorbenti.* – Secondo alcuni AA. l'allumina può servire sia come scambiatore anionico sia come scambiatore cationico. Questo effetto sembra trascurabile nella maggior parte dei lavori con allumina attiva e solventi organici non polari, tuttavia si deve tener presente che molti degli adsorbenti classici della c. possono esplicare sotto certe condizioni funzioni scambiatrici. I cationi inorganici sono tuttavia adsorbiti da soluzioni acquose con un meccanismo d'idrolisi e non per attrazione elettrostatica.

4. *Ripartizione su colonna adsorbente.* – Quando nell'adsor-

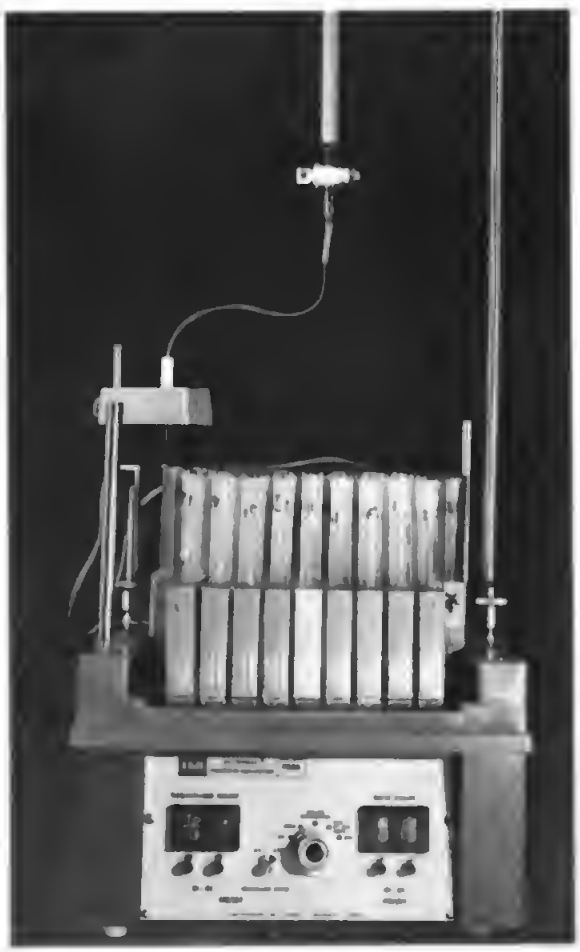


Fig. 4. Collettore automatico di frazioni.

Digitized by Google

bimento si usano solventi misti è probabile che in molti casi un costituente del solvente sia preferibilmente adsorbito e quindi costituisca un sistema di ripartizione.

5. *Ripartizione su scambiatori ionici.* – In presenza di solventi organici, la resina, oltre che da scambiatore, può servire come supporto per la fase acquosa e costituire così un sistema di ripartizione. Ad es., cationi del nichel, lantanio, etc., pur non formando complessi anionici, sono fortemente ritenuti su resine a scambio anionico.

Tecniche cromatografiche

Cromatografia su colonna

1. *Separazioni in scala preparativa.* – Nella preparazione di sostanze si usano generalmente colonne del tipo mostrato in fig. 3. L'adsorbente o supporto generalmente si unisce a una certa quantità del solvente usato in modo da ottenere una poltiglia abbastanza fluida che può essere agevolmente versata nella colonna. Il campione si porta in soluzione in un adatto solvente e la colonna si eluisce se necessario sotto pressione. Si deve evitare l'aspirazione che può causare l'ebollizione del solvente nella parte inferiore della colonna. Quando le sostanze da separare sono colorate la colonna può essere tolta dal tubo di vetro, suddivisa con una spatola in diverse frazioni e ciascuna estratta con solventi. Normalmente le varie frazioni vengono estratte dalla colonna mediante eluizione. In alcuni lavori preparativi il solvente viene cambiato gradualmente e successivamente si esaminano le sostanze ottenute con ciascun solvente. Quando si devono eluire diverse sostanze con lo stesso solvente è opportuno raccogliere piccole frazioni a intervalli regolari e poi analizzarle. Per questo lavoro si possono utilizzare appositi collettori di frazioni (fig. 4).

2. *Analisi qualitativa.* – Molti lavori preliminari con resine scambiatrici si effettuano con colonne relativamente piccole. Per questi lavori sono particolarmente adatte pipette graduate da 5 o 10 cm^3 poichè la graduazione può essere usata per valutare sia il volume della colonna sia la velocità di eluizione. La parte superiore della pipetta viene tagliata e la parte inferiore chiusa con lana di vetro. Con supporti di adatta granulazione le proprietà di una colonna di questo tipo sono tali che, anche quando il solvente esce dalla colonna, una sufficiente quantità di liquido viene trattenuta tra i granuli del supporto in modo da impedire la formazione di bolle d'aria. Sia la c. d'adsorbimento che lo scambio ionico necessitano spesso di una successione di vari solventi o miscele di solventi per ottenere buone separazioni di parecchie sostanze. In alcuni casi, come è stato sperimentato, è meglio che la variazione delle proprietà del solvente avvenga in maniera continua, ad es., per diluizione graduale di un solvente polare con uno non polare, e nella c. a scambio ionico con il cambiamento graduale della concentrazione degli ioni idrogeno o dell'agente complessante nell'eluente. Il gradiente è generalmente realizzato aggiungendo con velocità costante il secondo solvente al primo, usando un recipiente munito di un tubo di «troppo pieno» che permette di avere sempre la stessa quantità totale di liquido.

Sono stati studiati numerosi sistemi con gradienti lineari e non lineari. Il principale effetto di un gradiente opportuno è quello di rendere più nette le bande della colonna. Il solvente nella parte superiore della banda favorisce il desorbimento; nella parte inferiore favorisce l'adsorbimento. È essenziale che sia applicato un gradiente appropriato. Un gradiente troppo elevato può dividere una sostanza in due bande o eluire due sostanze contemporaneamente. L'eluizione a gradiente è stata applicata anche alla c. su carta, sia impregnando la carta con una soluzione tampone a pH variabile, sia modificando continuamente il solvente.

3. *Analisi quantitativa.* – Le separazioni quantitative si possono eseguire in maniera analoga alle preparative. Per alcune separazioni, ad es. quella di Li, Na, K, è stato determinato il volume esatto del solvente necessario per eluire ognuno di questi ioni dalla colonna. Le frazioni contenenti i diversi ioni che sono raccolte vengono poi titolate.

4. *Analisi automatica.* – Per separazioni di aminoacidi (anche per nucleotidi) è stato costruito un apparecchio che non solo raccoglie automaticamente l'eluente, ma aggiunge il reattivo (ninidrina), fa passare ciascuna frazione attraverso un fotometro e registra le curve di eluizione su carta (fig. 5).

Cromatografia su carta e su strato sottile

L'uso della carta come supporto in c. di ripartizione si deve a Consden, Gordon e Martin, che nel 1944 misero a punto questa tecnica mostrando i vantaggi che se ne avevano. Successivamente si è visto che non solo la cellulosa poteva essere usata come supporto ma anche la cellulosa impregnata con silice, allumina, etc., come pure la fibra di vetro impregnata con gel di silice, che ha trovato un grande impiego nella c. dei lipidi. Strati di adsorbente distribuiti su una lastra di vetro, in alternativa alla c. su carta, sono stati per la prima volta descritti nel 1950 da Kirchner e Keller e hanno ricevuto il loro massimo impulso attraverso Stahl che ha messo a punto speciali apparecchiature per una efficiente distribuzione dell'adsorbente. Questa tecnica ha preso il nome di c. *su strato sottile.* Molto recentemente sono stati messi in commercio strati sottili già preparati; in genere il supporto in questo caso è alluminio in fogli, o lastre di vetro o plastica.

In definitiva però le tecniche della c. su carta e su strato sottile non differiscono le une dalle altre. La carta ha il vantaggio che può essere manovrata facilmente ed è più a buon mercato. Poiché non è stata fatta in funzione della c., spesso non può competere con la c. su strato sottile sia per la nitidezza dei bordi delle macchie sia per le separazioni. Queste tecniche sarebbe meglio fossero classificate insieme sotto il nome di *flat bed chromatography.*

1. *Cromatografia su carta.* – I metodi normalmente impiegati sono i seguenti.

a) *Ascendente*: in cui il solvente risale la carta per capillarità come mostrato nelle figg. 6, *A* e *B*.

b) *Discendente*: in cui il solvente scorre per capillarità e per gravità come è mostrato in fig. 6, *C*. Questa tecnica permette lo scorrimento e il gocciolamento del solvente dall'estremità della striscia di carta e quindi la separazione di sostanze che si muovono molto lentamente.

c) *Radiale.* Quando il solvente arriva inizialmente nel centro del filtro circolare e diffonde radialmente.

In tutti questi metodi la sostanza da analizzare è generalmente posta sulla carta in forma di piccola macchia, a pochi centimetri dalla fine del foglio nel lato dove il liquido bagna la carta.

Nello sviluppo bidimensionale una piccola macchia posta su un foglio di carta di forma quadrata viene prima sviluppata in una direzione e poi nella direzione perpendicolare alla prima con un altro solvente. Le coppie di solventi vengono scelte in modo da migliorare la risoluzione delle macchie. Un esempio di c. bidimensionale, su strati di cellulosa purificata, è mostrato in fig. 7.

Dopo che sono state effettuate le separazioni richieste, la carta, essiccata all'aria, è trattata con un reattivo capace di rendere visibili le sostanze in esame. Il reattivo può essere spruzzato sulla carta mediante un polverizzatore

Digitized by Google

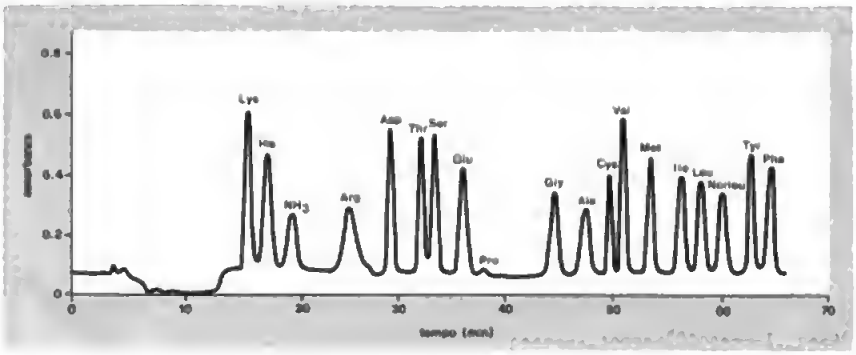


Fig. 5. C. su colonna a scambio ionico. Cromatogramma di una miscela tipica di aminoacidi rappresentante un ciclo automatico completo. Il campione conteneva 0,03 μmoli di ciascun aminoacido. Lettura d'assorbimento a 570 mμ.

oppure, quando le sostanze formano precipitati insolubili con il reattivo impiegato, la carta può essere immersa direttamente in esso. Sebbene l'uso della carta sia principalmente legato al meccanismo di ripartizione è anche possibile usarla nello scambio ionico e nella c. di adsorbimento.

Le tecniche sono molto semplici e vantaggiose nei riguardi della c. su colonna, poichè si evita la preparazione di questa, si può lavorare con piccolissime quantità della sostanza in esame, e inoltre sostanze con piccola velocità di movimento possono essere facilmente rivelate mentre nelle colonne cromatografiche devono essere prima eluite.

a) *Carta di cellulosa.* – È venduta in vari spessori e porosità; normalmente vengono prese speciali precauzioni nei tipi « per c. » al fine di raggiungere una grande uniformità.

b) *Carta di fibra di vetro.* – È stata usata in c. in genere impregnata con ac. silicico. Tuttavia i tipi in vendita mancano della struttura porosa necessaria per alcuni sistemi cromatografici.

c) *Carte modificate.* – Sono carte acetilate o impregnate con sostanze idrofobe (siliconi, stearato di cromile, etc.). Sono state usate per c. a fasi invertite con solventi polari.

d) *Carte scambiatrici di ioni.* – Possono essere così suddivise: 1) carte dove i gruppi scambiatori sono stati aggiunti alla cellulosa: ad es. carbossimetilcellulosa, fosfato di cellulosa, aminoetilcellulosa, dietilaminoetilcellulosa; queste aggiunte qualche volta rendono la carta più fragile e meno stabile: tuttavia tali carte trovano una larga applicazione specialmente per separazioni di proteine, aminoacidi, peptidi; ultimamente sono state messe in commercio carte di cellulosa contenenti gruppi ammonici quaternari (Macherey Nagel anionica) e gruppi solfonici (Macherey Nagel cationica); 2) carte impregnate con scambiatori ionici: si trovano adesso in commercio carte da filtro con ca. il 50% di resina a scambio ionico (sia cationico che anionico). Inoltre si possono preparare carte con scambiatori inorganici (fosfato di zirconio, ac. fosfomolibdico) precipitando direttamente queste sostanze sulla carta da filtro.

e) *Carte impregnate con adsorbenti.* – Sono carte che contengono ca. il 35-40% di allumina, gel di silice, o carbonato di calcio. Nella c. d'adsorbimento si sono dimostrate utili per numerose separazioni condotte su piccola scala.

Separaziani su scala preparativa di diversi milligrammi di sostanze si possono effettuare ponendo la soluzione contenente le sostanze da separare in forma di banda lungo l'intero foglio di carta o strato sottile (si usano in genere strati di 2 mm di spessore). Carte con spessori speciali sono state impiegate per separare quantità mag-

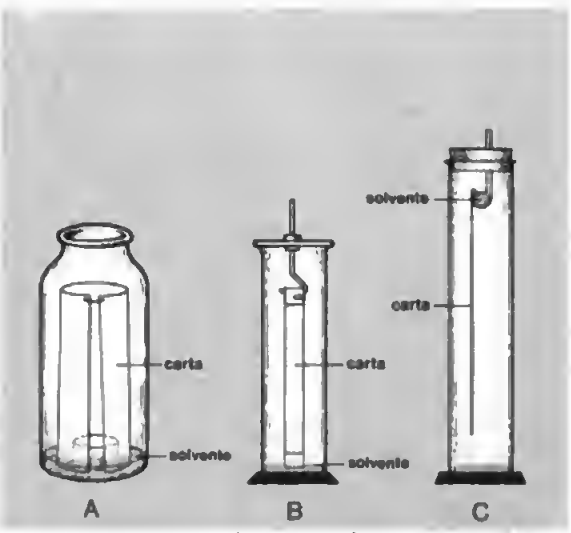


Fig. 6. Apparecchi per c. su carta. *A*) Ascendente. *B*) Ascendente. *C*) Discendente.

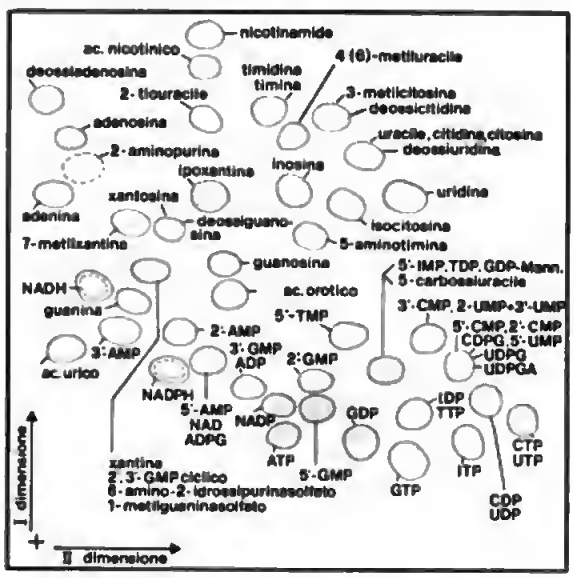


Fig. 7. C. bidimensionale. Separazione di nucleoderivati su strati di cellulosa. Eluenti: (I dimensione) *n*-propanolo: ammoniaca al 25%: acqua (6:3:1 v/v); (II dimensione) isopropanolo: soluzione satura di solfato d'ammonio: acqua (2:79:19 v/v).

Digitized by Google

giori di sostanze. Per quantità ancora superiori sono stati adoperati pacchi o rotoli di carta da filtro imitanti colonne quadrate o rotonde. Il vantaggio di questi metodi rispetto alle colonne di cellulosa è che normalmente le sostanze si concentrano in zone più strette e che la rivelazione delle bande separate è possibile su un singolo foglio di carta, lasciando la massa per il recupero preparativo.

Analisi quantitativa. – I metodi quantitativi utilizzabili nella c. su carta si basano sulla misura dell'area delle macchie o sulla misura della loro intensità; infatti l'area delle macchie è proporzionale al logaritmo della quantità di sostanza in essa contenuta purché lo sviluppo si prolunghi opportunamente nel tempo (10 h o più). Con questi metodi si può ottenere una precisione con approssimazione del ± 5% sia delineando il contorno della macchia e valutandone l'area, sia ritagliando e pesando il pezzo di carta. La misura dell'intensità delle macchie non dà risultati migliori a causa della mancanza di uniformità che si riscontra anche nei migliori campioni di carta. La precisione che si può ottenere è dello stesso ordine di grandezza dei metodi precedenti. Anche l'eluizione e la microcolorimetria sono largamente impiegate e possono in alcuni casi portare a risultati più precisi di quelli ottenuti con altri metodi.

2. *Cromotografia su strato sottile.*

a) *Preparazione degli strati sottili.* – Strati di adsorbenti cromatografici sono usualmente stesi su lastre di vetro con idonei stratificatori, commercialmente reperibili. Buoni strati si possono anche ottenere immergendo piatti di vetro in sospensioni dell'adsorbente o spruzzando una sospensione sopra lastre di vetro o più semplicemente ponendo la sospensione sulla lastra. Generalmente l'adsorbente contiene gesso o amido come leganti per evitare la rottura dello strato durante l'essiccazione e per farlo rimanere aderente allo strato di supporto sia durante la c. sia quando viene spruzzato con rivelatori. Alcuni AA. trovano conveniente preparare strati che sono in parte ricoperti con un tipo di strato e in parte con un tipo diverso; ad es., metà con scambiatore cationico e metà con scambiatore anionico. Qualche volta vengono anche impiegati *loose layers* (strati non legati) preparati stendendo polvere secca di adsorbente su lastre con una bacchetta di vetro o una spatola. Presentano lo svantaggio che lo sviluppo deve essere effettuato quasi orizzontalmente e che i reagenti devono essere applicati con molta cura. Attualmente diverse ditte hanno messo in commercio strati già preparati, che possono essere usati direttamente. Alcuni di questi sono su lastre di vetro, altri su fogli di plastica o d'alluminio. Quest'ultimo si può ottenere anche in lunghi rotoli. Il numero di adsorbenti disponibili è abbastanza grande e sufficiente per molti scopi.

b) *Sviluppo.* – Poiché sugli strati sottili l'evaporazione è molto forte specialmente con solventi tipo benzene, acetone, etc., le camere cromatografiche vengono generalmente foderate con carta impregnata con solvente per assicurare un'atmosfera satura. Esiste anche un dispositivo speciale che permette l'adeguata saturazione di un piccolo volume e che viene spesso chiamato *S-Chamber*.

c) *Metodi quantitativi.* – Sono di uso comune i sistemi basati sulla misura dell'area delle macchie o sulla misura della loro densità. Per rimuovere una macchia da una lastra di vetro si ricorre al sistema dell'aspirazione, mentre macchie poste su strati supportati da fogli d'alluminio o plastica possono essere tagliate via. Se l'adsorbente è gel di silice i metodi colorimetrici effettuati dopo l'eluizione possono presentare inconvenienti poiché si può avere passaggio di silice colloidale attraverso la maggior parte dei filtri. Studi effettuati tenendo conto di tutti gli errori che si possono verificare nel corso dello sviluppo cromatografico, dal recupero della macchia fino alla soluzione per la colorimetria, etc. hanno messo in evidenza che la precisione del metodo non può superare un'approssimazione del ± 5%.

Tecniche cromatografiche per la gelcromatografia

La tecnica di sviluppo nella gelcromatografia è stata opportunamente modificata per ottenere un impacchettamento della colonna con larghi interstizi (ad es. mediante larga velocità di flusso). Come colonne cromatografiche sono in genere usate apparecchiature del tipo di quelle mostrate in fig. 8.

1. *Alcune applicazioni della gelcromotografia.*

a) *Separazioni di proteine da molecole piccole (desalting delle proteine).* – Miscele di proteine in soluzione possono essere rapidamente separate da molecole di piccole dimensioni mediante passaggio attraverso una colonna di gelfiltrazione. Tutte le molecole piccole vengono ritardate poiché entrano nel gel, mentre le molecole larghe sono escluse e lasciano la colonna per prime.

b) *Separazioni di molecole lorghe le une dalle oltre e determinazione delle dimensioni molecolari di molecole larghe.* – Usando un gel con fori di opportune dimensioni è possibile separare macromolecole differenti proprio in funzione delle loro dimensioni molecolari. Evidentemente le più larghe usciranno prima, le altre successivamente. La velocità di eluizione della banda può essere espressa mediante la sua costante di equilibrio, K_{av}, dove:

$$K_{av} = \frac{V_e - V_o}{V_x}$$

con V_e = volume di eluizione; V_o = volume di liquido negli spazi interstiziali; V_x = volume del letto di gel.

Riportando in grafico K_{av} in funzione del logaritmo del peso molecolare si ottengono curve del tipo di quelle

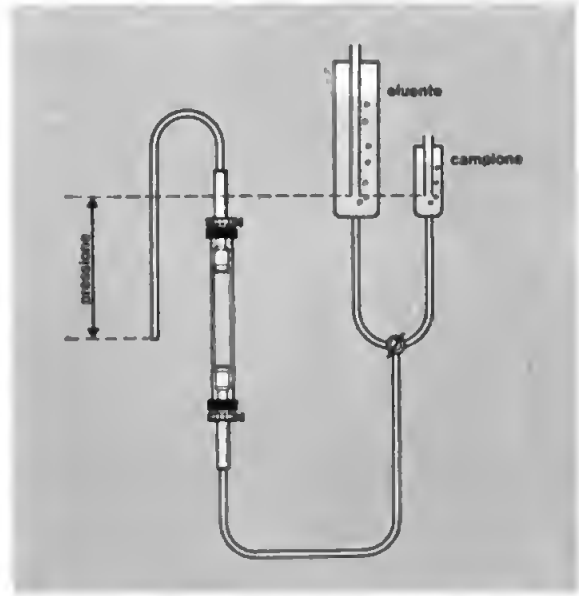


Fig. 8. Gelcromatografia. Diagramma schematico di un'apparecchiatura. La colonna funziona con flusso ascendente. L'applicazione del campione si effettua ruotando il rubinetto.

Digitized by Google

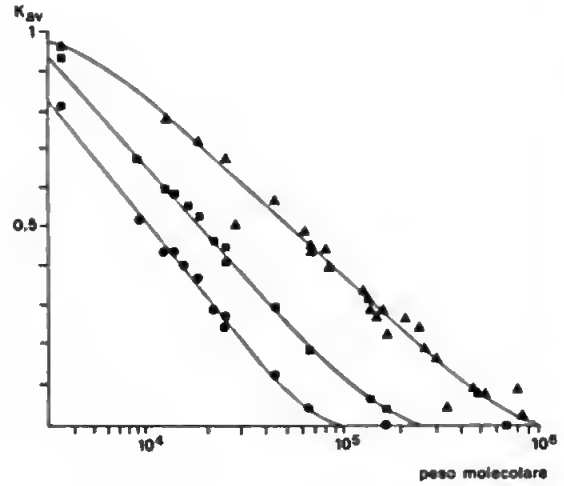
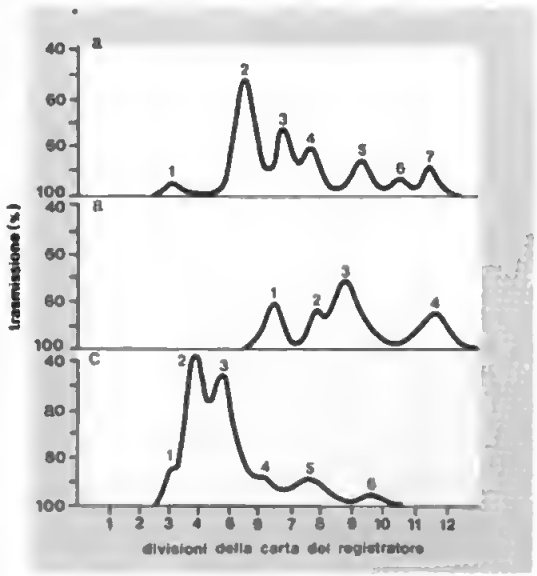


Fig. 9. Gelcromatografia. Relazione tra comportamento all'eluizione e proprietà molecolari. K_{av} in funzione del peso molecolare per proteine globulari su differenti tipi di Sephadex®. ▲ = Sephadex G-200. ■ Sephadex G-100. ● Sephadex G-75.

mostrate in fig. 9. Curve analoghe si ottengono se la distanza percorsa su uno strato sottile è riportata in funzione del logaritmo del peso molecolare. In tutti e due i casi con questi sistemi è possibile effettuare una buona valutazione del peso molecolare se le molecole hanno tutte una forma simile e se non si verificano contemporaneamente fenomeni d'adsorbimento.

c) *Membrane-Chromatography.* – Mentre nella gelcromatografia l'equilibrio si stabilisce tra un materiale microporoso e il liquido circostante, forzando il liquido attraverso uno strato o un blocco solido di una membrana porosa si ottiene un movimento in ordine inverso: molecole larghe, ad es., proteine, restano al punto di applicazione mentre le molecole piccole migrano col fronte del liquido. Mediante compressione di una membrana a larghi pori sotto grandi pressioni è possibile preparare un gradiente delle dimensioni dei pori. Le macromolecole in accordo con le loro dimensioni risultano ritardate.



d) *Precipitazione per zone.* – Se un gradiente di un sale, ad es., una concentrazione decrescente di solfato d'ammonio, viene introdotto in una colonna di gelfiltrazione, il sale ovviamente si distribuirà tra gel e liquido ma il gradiente di concentrazione rimarrà, a eccezione della diffusione verticale (che è piuttosto piccola). Una banda di proteine posta sulla colonna, rimanendo esclusa a causa delle sue dimensioni, camminerà più velocemente del sale, fino a raggiungere la concentrazione del sale alla quale precipita. Si avranno allora dissoluzione reversibile e precipitazione e la proteina camminerà con una certa parte del gradiente. Altre proteine con differenti precipitazioni critiche cammineranno con velocità differenti e quindi si potranno ottenere separazioni in dipendenza del prodotto di solubilità delle proteine. Ovviamente questo meccanismo funziona solo con i sali che entrano nel gel e con macromolecole che vengono escluse e possano quindi muoversi col gradiente.

e) *Cromotografia d'adsorbimento su gel.* – I gel impiegati come setacci molecolari hanno ovviamente un'enorme superficie interna; si verifica quindi che sostanze aventi tendenza a essere adsorbite su superfici del tipo di quelle di cui il gel è costituito sono trattenute e quindi separate non per differenziazione di dimensioni ma per un fenomeno d'adsorbimento. Nelle figg. 10 e 11 sono riportati due esempi di eccellenti separazioni di questo tipo.

f) *Studio dell'interazione tra macromolecole e piccole molecole.* – Quando una miscela di blu di bromofenolo e d'albumina è cromatografata su una colonna di Sephadex® che esclude l'albumina si può vedere che parte del colore blu migra con l'albumina e parte è ritardata dalla colonna. È quindi evidente che una parte del blu di bromofenolo è attaccata alla proteina. Mediante lo studio del profilo di eluizione sia delle molecole piccole che delle macromolecole è pertanto possibile investigare non solo questo legame definito *proteine-piccole molecole* ma anche l'interazione reversibile. Studi in questo senso sono stati fatti relativamente a droghe e proteine e possono essere ancora vantaggiosamente estesi.

g) *Preparazioni di proteine su larga scala.* – Separazioni su larga scala di proteine da piccole molecole sono state effettuate mediante l'uso di una centrifuga che permette di separare il Sephadex® nel quale rimangono le molecole di piccole dimensioni dal liquido contenente le proteine.

h) *Gel idrofobi.* – Sono stati preparati setacci molecolari non polari da usare con solventi non polari. I tipi più noti sono lo Styragel®, un gel di polistirene a larghi pori, il Sephadex-LH-20®, gel di Sephadex metilato; e il Bio-Beads-S®. Questi gel hanno trovato applicazione nella separazione di materiali grassi (fig. 12).

Fig. 10. Separazione di miscele di fenoli su colonne di Sephadex-G25. *A*) Colonna di 35 cm × 2,5 cm eluita con acqua; 1 = idrochinone; 2 = fenolo; 3 = catecolo + resorcinolo; 4 = guaiacolo; 5 = pirogallolo + fluoroglucinolo; 6 = cresolo; 7 = orcinolo. *B*) La stessa colonna eluita con soluzione di ac. acetico 0,1 *M*; 1 = fenolo; 2 = idrochinone; 3 = resorcinolo + catecolo; 4 = pirogallolo + fluoroglucinolo. *C*) Colonna di 0,9 cm × 25 cm eluita con soluzione acquosa di ac. acetico 0,1 *M* contenente cloruro di sodio 0,05 *M*; 1 = saligenina; 2 = nitrofenolo + guaiacolo; 3 = aldeide salicilica; 4 = catecolo; 5 = cresolo + clorofenolo; 6 = ac. salicilico.

Digitized by Google

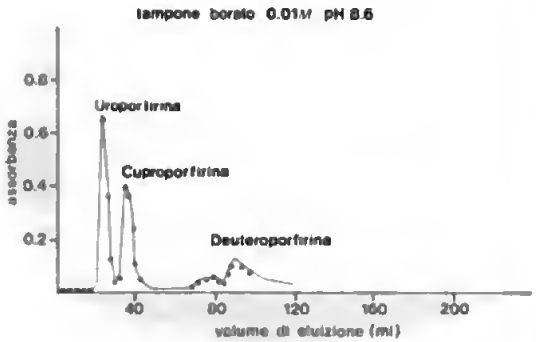


Fig. 11. Gelcromatografia. Eluizione di uroporfirina, cuproporfirina e deuteroporfirina da Sephadex G-25 con soluzione tampone di borato 0,01 *M* (pH = 8,6).

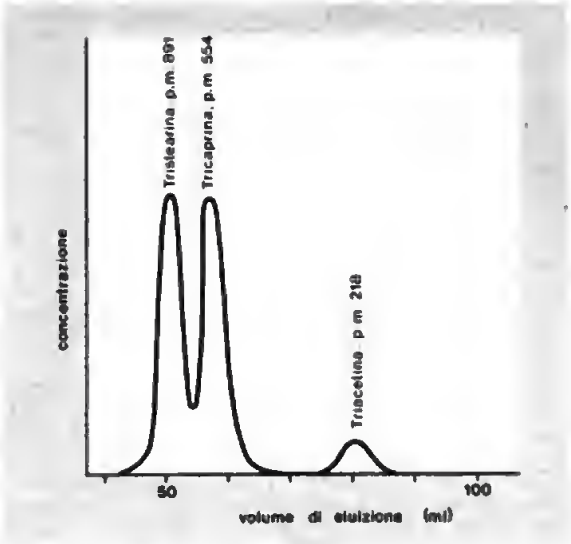


Fig. 12. Gelcromatografia. Diagramma d'eluizione di esteri gliceridi su Sephadex LH-20 in cloroformio; tali gel trovano impiego nella separazione di grassi.

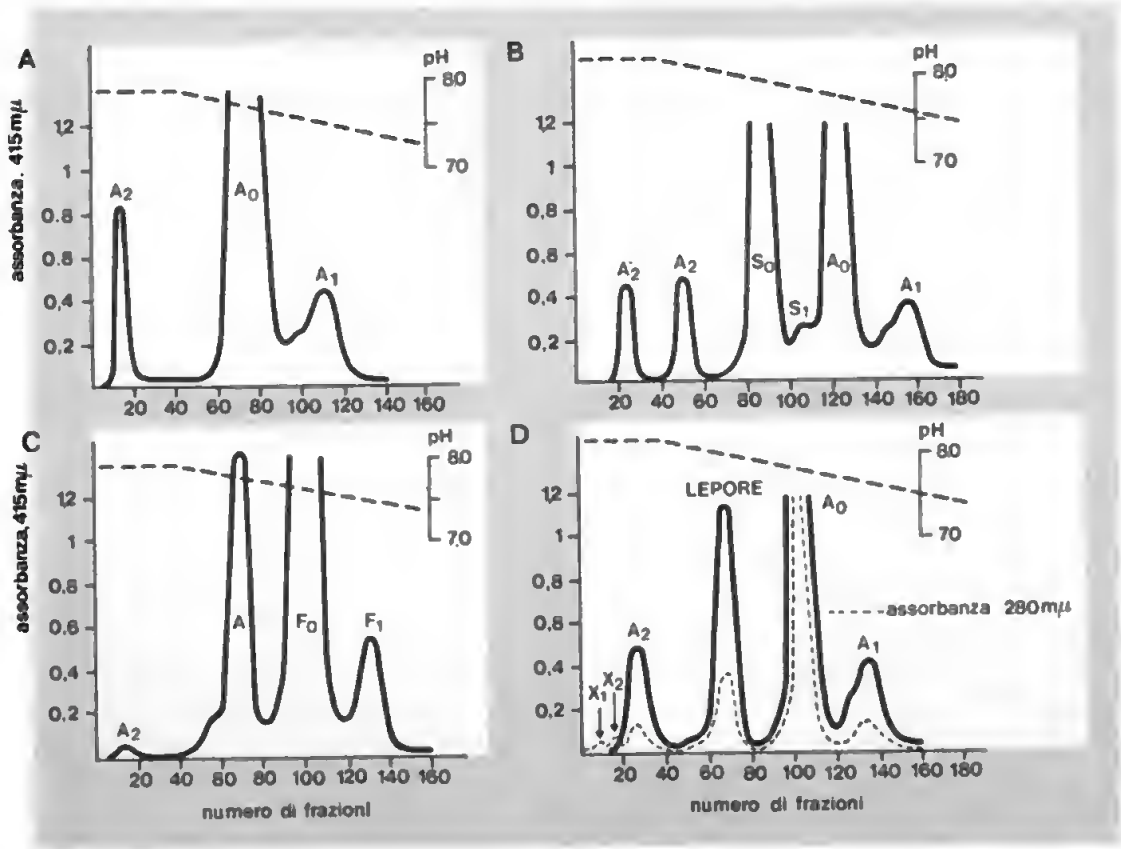


Fig. 13. Gelcromatografia. C. su Sephadex-DEAE. *A*) Globuli rossi normali emolizzati. *B*) Globuli rossi emolizzati da paziente eterozigote per emoglobina S e per emoglobina A_2. *C*) Globuli rossi del cordone emolizzati. *D*) Emolizzato preparato con globuli rossi da portatore di emoglobina Lepore.

Digitized by Google

i) *Gelfiltrazione-scambio ionico.* – Una combinazione tra gelfiltrazione e scambio ionico si può ottenere se si introducono sulla superficie di un gel gruppi scambiatori, ad es. gruppi dietilaminoetil (DEAE-Sephadex®). Per illustrare i risultati che si possono in tal modo ottenere si riportano in fig. 13 le separazioni di alcune emoglobine.

Gascromatografia

Si suole far risalire a un lavoro di Martin e James del 1952 l'inizio dello sviluppo della gascromatografia, anche se alcune esperienze precedenti, a opera dello stesso Martin, avevano fatto intravedere le possibilità d'applicazione di questa tecnica.

Non è a caso che il primo lavoro sperimentale di gascromatografia porti il nome dello stesso Martin che un così gran contributo aveva dato alle altre tecniche cromatografiche. La gascromatografia si fonda infatti sullo stesso principio degli altri tipi di c., con la sola differenza che la fase mobile è costituita in questo caso da un gas.

Malgrado l'identità del processo chimicofisico che sta alla base della gascromatografia e delle altre tecniche cromatografiche, la prima si differenzia dalle altre essenzialmente per la maggiore complessità dell'apparecchiatura necessaria per realizzarla. Tale complessità è dovuta essenzialmente al fatto che occorre inviare nella colonna cromatografica un gas a pressione costante, termostatare la temperatura della colonna stessa e disporre di un rivelatore che sia in grado di effettuare istantaneamente e continuamente una misurazione della variazione di composizione, anche minima, del gas affluente dalla colonna cromatografica.

Il processo gascromatografico

È noto che una sostanza gassosa o allo stato di vapore, portata in presenza di un liquido a temperatura costante, vi si scioglie fino a che si raggiunge uno stato di equilibrio fra la sua concentrazione nella fase gassosa e quella nel liquido stesso. Tale equilibrio viene messo in evidenza dal fatto che il rapporto fra la concentrazione della sostanza nella fase gassosa e quella nella fase liquida è costante, indipendentemente dalle quantità assolute del liquido e della sostanza che vi si scioglie. La condizione di questo equilibrio è espressa matematicamente dalla relazione:

$$\frac{c_l}{c_g} = K$$

in cui: c_l è la concentrazione della sostanza nel liquido; c_g quella nella fase gassosa; K è il coefficiente di ripartizione ed è tanto maggiore quanto maggiore è la solubilità della sostanza nella fase liquida.

Per una certa coppia soluto-solvente, il coefficiente K è costante a temperatura costante, mentre diminuisce all'aumentare della temperatura.

Il valore del coefficiente di ripartizione di una sostanza rispetto a un certo liquido è una sua caratteristica, ed è chiaro che due sostanze diverse avranno, rispetto a un certo liquido, un coefficiente di ripartizione generalmente diverso

Se la condizione di equilibrio viene turbata asportando, ad es. per mezzo di una corrente gassosa, i vapori della sostanza sciolta nel liquido, essa evaporerà dalla soluzione tendendo a ristabilire le condizioni di concentrazione relativa preesistenti. Continuando questo processo indefinitamente, si arriverà ad estrarre tutta la sostanza precedentemente sciolta. Ma se il gas saturo di vapori della sostanza estratta passa su altro liquido, essa si scioglierà nuovamente ripetendo il processo un numero molto grande di volte fino a che la sostanza abbia percorso tutta la colonna e finalmente uscirà insieme al gas di trasporto. Se si ammette che l'iniezione sia stata istantanea, cosa abbastanza facile a realizzarsi in pratica, il campione occuperà inizialmente una porzione assai piccola della colonna. Man mano che l'eluizione procede, la banda di concentrazione del campione nella colonna assumerà, date le caratteristiche del processo cromatografico, la forma di una curva gaussiana simmetrica. Tale distribuzione viene riprodotta dal sistema rivelatore-registratore sulla carta diagrammata.

Sarà bene notare che quanto maggiore è il tempo trascorso in colonna da parte del campione, tanto più diffusi saranno la banda cromatografica e il picco che la rappresenta nel diagramma del registratore.

La colonna gascromatografica

Per realizzare un dispositivo che consenta la ripartizione continua di una sostanza in un liquido con rinnovo della fase gassosa, si riempie un tubo di vetro o di metallo con polvere di materiale solido inerte i cui granelli sono ricoperti di un sottile velo del liquido di ripartizione. Questo si realizza molto facilmente mescolando la polvere con una soluzione del liquido desiderato disciolto in un solvente assai più volatile e facendo quindi evaporare il solvente.

Facendo ora passare un flusso di gas attraverso il tubo così riempito, si ottiene l'intimo contatto tra la fase gassosa e la fase liquida, realizzando in questo modo una colonna gascromatografica.

La miscela da separare viene iniettata con una siringa tramite un setto poroso che comunica con un vaporizzatore in cui essa viene portata allo stato gassoso e miscelata con il gas che la trasporta in testa alla colonna. Qui comincia il processo di soluzione ed estrazione e la sostanza percorre tutta la colonna in un tempo che dipende dal suo coefficiente di ripartizione.

Più precisamente, minore è il coefficiente di ripartizione, e minore sarà il tempo impiegato dalla sostanza per percorrere la colonna gascromatografica.

Una miscela di sostanze iniettate contemporaneamente si separerà nei costituenti a seconda del loro coefficiente di ripartizione. Più lunga sarà la colonna, tanto migliore sarà la separazione ottenuta.

La caratterizzazione di una sostanza separata mediante gascromatografia è data dal suo volume di ritenzione per grammo di fase stazionaria, cioè dal volume di gas che passa nella colonna, dal momento dell'iniezione a quello in cui la sostanza emerge dalla colonna, diviso per il numero di grammi di fase liquida contenuti nella colonna.

Il volume di gas necessario a eluire una certa sostanza è infatti tanto maggiore quanto maggiore è la quantità di liquido di ripartizione.

Il rivelatore

La misura del tempo di ritenzione è essenziale per determinare quali e quante sostanze siano contenute in una miscela separata da una colonna gascromatografica.

A questo scopo occorre quindi misurare la variazione della composizione del gas effluente dalla colonna allorquando le sostanze eluite vengano trascinate al di fuori della colonna. Il dispositivo che consente di effettuare questa misura prende il nome di rivelatore.

Tutti i rivelatori per gascromatografia si basano sulla variazione apportata da una modifica della composizione del gas effluente dalla colonna ad un parametro elettrico quali la resistenza di un conduttore, l'intensità di corrente o differenza di potenziale tra due elettrodi.

Digitized by Google

Un rivelatore ideale dovrebbe rispondere contemporaneamente ai seguenti requisiti:

a) rapidità di risposta: emettere cioè il segnale elettrico non appena l'elemento sensibile viene in contatto con la miscela gassosa da rivelare;

b) elevata sensibilità a tutti i tipi di sostanze;

c) linearità della risposta, cioè emissione di un segnale direttamente proporzionale alla variazione di concentrazione della miscela gassosa in un ampio intervallo di concentrazione;

d) semplicità di costruzione e di uso.

È in pratica impossibile che un singolo rivelatore possieda al massimo grado e contemporaneamente queste caratteristiche. I rivelatori comunemente usati negli apparecchi commerciali possiedono alternativamente l'una o l'altra proprietà e vengono usati a seconda delle esigenze.

Esistono in commercio strumenti che possiedono fino a tre tipi di rivelatori intercambiabili.

1. *Rivelatore* o *termoconduttività* o *catetometro*. – È basato sulla proprietà dei filamenti metallici percorsi da corrente elettrica di dissipare energia sotto forma di calore per effetto Joule in misura maggiore o minore a seconda della conducibilità termica del gas in cui sono immersi. Nell'unità di tempo l'energia dissipata è pari a I^2R, dove I è l'intensità di corrente e R la resistenza del filamento. Se I è mantenuta costante, varia la resistenza R.

Se il filamento è immerso nel gas effluente dalla colonna e un altro, a esso collegato tramite un ponte di Wheatstone (v. POTENZIOMETRIA), è immerso nel gas di trasporto puro, al passaggio del campione nello spazio che circonda il primo filamento, per quanto detto, il ponte si sbilancerà provocando una corrente elettrica che viene misurata e registrata da un registratore potenziometrico.

In assenza di campione, il ponte è invece bilanciato e lo strumento segna solo una debole corrente di fondo sensibilmente costante.

Questo rivelatore ha il vantaggio di essere sensibile a qualunque tipo di sostanza con conducibilità termica diversa da quella del gas di trasporto. Usando elio o idrogeno come gas di trasporto ciò è vero per qualunque sostanza. L'elio è però molto costoso e l'idrogeno può essere pericoloso. Inoltre questo rivelatore non ha una risposta lineare in un ampio intervallo di concentrazione. In compenso il segnale elettrico è abbastanza forte da non dover essere amplificato riducendo il costo dell'elettronica associata al suo impiego.

Al posto dei filamenti possono essere usati termistori che presentano alcuni vantaggi e svantaggi, sui quali però non insistiamo.

2. *Rivelatore* o *ionizzazione di fiamma*. – In questo rivelatore il gas effluente dalla colonna viene inviato a un ugello insieme a una congrua quantità d'idrogeno. Si accende la fiamma dell'idrogeno e le sostanze presenti nel gas di trasporto vengono combuste. Le sostanze organiche, durante la combustione, formano ioni positivi in misura molto maggiore dell'idrogeno. Sopra la fiamma, alla distanza di ca. 1 cm, si pone un elettrodo metallico isolato (catodo), mentre l'ugello viene tenuto a un potenziale di ca. +100 V rispetto alla terra. In tal modo si realizza una specie di conduttore gassoso regolato dalla fiamma.

Quando la sostanza organica giunge all'ugello, si formano gli ioni positivi e, fra anodo e catodo, passa una corrente che è proporzionale alla concentrazione della sostanza organica nel gas di trasporto.

La corrente ionica viene immessa su una resistenza molto grande (10^{10} Ω) e la differenza di potenziale che si origina viene amplificata e successivamente registrata da un registratore potenziometrico.

I vantaggi di questo rivelatore sono notevolissimi. Esso possiede una sensibilità ca. 1000 volte superiore rispetto al rivelatore a termoconducibilità. Inoltre dà una risposta lineare in un ampio intervallo di concentrazione ed è di costruzione relativamente semplice.

L'unico svantaggio è di non essere sensibile a sostanze che non contengano gruppi carbonio-idrogeno.

Poichè però la gascromatografia trova la sua applicazione più importante per l'analisi di sostanze organiche, questo rivelatore è oggi di gran lunga il più usato.

3. *Rivelatore* o *cattura di elettroni*. – È costituito da una sorgente di elettroni (Tritio o Nickel 63, che emettono raggi β, cioè elettroni) posta di fronte a un anodo caricato a un potenziale positivo 10 o 20 V ca. Tra anodo e catodo si fa passare l'effluente della colonna cromatografica. Se il gas contiene una sostanza la cui molecola è in grado di catturare elettroni, la corrente che normalmente passa tra i due elettrodi diminuisce proporzionalmente alla concentrazione della sostanza. La variazione di corrente viene misurata in maniera analoga a quanto si fa con gli altri rivelatori.

Le molecole che catturano elettroni sono relativamente poche, per cui questo rivelatore ha un'applicabilità limitata. Ha trovato la sua più brillante utilizzazione nelle analisi di sostanze alogenate (che contengono nella loro molecola atomi di F, Cl, Br, I). Queste sostanze hanno un forte potere di catturare elettroni e il rivelatore è verso esse sensibilissimo, mentre non lo è affatto verso gli idrocarburi e pochissimo verso le sostanze organiche non alogenate.

Un esempio d'applicazione è quello relativo alle analisi di tracce di insetticidi nei cibi e negli organismi viventi. Il fatto di essere sensibile verso una sola categoria di composti può essere in alcuni casi vantaggioso per l'analisi qualitativa e per ottenere cromatogrammi « puliti » da sostanze che non interessano.

La scelta della fase stazionaria

Qualunque liquido che alla temperatura alla quale si conduce l'esperimento abbia una tensione di vapore estremamente bassa, sì da non essere asportato che in parti trascurabili dalla corrente di gas che fluisce nella colonna, può essere usato come fase stazionaria nella c. gas-liquido.

Ciò premesso, appare chiaro come vi sia a disposizione un grandissimo numero di liquidi di ripartizione per la fase stazionaria, sia naturali che sintetici. La scelta del liquido di ripartizione è forse il momento più critico della preparazione di un'esperienza gascromatografica, in quanto la separabilità di due o più sostanze è grandemente influenzata dalla loro solubilità relativa nella fase stazionaria. Molto spesso accade che due sostanze non si separino usando un certo liquido di ripartizione, mentre danno luogo a una separazione soddisfacente su di un'altra fase stazionaria. Per ogni tipo di separazione può quindi esistere una fase stazionaria ideale.

Il criterio più seguito, generalmente con successo, nella scelta della fase stazionaria è quello della polarità. Tale criterio, non molto rigoroso, è tuttavia di grande utilità pratica perché permette di suddividere il grande numero di liquidi di ripartizione in 3 categorie a seconda della loro polarità.

Ricorderemo, per inciso, che per polarità s'intende la presenza più o meno accentuata nella molecola di gruppi chimici contenenti ossigeno (alcoli, eteri, esteri) a carattere acido, oppure di gruppi aminici (—NH_2, —NH—, —N=) a carattere basico. Anche la presenza o meno di anelli aromatici può influire leggermente sulla polarità di un liquido di ripartizione.

Diremo inoltre che molto spesso la polarità è associata alla possibilità di formare legami idrogeno con altre sostanze.

Digitized by Google

TAB. IV. LIQUIDI DI RIPARTIZIONE USATI PER LA FASE STAZIONARIA IN GASCROMATOGRAFIA

Liquido	Gruppi caratteristici	Reazione	Polarità	Tipo di separazione
Squalano	$-CH_2-CH_2-$	neutra	nulla	idrocarburi
Apiezon L	$-CH_2-CH_2-$	neutra	bassa	sostanze alto-bollenti di bassa o media polarità, steroidi, idrocarburi aromatici e policiclici
Carbowax	$-CH_2-OH$ $-CH_2-O-CH_2-$	deb. acida	media	alcoli, amine aromatiche e alifatiche superiori
Glicerina	$-CH_2-OH$	acida	alta	alcoli, acqua
Tetraetilenpentamina	$=NH$, $-NH_2$	basica	altissima	alcoli, amine alifatiche inferiori, acqua, etc.

Maggiore è il numero di gruppi polari contenuti nella molecola, e maggiore è la polarità della fase stazionaria. In tab. IV sono confrontati, a titolo indicativo, alcuni liquidi di ripartizione a seconda della loro polarità e del loro uso.

Un criterio di scelta molto comune è quello di usare liquidi di ripartizione aventi caratteristiche chimiche (gruppi funzionali) simili a quelle delle sostanze da eluire.

Un'importante qualità del sistema sostanza eluita-fase stazionaria è la linearità dell'isoterma di ripartizione. Ciò è importante per evitare che il picco si presenti distorto con perdita notevole dell'efficienza della separazione.

Analisi qualitativa

Un tipico cromatogramma tracciato sulla carta del registratore collegato al rivelatore è rappresentato in fig. 14.

La grandezza caratteristica di una sostanza eluita da una certa colonna cromatografica a una certa temperatura è il volume di ritenzione, come detto in precedenza, e, a parità di flusso, il « tempo » di ritenzione, ossia il tempo che intercorre dal momento dell'iniezione al massimo del picco cromatografico.

L'analisi qualitativa si esegue eluendo la sostanza incognita su 2 o 3 colonne diverse e confrontando il suo tempo di ritenzione con quello di sostanze standard note. Se su 3 fasi stazionarie diverse i tempi di ritenzione della sostanza incognita e dello standard coincidono, si può essere quasi certi che si tratta della stessa sostanza.

L'accoppiamento del gascromatografo con uno spettrometro di massa realizzato recentemente ha portato un diverso contributo all'identificazione di sostanze incognite mediante la gascromatografia.

Analisi quantitativa

L'analisi quantitativa assoluta si esegue confrontando l'area del picco cromatografico con quella del picco corrispondente a una quantità nota della stessa sostanza. Per ottenere buoni risultati occorre ovviamente usare un rivelatore a risposta lineare con la concentrazione. Con il rivelatore a ionizzazione di fiamma, e operando con attenzione, si possono in tal modo commettere errori inferiori all'1%.

Più frequente è l'analisi quantitativa relativa, il cui scopo è di misurare la percentuale delle varie sostanze nella miscela. In questo campo l'errore è maggiore a causa della diversa risposta dei rivelatori alle diverse sostanze. Con il rivelatore a fiamma si possono però ottenere risultati con un errore minore del 3%.

Alcune applicazioni delle tecniche cromatografiche

Aminoacidi

Si può affermare che tutti i metodi cromatografici sono stati impiegati per lo studio degli aminoacidi (v.). Negli ultimi anni sono state descritte numerose tecniche di separazione su strato sottile con gli adsorbenti più vari:

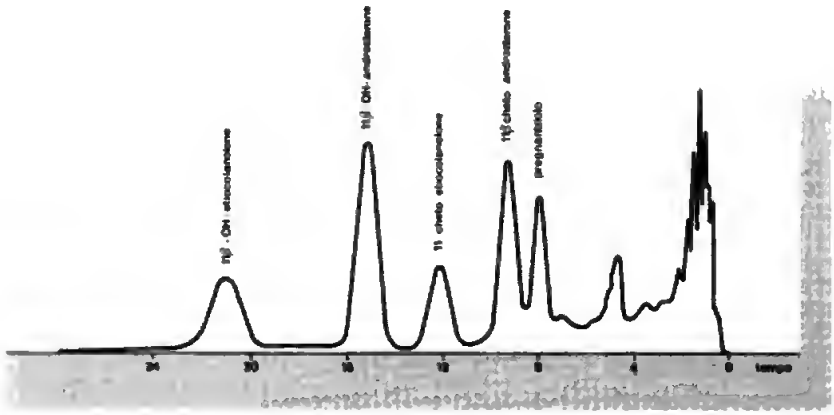


Fig. 14. Gascromatogramma tipico di alcuni steroidi. Condizioni sperimentali: Fractovap mod. GV; rivelatore a ionizzazione di fiamma; colonna: vetro, 1 m × 3 mm; fase stazionaria: 2% NPGS su Gas Chrom P silanizzato 100-120 mesh; gas di trasporto: azoto 60 ml/min; gas ausiliari: idrogeno 40 ml/min-aria 300 ml/min; temperatura evaporatore: 290°C; temperatura colonna: 220 °C; temperatura rivelatore: 290 °C; tempo di analisi: 24 min.

Digitized by Google

gel di silice, cellulosa, celite, amido, DEAE-cellulosa, gel di silice mescolato a terra silicea. Tuttavia la c. su carta e quella su colonna a scambio ionico sembrano essere ancora i metodi elettivi per l'analisi degli aminoacidi contenuti nei liquidi biologici.

La c. su carta è il metodo più usato nella pratica clinica per la determinazione degli aminoacidi. Si tratta di un metodo semplice ed economico; è possibile la contemporanea analisi di più campioni. Va sottolineato tuttavia che l'interpretazione dei dati va fatta con cautela poichè questa metodica è essenzialmente qualitativa. Essa può essere considerata al massimo semiquantitativa quando il campione da analizzare sia stato precedentemente desalificato. Nonostante questa limitazione, la c. su carta degli aminoacidi sierici e urinari è giustamente considerata uno dei metodi più utili nella diagnostica di laboratorio.

Con mezzi complessi come le urine e il sangue è indispensabile eseguire una c. bidimensionale.

La c. su colonna a scambio ionico permette la contemporanea determinazione quantitativa di vari aminoacidi contenuti in un determinato campione, anche se presenti in piccola quantità. Allo stato attuale è questa la metodica più indicata per lo studio delle malattie metaboliche congenite o acquisite che si accompagnano a modificazione della composizione degli aminoacidi ematici e urinari. Non è necessaria la preliminare desalificazione del campione.

Gli inconvenienti sono costituiti dal costo elevato delle apparecchiature, dai tempi di esecuzione spesso lunghi e dalla necessità di personale qualificato.

La recente introduzione di apparecchi automatizzati ha notevolmente ridotto gli inconvenienti suddetti.

Zuccheri

L'identificazione e la determinazione di mono- e disaccaridi nei liquidi biologici è di estrema utilità nella diagnosi di alcune malattie ereditarie dovute alla deficienza di uno degli enzimi preposti al metabolismo degli zuccheri, e per il riconoscimento di alcune forme, congenite e acquisite, di malassorbimento.

L'individuazione di molti quadri morbosi dovuti ai difetti suddetti è stata resa possibile proprio grazie all'applicazione clinica delle metodiche cromatografiche.

Il metodo più comunemente impiegato è la c. su carta; tuttavia da alcuni anni numerosi AA. sembrano preferire la c. su strato sottile.

A scopo diagnostico è spesso sufficiente la sola ricerca qualitativa; è possibile comunque ottenere dati quantitativi dopo eluizione in acqua della zona corrispondente al punto di migrazione dello zucchero in questione. Il campione biologico prima della c. deve essere desalificato. La presenza di sali può alterare la migrazione sulla carta e interferire con lo sviluppo della colorazione dopo l'applicazione del reattivo, specie quando vengono usati sistemi solventi basici. Secondo Baar il sistema solvente n-propanolo: acetato di etile: acqua (7 : 1 : 2 v/v) dà ottime separazioni anche in presenza di sali.

Per l'identificazione di alcuni zuccheri con un R_f simile tra loro può essere necessario l'impiego di differenti sistemi solventi o, nel caso della c. su strato sottile, di differenti supporti.

Un ulteriore metodo di identificazione può essere ottenuto con l'impiego di reattivi (agenti ossidanti, naftolo, resorcinolo, etc.) che permettono la differenziazione dei diversi zuccheri sulla base del diverso colore sviluppato.

Lipidi

La c. su strato sottile e la gascromatografia degli esteri metilici degli acidi grassi sono le metodiche di gran lunga più usate nello studio dei lipidi (v.).

Un'accurata analisi quantitativa e qualitativa di questi, anche se presenti in piccole quantità nei campioni biologici (sangue, latte, frammenti bioptici), è resa possibile dall'impiego associato delle due tecniche cromatografiche.

Il sistema di scelta per lo studio completo dell'estratto lipidico è costituito da una prima separazione su strato sottile di gel di silice nelle classi lipidiche. Viene impiegato il sistema solvente costituito da n-esano: etere dietilico: ac. acetico (80 : 20 : : 1 v/v). Le zone corrispondenti al punto di migrazione delle frazioni vengono eluite, metilate e sottoposte ad analisi gascromatografica. Mediante l'impiego di uno «standard interno» si può risalire alla determinazione quantitativa degli acidi grassi contenuti nella frazione in esame.

La corretta esecuzione di questo metodo permette determinazioni accurate onde esso viene considerato il metodo di scelta soprattutto per la determinazinne dei trigliceridi. Senza ulteriori analisi è possibile inoltre ottenere informazioni sulla concentrazione dei singoli acidi grassi.

Qualora sia necessario uno studio più approfondito sulla frazione dei fosfolipidi, si può eseguire una seconda c. su gel di silice impiegando il sistema solvente cloroformio: metanolo: acqua. Anche in questo caso l'analisi gascromatografica completa le informazioni ottenibili.

Ormoni steroidei

Lo studio del metabolismo degli ormoni steroidei ha subito un notevolissimo impulso con l'introduzione nella pratica di laboratorio della c. su strato sottile e della gascromatografia. Negli ultimi anni l'impiego degli isotopi radioattivi ^{14}C ed ^{3}H ha rivalutato anche la c. su carta.

Sebbene l'applicazione dei primi due metodi allo studio degli ormoni steroidei risalga a ca. 10 anni fa, il numero dei lavori pubblicati su questo argomento è tale da non permettere in questa sede neppure un'elencazione completa di tutte le possibili applicazioni. Ci limiteremo quindi ad accennare ad alcuni principi generali rimandando ai lavori di Neher, Heftmann, Tschesche e coll. e Casternsen per una trattazione dettagliata.

L'impiego della c. per lo studio degli steroidi estratti dalle urine viene praticato dopo idrolisi degli ormoni solfo- o glicuronoconiugati per purificare preliminarmente l'estratto e per frazionarlo in gruppi di composti simili. Per questo scopo viene preferita la c. su strato sottile. I campioni così preparati vengono trasformati nei rispettivi derivati acetati, trimetilsililesteri e trifluoroacetati prima di essere sottoposti ad analisi gascromatografica. Per migliorare le prestazioni di questa tecnica si usano rivelatori a ionizzazione di argon, che sono stati usati più frequentemente negli anni trascorsi, e quelli a ionizzazione di fiamma che sembra stiano attualmente guadagnando il favore maggiore. I rivelatori a cattura di elettroni hanno dato risultati inferiori ai due precedenti.

Sono stati pubblicati recentemente i primi lavori che impiegano i sistemi rivelatori combinati gascromatografia/spettrometria di massa e quelli che impiegano i sistemi gascromatografia/monitor radioattivo.

La determinazione degli steroidi circolanti nel sangue è stata perfezionata negli ultimi anni con la «doppia diluizione isotopica» che permette di ottenere risultati precisi anche di quantità di sostanze inferiori al nanogrammo.

La purificazione degli ormoni estratti viene spesso ottenuta con l'impiego della c. su carta. L'aggiunta, in tempi successivi, di piccole quantità di sostanze marcate con ^{14}C e con ^{3}H all'estratto plasmatico permette un controllo continuo della separazione cromatografica dei vari ormoni. La determinazione quantitativa può essere eseguita mediante gascromatografia oppure con apparecchi di misura della radioattività.

Bibliografia

Bobbitt J. M., Schwarting A. E., Gritter R. J., *Introduction to Chromatography*, 1968, Reinhold, New York.

Burchfield H. P., Storrs E. E., *Biochemical Applications of Gas Chromatography*, 1962, Academic Press, New York.

Chromatographic Reviews, annuale (1: 1958).

Determann H., *Gel Chromatography, Gel Filtration, Gel Permeation, Molecular Sieves. A Laboratory Handbook*, 1969, 2 ed., Springer, Berlin.

Edwards D. I., *Chromatography: Principles and Techniques*, 1970, Butterworths, London.

Heftmann E., *Chromatography*, 1967, 2 ed., Reinhold, New York.

Digitized by Google

Jones R. A., *An Introduction to Gas-Liquid Chromatography*, 1970, Academic Press, New York.
Journal of Chromatographic Science, annuale (1: 1969).
Journal of Chromatography, annuale (1: 1958).
Kirkland J., *Modern Practice of Liquid Chromatography*, 1971, Wiley-Interscience, New York.
Lederer E., Lederer M., *Chromatography: a Review of Principles and Applications*, 1957, 2 ed., Elsevier, Amsterdam.
Morris P., *Separation Methods in Biochemistry*, 1963, Pitman, London.
Porter R., *Gas Chromatography in Biology and Medicine*, 1969, Ciba Found. Sympos. n° 80.
Stahl E., *Thin Layer Chramatography. A Laboratory Handbook*, 1969, 2 ed., Springer, Berlin.

GUIDUCCIO BALLATI, FABRIZIO BRUNER, MICHAEL LEDERER E LUIGIA OSSICINI

Cromatografia di affinità

La tecnica cromatografica sviluppata da Cuatrecasas per la purificazione di macromolecole, basata sull'uso di resine dotate di specificità biologica, costituisce la c. di affinità.

Mentre i procedimenti di separazione e di purificazione tradizionali degli enzimi e delle altre molecole proteiche si basano sulle differenze di queste rispetto a proprietà chimicofisiche generali, non specifiche, la c. di affinità affronta il problema della separazione sfruttando la proprietà specifica delle macromolecole biologiche che è alla base della loro funzione biologica. Infatti la maggior parte delle macromolecole biologiche o naturali hanno regioni localizzate (siti attivi), conservate dalla struttura terziaria, in corrispondenza delle quali svolgono la loro funzione biologica specifica. La funzione del sito attivo di un enzima si esplica attraverso 2 distinti processi chimici: il riconoscimento e la catalisi di una specifica piccola molecola o di una ristretta regione di un'altra macromolecola. La prima proprietà, quella del riconoscimento, costituisce la base teorica del principio su cui è stata sviluppata la c. di affinità. È preferibile che le specie interagenti non si alterino chimicamente nell'interazione. Per questa ragione, praticamente per tutti i sistemi enzimatici, a cui è stata applicata con successo la c. di affinità, sono stati utilizzati inibitori competitivi piuttosto che i substrati. È evidente che la c. di affinità può essere applicata idealmente a sistemi non enzimatici dove le specie interagenti non subiscano alterazione chimica della loro struttura. Questo procedimento in linea teorica può essere quindi applicato, con la preparazione di opportuni specifici adsorbenti, per purificare, oltre agli enzimi, anticorpi, antigeni, acidi nucleici, proteine che legano vitamine, proteine di trasporto, recettori biologici, etc.

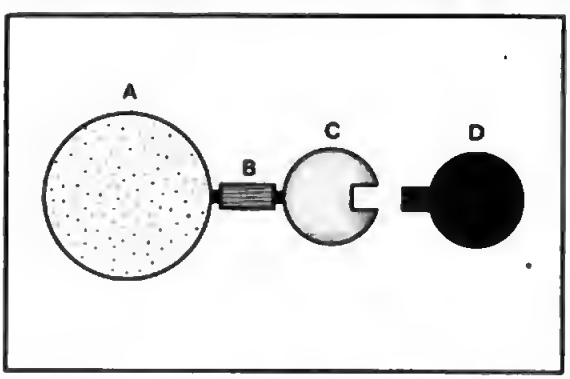


Fig. 15. Le tre parti fondamentali di un gel biospecifico sono: *A*) la matrice insolubile; *B*) un « braccio » (sostituente laterale) a cui è attaccata una delle specie interagenti (*C*), dotata di biospecificità verso l'altra specie interagente (*D*) da separare.

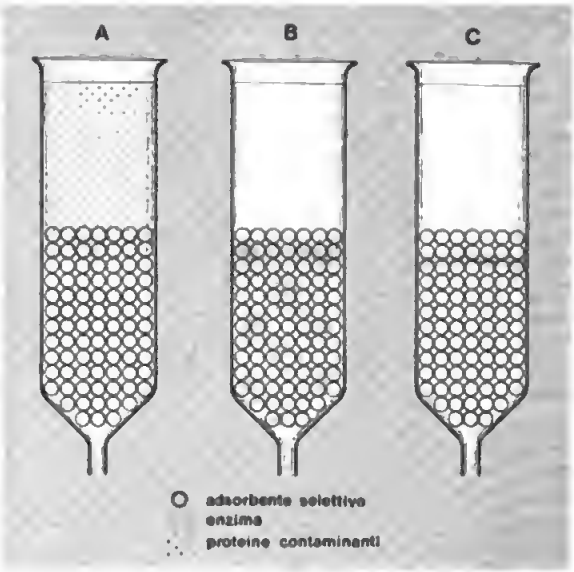


Fig. 16. Momenti successivi dell'adsorbimento di un enzima su una colonna contenente un adsorbente specifico, durante una c. di affinità. *A*) Il campione viene applicato alla colonna; *B*) il campione entra nella colonna; *C*) la colonna viene eluita col tampone. Si osservi la progressiva concentrazione dell'enzima in una banda netta e stretta.

Fondamentalmente la metodologia della c. di affinità richiede la preparazione di un adsorbente selettivo con l'immobilizzazione, mediante legame covalente, di una delle specie interagenti, normalmente un piccolo ligando, capace di essere riconosciuto dall'enzima, a una opportuna matrice insolubile o supporto solido (fig. 15). Il campione contenente l'enzima da purificare è applicato a una colonna riempita con l'adsorbente selettivo. Facendo affluire attraverso la colonna il tampone usato per equilibrarla, le proteine che accompagnano l'enzima nel miscuglio del campione, libere, vengono subito eluite, mentre l'enzima, trattenuto dall'adsorbente selettivo, si concentra in una banda netta e sottile (fig. 16) Per dissociare l'enzima purificato è conveniente o necessario modificare le condizioni del tampone di eluizione (pH, forza ionica), come mostrato nella fig. 17.

I principi fondamentali su cui si basa la c. di affinità sono simili a quelli utilizzati già da diverso tempo nella preparazione e nell'uso di immunoadsorbenti per antigeni e anticorpi. I procedimenti utilizzati per la purificazione di enzimi mediante c. di affinità sono però più specifici ed individuali rispetto ai procedimenti di purificazione convenzionali, e sono peculiari per ogni enzima. Essi coinvolgono approfondite conoscenze riguardo la specificità di substrato e di inibitore e il ruolo che possono avere gli ioni, i metalli, il pH, la temperatura. Per ogni specie enzimatica deve essere preparato un adsorbente specifico, selettivo.

I materiali utilizzabili come matrice di supporto nella c. di affinità debbono rispondere a particolari requisiti che possiamo succintamente riassumere:

a) debbono dare un'interazione molto debole con le proteine, tanto da minimizzare l'adsorbimento generico di queste;

b) debbono avere presenti nella loro molecola gruppi chimici che possano essere facilmente attivati o modi-

Digitized by Google

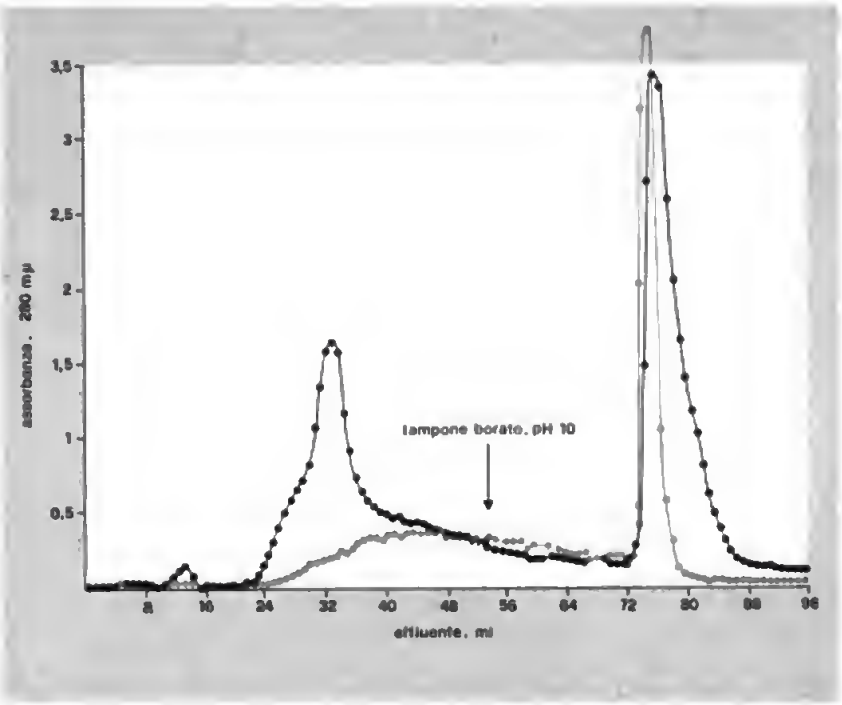


Fig. 17. Purificazione di β-galattosidasi da un estratto grezzo di *Escherichia coli* su un derivato di agaroso (v. testo). Colonna: 1,5 cm × 22 cm; temperatura: 23°C; flusso 80 ml/h. La proteina è stata misurata spettrofotometricamente a 280 mμ (linea nera); l'attività enzimatica a 420 mμ (linea azzurra). (*Da Steers, Cuatrecasas, Pallard, ridisegnata*).

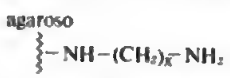
ficati per permettere l'attacco, con legame covalente, di una certa varietà di ligandi;

c) debbono presentare alta capacità di sostituzione nel dare origine alla formazione degli opportuni derivati specifici;

d) debbono essere ottenibili in forma di piccole particelle sferiche, rigide, uniformi, ad alto grado di porosità per permettere libera accessibilità dell'enzima da purificare al ligando, nell'interno.

Come matrice di supporto nella c. di affinità sono stati sperimentati vari derivati della cellulosa, del polistirene, di gel sintetici di poliacrilamide, ma finora i materiali che hanno dato migliori risultati sono stati dei derivati dell'agaroso, un polimero polisaccaridico, attivati con alogenuri di cianogeno.

Forse i derivati dell'agaroso con prestazioni più versatili sono gli ω-aminoalchil-agaroso, che possono essere usati direttamente o essere utilizzati per la preparazione di successivi derivati. La loro formula generale è:



Un adsorbente preparato per la purificazione selettiva della β-galattosidasi, ottenuto attaccando a un derivato dell'agaroso un inibitore competitivo del substrato, il β-aminofenil-β-D-tiogalattopiranoside, ha la seguente composizione:

Nella sua applicazione per la purificazione dell'enzima, la colonna riempita con questo adsorbente viene equilibrata con tampone Tris (0,05 *M*)-HCl, pH 7,5, e la β-galattosidasi adsorbita viene rimossa mediante eluizione con tampone borato 0,1 *M*, pH 10,05 (fig. 17).

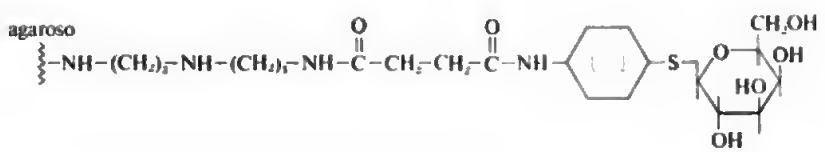
Applicazioni. – Come è già stato accennato, la tecnica cromatografica di affinità è stata applicata per la purificazione di un notevole numero di enzimi. Riferiamo come esempi gli enzimi proteolitici, come l'α-chimotripsina, la carbossipeptidasi A, la tripsina, la papaina, il plasminogeno. Altri enzimi, scelti fra i tanti, sono diverse neuraminidasi, l'acetiltransferasi, l'aminotransferasi, la nucleasi di stafilococco, la ribonucleasi pancreatica, la L-asparaginasi di *Escherichia coli*.

Altre applicazioni la c. di affinità ha trovato, con prospettive di sviluppo per il futuro, nella purificazione di inibitori proteici, di proteine-recettori, di proteine di trasporto, di proteine di legame, di vitamine.

Nel campo della purificazione di antigeni e anticorpi sono stati utilizzati con successo adsorbenti derivati di agaroso per gli anticorpi dell'insulina, anticorpi della brucellosi. Sono stati purificati antigeni usando derivati agaroso-immunoglobuline specifiche.

La c. di affinità ha trovato applicazioni nella biochimica degli acidi nucleici ad es. per l'isolamento e la purificazione di m-RNA e di t-RNA specifici.

Infine le tecniche di c. di affinità, in linea di principio,



Digitized by Google

possono essere applicate per gli studi e l'isolamento di strutture cellulari complesse, come strutture funzionali di membrana, complessi poliribosomali, strutture-recettori di ormoni e di farmaci, complessi polienzimatici, anche se finora sono apparsi descritti pochi esempi, però con incoraggianti prospettive di sviluppo.

Bibliografia

Cuatrecasas P., Wilchek M., Anfinsen C. B., *Proc. Not. Acad. Sci. USA*, 1968, 61, 636.
Cuatrecasas P. *Affinity Chromatography of Macromolecules* in *Advances in Enzimology*, 1972, 36, Interscience, New York.

GINO MORISI

CROMO

[fr., 1797, Vauquelin, dal gr. *chrôma* 'colore', per la brillante colorazione di suoi composti]. - F. *chrome*. - I. *chrome*; *chromium*. - T. *Chrom*. - S. *cromo*.

Elemento appartenente al VI gruppo della classificazione periodica. Simbolo: Cr; p. a. 52,01; n. a. 24; p. f. +1615 °C; p. e. +2200 °C; *d* 7,1; valenza 2, 3 o 6.

È un metallo di colore grigio-acciaio con iridescenze, duro quasi quanto il quarzo. In natura si trova combinato nella *cromite*, o cromato di Fe, nel *piombo rosso*, nel *granato di Cr*, nella *serpentina*, etc. Il Cr dà, con vari acidi, sali colorati in verde e in violetto. I *cromati* sono sali dell'*ac. cromico*: di essi si ricordano quelli di potassio, di calcio, di ammonio, di mercurio, di stronzio, di piombo, di sodio, di ferro, etc.

Il Cr non è usato in medicina, mentre sono usati alcuni suoi composti, quali l'*anidride cromica*, il *bicromato di K* e il *cromato di K*.

L'*anidride cromica* (o ac. cromico, o triossido di Cr), CrO_3; p. m. 100,01; p. f. +196 °C; si presenta in prismi rombici rosso-bruni, solubili in meno di 1 p. di acqua.

Il *bicromato di K* (o cromato rosso di K, o percromato di K, o cromato acido di K), $K_2Cr_2O_7$; p. m. 294,21; si presenta in prismi triclini, rosso-aranciati, solubili in 4,9 p. di acqua a 0 °C, e in 102 p. di acqua a +100 °C, insolubili in alcol.

L'anidride cromica, il bicromato e il cromato si usano in medicina per applicazioni esterne: come energici ossidanti (v. OSSIDANTI SOSTANZE) e come caustici (v.) in soluzioni concentrate; come astringenti (v.) in soluzioni diluite.

L'anidride cromica, in soluzione acquosa al 30-50%, serve per causticare callosità, condilomi, verruche, ipertrofie della mucosa nasale e faringea, cancroidi, ulcere, e si usa pure in affezioni delle gengive e del periostio (gengiviti, osteoperiostiti alveolari, etc.); in soluzione acquosa al 7-12% serve come astringente locale; in soluzione acquosa al 5% serve come antisettico, deodorante e cicatrizzante, ed è pure usata quale anidrotico nell'iperidrosi plantare (pennellature da ripetersi ogni settimana).

Il bicromato di K ha gli stessi impieghi dell'anidride e si usa puro, o in soluzione concentrata (50%), come caustico; in soluzione al 5-10% come astringente, deodorante e anidrotico.

Il *cromoto di K* s'impiega come il bicromato, però ha un'azione meno energica (soluzione al 5-10% per colliri astringenti).

I composti del Cr ricordati, se assorbiti, vengono eliminati dal rene ove determinano degenerazioni dei tubuli contorti, con albuminuria e glicosuria. Può conseguirne nefrosi. Nell'*avvelenamento* per via orale si hanno vomito giallo e diarrea oltre alla nefropatia. L'intossicazione cromica (frequente nella cromatura dei metalli) porta a rinite, faringotracheite, tracheobronchite, congiuntivite, eczemi delle parti scoperte, perforazione indolente del setto nasale, nefropatia, disturbi nervosi e cachessia. Il bicromato di K è letale per l'uomo alla dose di 5 g.

Bibliografia

Eichler O., *Chrom*, in Heffter A., *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, III/3, 1934, Springer, Berlin, p. 1504.

LEONARDO DONATELLI

CROMOFOBI TUMORI: V. IPOFISI.

CROMOGLICATO: V. BRONCODILATATORI FARMACI (III, 340); ASMA BRONCHIALE (II, 1392).

CROMOMICOSI

Sin.: cromoblastomicosi; dermatite verrucosa cromomicosica. - F. *chromoblostomycose*. - I. *chromoblastomycosis*. - T. *Chromoblastomykose*. - S. *cromoblastomicosis*; *dermatitis verrugosa*.

È un'infezione cronica, granulomatosa, della pelle e del tessuto sottocutaneo, di natura micotica. Colpisce i soggetti dai 30 ai 50 anni. L'agente causale ha un caratteristico colorito scuro (bruno-rossastro o bruno-verdastro), che ne rende facile il rilievo all'esame microscopico delle sezioni del tessuto granulomatoso.

La malattia è stata descritta per la prima volta da Pedroso e Gomes nel 1911 a S. Paolo (Brasile) e successivamente studiata da numerosi AA., sia in Brasile che in altri paesi dell'America latina, in Africa e in Estremo Oriente.

Dalle lesioni sono stati isolati alcuni ceppi di miceti, a colonie di color bruniccio, i quali, presentando caratteristiche morfologiche di due o tre generi diversi, sono stati in passato variamente classificati nei generi *Phialophora*, *Hormodendrum*, *Acrotheca*, *Fonsecaea*. Attualmente alcuni AA. (tra i quali Ciferri e Redaelli) ritengono che tutte le specie osservate vadano riferite al genere *Phialophora* (*Ph. verrucosa*, *Ph. pedrosoi*,

Fig. 1. Dermatite verrucosa cromomicosica, da *Hormodendrum pedrosoi*. (*Osservazione Bogliolo*).

Digitized by Google

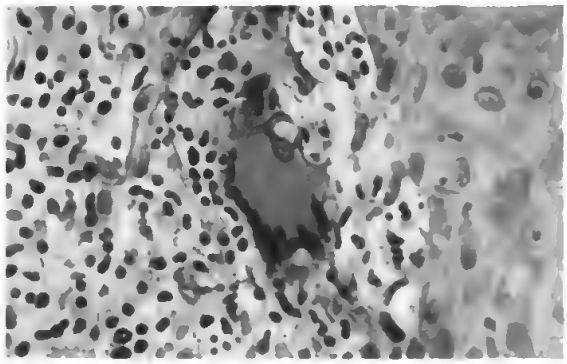


Fig. 2. Sezione di tessuto granulomatoso cromomicosico con cellula gigante portatrice di elementi fungini. (*Da Redaelli e Ciferri*).

Ph. compacta), altri invece considerano implicati i due generi *Hormodendrum* (*Fonsecaea*) e *Phialophora*, con le tre specie *H. pedrosoi* (*F. pedrosoi*), *H. compactum* (*F. compacta*) e *Ph. verrucosa*. Vi sono anche altre opinioni, per cui bisogna dire che il problema dell'attribuzione sistematica degli agenti causali della cromomicosi non ha trovato ancora una soluzione univoca.

Con ogni probabilità i miceti che causano la c. sono saprofiti normalmente presenti nel suolo o su sostanze organiche in decomposizione. Essi penetrano nella cute attraverso soluzioni di continuo o veicolati da agenti traumatizzanti (spine, schegge, etc.).

Il quadro clinico ha aspetto polimorfo; consiste primitivamente in un'eruzione di papule, noduli e verruche, forme che possono successivamente ulcerarsi e complicarsi con iperacantosi e ipercheratosi spesso molto accentuate.

La localizzazione è alle parti scoperte del corpo e particolarmente alle gambe e ai piedi (bordo o dorso): prevale generalmente l'aspetto verrucoso ipercheratosico. La malattia è di lunga durata (sino a 15 anni), non è dolente e reca poca molestia. Nei casi più avanzati e gravi vi può essere impedimento alla mobilità degli arti colpiti; non vi è generalmente interessamento delle linfoghiandole satelliti.

Il quadro istologico delle lesioni è tanto caratteristico che di solito si ricorre ad esso per la diagnosi: l'epidermide è generalmente molto ispessita per acantosi e ipercheratosi; nel derma la lesione elementare è costituita da un granuloma, ora ricco di istiociti e cellule giganti, ora di polimorfonucleati neutrofili ed eosinofili. Nel centro dei granulomi si riscontra il fungo, libero o all'interno di cellule giganti, in forma di corpi globosi (di dimensioni variabili da 6 a 12 μ) rotondi od ovoidi, settati o non settati, con membrana spessa, di colore rosso-brunastro o bruno-verdastro, isolati o conglomerati in masserelle; più raramente sono reperibili elementi filamentosi tozzi. È caratteristica, come già detto, la colorazione degli elementi fungini, sulla quale si basa la diagnosi di e.

La diagnosi differenziale clinica si pone con altre dermatiti verrucose fungine (actinomicosi, sporotricosi, forme da ifomiceti diversi), con la tbc verrucosa, con la leishmaniosi cutanea verrucosa, etc. Il giudizio definitivo si basa sull'esame istologico delle lesioni. Lo studio colturale non è difficile.

Scarso valore hanno le prove sierologiche di deviazione del complemento che spesso danno reazioni crociate con altri funghi; lo stesso dicasi per il test intradermico di ipersensibilità.

La malattia non ha mai esito letale, ma rara ne è la guarigione. Spesso si hanno periodi alterni di miglioramento e di accentuazione delle lesioni.

L'asportazione chirurgica delle piccole lesioni iniziali, la detersione e cauterizzazione, l'ionoforesi con trattamenti combinati con iodio e solfato di rame, l'anfotericina B iniettata localmente nelle lesioni, sono i procedimenti terapeutici a disposizione del medico.

Bibliografia

Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
Carriòn A. L., *J. Public Health*, 1938, 13, 4.
Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Redaelli P., Ciferri R., *Le granulomatosi fungine dell'uomo nelle zone tropicali e subtropicali*, 1942, Sansoni, Firenze.

CESARE CAVALLERO

CROMOPROTEINE: v. PROTEINE.

CROMOSOMA

[ted., 1888, Waldeyer, comp. del gr. *chromo-*, cfr. *chrōma* 'colore', e *sōma* 'corpo']. - F. *chromosome*. - I. *chromosome*. - T. *Chromosom*. - S. *cromosoma*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1578). - **Morfologia dei cromosomi** (col. 1580). - **Costituzione chimicofisica e organizzazione ultrastrutturale** (col. 1582): *Duplicazione dei cromosomi*. - *Cromosomi giganti*. - *Cromosomi piumosi o a spazzola*. - *Eucromatina*. *Eterocromatina*. - **Ruolo biologico dei cromosomi** (col. 1592). - **Cromosomi della specie umana** (col. 1592). - **Anomalie cromosomiche** (col. 1594). - **Aberrazioni cromosomiche nella specie umana** (col. 1595): *Delezioni*. - *Traslocazioni*. - *Anomalie numeriche*. - *Anomalie cromosomiche e invecchiamento*. - *Anomalie cromosomiche e tumori*.

Definizione e generalità

I cromosomi sono strutture ben definite e organizzate presenti in tutte le cellule degli organismi viventi: depositari e vettori di ogni caratteristica fisiologica e morfologica, rivestono un ruolo essenziale nei processi riproduttivi ed ereditari.

Nelle cellule dei procarioti (batteri, alghe azzurre, spirochete) il c. si presenta nella forma evolutiva più semplice e consiste in una lunga molecola circolare di ac. desossiribonucleico (v. NUCLEICI ACIDI).

Gli studi di genetica dei microrganismi hanno permesso di localizzare in punti ben determinati di queste molecole i vari geni responsabili delle funzioni e dei caratteri ereditari delle diverse specie batteriche. Anche nei virus l'ac. nucleico (DNA o RNA), che ne costituisce l'informazione genetica ed è racchiuso nel capside, viene spesso indicato col termine di c. virale (fig. 1): nei batteriofagi della serie T, che sono senz'altro i virus a DNA più studiati, il c. è ad anello e contiene numerosi geni. In questi casi, tuttavia, dove il c. è identificabile con una molecola più o meno lunga di ac. nucleico, è stato da più AA. proposto di dare a questa struttura il nome di *genoforo*, per riservare il nome di c. alle strutture ben più complesse esistenti nei nuclei delle cellule degli eucarioti. Si tratta infatti di elementi a morfologia caratteristica e ben differenziata, costituiti da acidi nucleici e proteine, morfologicamente individuabili al microscopio durante i processi di riproduzione cellulare.

Caratteristica di ciascuna specie animale e vegetale è quella di possedere in ogni propria cellula un numero determinato e costante di c. detto $2n$ o diploide. Questi

Digitized by Google

Fig. 1. Fotografia al microscopio elettronico di un batteriofago T_4 sottoposto a shock osmotico. Dalla testa del virus è fuoruscito il c. costituito da una lunga molecola di DNA a doppia elica. (*Da Kleinschmidt et al., 1962*).

c. eguali a due a due (coppie di omologhi) costituiscono nel loro insieme il corredo cromosomico di una specie, che si mantiene invariato, per morfologia e per numero, di generazione in generazione. Il numero e la forma dei c., come pure le loro dimensioni, variano da specie a specie e ne costituiscono generalmente una caratteristica di particolare significato tassonomico. Negli organismi a riproduzione sessuale, mentre tutte le cellule somatiche possiedono un corredo cromosomico $2n$, le cellule germinali mature hanno un corredo cromosomico n (aploide) costituito da un solo elemento per ogni coppia di c. omologhi.

Ai particolari c. interessati alla determinazione del sesso, che possono essere di morfologia eguale in un sesso e diversa nell'altro (ad es. XX nella ♀ e XY o X nel ♂), si è dato il nome di *eterocromosomi* o di *c. sessuali*; i c. di tutte le altre coppie sono invece denominati *autosomi*.

Nella specie umana i c. delle cellule somatiche sono 46 con 22 coppie di autosomi eguali nei due sessi ed eterocromosomi XX nella donna e XY nel maschio; nell'uovo maturo vi saranno soltanto 22 autosomi ed un X, mentre gli spermatozoi saranno di due tipi: o con 22 autosomi + X o con 22 autosomi + Y. A seconda del tipo di spermatozoo che feconderà l'uovo si formerà uno zigote femminile o uno maschile: da questa prima cellula diploide si origineranno, per un processo di moltiplicazione cellulare detto *mitosi* (v.), le centinaia di miliardi di cellule dell'adulto che conterranno tutte lo stesso numero e le stesse qualità di c. Al dimezzamento del numero cromosomico, caratteristico dei gameti maturi, provvederà invece un particolare tipo di riproduzione cellulare detto *meiosi* (v.), che interesserà le sole cellule germinali delle gonadi.

Morfologia dei cromosomi

Il nucleo di una cellula non impegnata in attivi processi di riproduzione, quali la mitosi e la meiosi, viene definito otticamente vuoto, dato che in esso non appaiono al microscopio strutture identificabili con i c. È solo con l'inizio della profase mitotica e meiotica che entro la membrana nucleare cominciano a rendersi evidenti dei sottili e lunghi filamenti che con il procedere del tempo si contraggono sempre più, ispessendosi e assumendo la loro forma caratteristica. La colorabilità con i coloranti basici (da qui il loro nome di c. = corpi colorati) è massima al momento della loro massima contrazione e spiralizzazione in metafase avanzata. Esiste infatti un ciclo di spiralizzazione a carico dei filamenti cromosomici che si inizia con la profase, raggiunge il massimo in metafase, per poi tornare alla condizione iniziale di completa despiralizzazione con il termine della telofase. Sin dal suo apparire nei nuclei delle cellule in riproduzione ogni c. risulta formato da due strutture identiche tenute insieme in una regione detta *centromero*. Questi due filamenti sono detti *cromatidi* e, come vedremo più avanti, è ancora aperta la polemica tra chi sostiene e chi avversa la possibilità che i cromatidi a loro volta siano duplici e consistano cioè di due o più *subcromatidi*.

Le dimensioni e la forma dei c. degli eucarioti variano da specie a specie e sono generalmente riferite alla morfologia del c. metafasico. In genere si parla di microcromosomi o c. puntiformi quando le dimensioni vanno da 0.2 μ sino ad aggirarsi intorno a 1 μ (fig. 2), mentre in alcune specie di ortotteri, anfibi e di liliacee i c. possono raggiungere e superare i 50 μ di lunghezza: la lunghezza dei c. metafasici umani invece varia da circa 2 μ dei c. 21, 22 e Y ai 12 μ circa di quelli delle coppie 1 e 2.

I c. vengono inoltre classificati in telocentrici, acrocentrici, subtelocentrici, submetacentrici e metacentrici a seconda che il centromero sia localizzato ad una estremità od occupi una posizione man mano più mediana (fig. 3). Il centromero, che è la zona dove le fibre del fuso prendono contatto con il c., è generalmente localizzato in

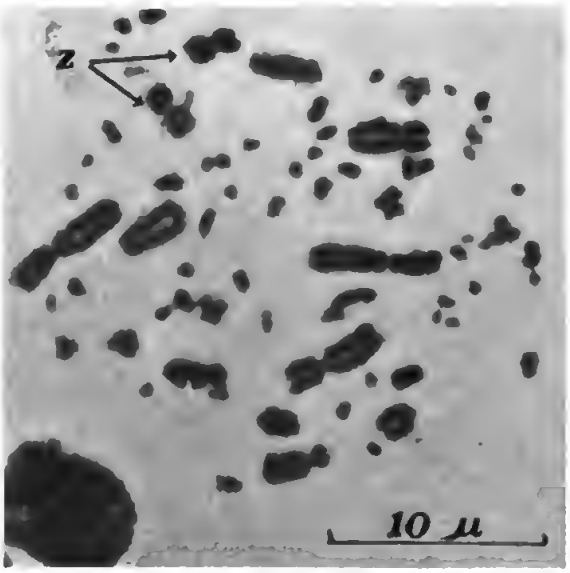


Fig. 2. Metafase di *Gallus gallus*. Insieme ai macrocromosomi (la freccia indica i due eterocromosomi Z), sono visibili i numerosi microcromosomi. (*Microfotografia di E. Capanna*).

Fig. 3. C. metafasici di tipo telocentrico (*A*), acrocentrico (*B*), submetacentrico (*C*), e metacentrico (*D*). *In alto*, rappresentazione schematica; *in basso*, da microfotografie. Nella microfotografia del tipo telocentrico sono visibili i due cromatidi. (*Da De Robertis, Nowinski, Saez, 1972*).

un'unica regione detta anche costrizione primaria: esistono tuttavia c. a centromeri duplici o molteplici (dicentrici e policentrici) come pure a centromero diffuso lungo tutta la lunghezza del c. (ad es. nei coccidi). La posizione del centromero permette inoltre di stabilire il *rapporto tra i bracci*, che è costituito dal rapporto tra la lunghezza del braccio lungo e quella del braccio corto. Un altro parametro utile alla descrizione di un c. (e pertanto alla identificazione dei singoli c. all'interno del *cariotipo* [v.]) è il cosiddetto *indice centromerico* (i. c.) costituito dal rapporto tra la lunghezza del braccio corto e la lunghezza dell'intero c. In un c. perfettamente metacentrico il rapporto tra i bracci sarà = 1, mentre l'indice centromerico sarà = 0,5. Altre caratteristiche morfologiche presenti nei c. sono le costrizioni secondarie, costituite da regioni scarsamente colorabili lungo la struttura cromosomica, alcune volte in rapporto all'organizzazione del nucleolo. In questo caso vengono denominate zone organizzatrici del nucleolo o zone nucleolari: generalmente in ogni complemento cromosomico vi sono almeno 2 c. forniti di tali zone. La zona centromerica si distingue dalle costrizioni secondarie perché, durante i movimenti dei c. lungo le fibre del fuso dalla metafase in poi, i singoli c. si ripiegheranno ad angolo facendo perno sulla zona centromerica, che risulterà pertanto chiaramente individuabile.

Alcuni c. inoltre sono provvisti di *satelliti* che non sono altro che appendici o masserelle di materiale cromosomico presenti alle estremità e separate dalla restante struttura ad opera di costrizioni secondarie più o meno estese (fig. 4).

Un altro contrassegno morfologico, utile per la caratterizzazione dei c., è costituito dalla presenza lungo l'asse cromatidico di particolari addensamenti detti *cromomeri*. Si tratta di masserelle colorabili con i coloranti per il DNA, pertanto in rapporto alla ripiegatura e spiralizzazione di questa molecola, che si succedono irregolarmente per dimensioni e intervalli così da costituire degli utili marcatori morfologici. Sono ben evidenti nei c. alquanto despiralizzati della profase meiotica (pachitene precoce) e da molti sono stati considerati la base fisica dei geni, anche se recentemente si è proposto che questo DNA globulare abbia funzioni di controllo, mentre il DNA codice per le proteine si troverebbe nelle zone intercromomeriche.

Sempre nei c. pachitenici di alcuni organismi, ad es. *Zea mais*, è possibile notare degli addensamenti colorabili più intensamente, detti *knobs*, di natura eterocromatica, anche questi utilizzabili come ottimi marcatori strutturali.

Infine numerosi AA. hanno postulato la presenza alle estremità del c. di particolari regioni dette *telomeri* che costituirebbero una specie di impedimento alla fusione di segmenti cromosomici intatti e provvisti di queste terminazioni. Nel caso di rotture indotte da agenti chimici o fisici i vari frammenti cromosomici possono ricongiungersi per formare i più diversi riordinamenti, ma mai mediante l'interazione di regioni telomeriche.

La lunghezza del c. e la sua forma, rilevata attraverso la determinazione dell'indice centromerico e della presenza di eventuali costrizioni secondarie e di satelliti, ne permettono spesso una precisa descrizione e una caratterizzazione differenziale rispetto agli altri elementi costituenti un particolare cariotipo. Esistono tuttavia complementi cromosomici costituiti da elementi pressoché identici o comunque, come per es. nel caso della specie umana, complementi in cui più di una coppia si presentano con caratteristiche morfologiche così simili da rendere difficile la loro differenziazione. In questi ultimi anni sono state introdotte tecniche particolari di colorazione (Giemsa dopo denaturazione del DNA, o dopo trattamento alla tripsina; esame in fluorescenza dopo trattamento con derivati dell'acridina e della quinacrina) che permettono di mettere in evidenza una bandeggiatura caratteristica per ogni singolo c. e di giungere così ad una sicura differenziazione anche tra elementi morfologicamente simili (tecniche di *banding*, fig. 5). Queste bande caratteristiche sarebbero dovute (a seconda della tecnica usata) alla presenza di regioni provviste di DNA cosiddetto ripetitivo o di regioni di DNA ricco in basi azotate A-T. Anche se l'introduzione di queste tecniche ha permesso alla citogenetica, e specie a quella umana, di compiere numerosi e notevoli progressi, la base chimicofisica su cui spiegare queste osservazioni di colorazioni a bande differenziali non è ancora del tutto chiarita.

Costituzione chimicofisica e organizzazione ultrastrutturale

Chimicamente i c. sono costituiti da DNA, RNA, proteine basiche (istoni e protamine) + proteine residue non istoniche, tra cui delle proteine acidiche. Nei c. metafasici umani questi componenti si trovano nei rapporti, in peso, di 16, 10, 31, 42 secondo Huberman e Attardi

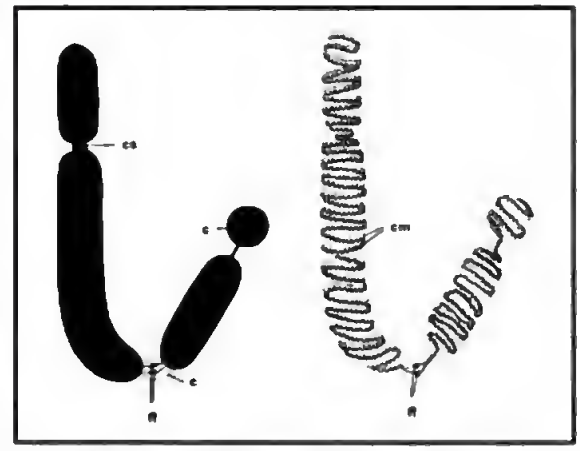


Fig. 4. Rappresentazione schematica di un c. metafasico submetacentrico. *A sinistra* come appare dopo colorazione, *a destra* la sua struttura interna; c = centrometro; s = satellite; cs = costrizione secondaria; ff = attacchi delle fibre del fuso; cm = cromatidi. (*Da De Robertis, Nowinski, Saez, 1972*).

Digitized by Google

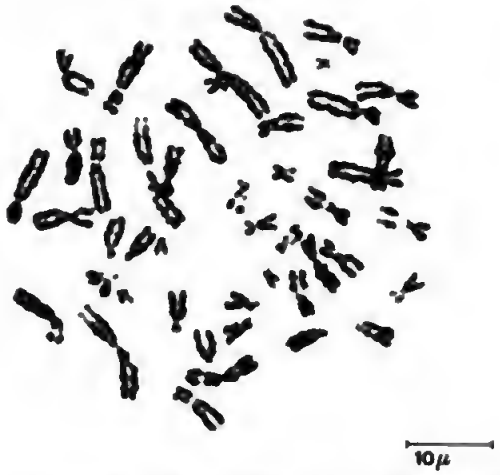


Fig. 5. Metafase di linfocito umano con c. mostranti la tipica bandeggiatura di tipo G. (*Originale di B. Dallapiccola*).

Fig. 6. Il c. umano 12 fotografato al microscopio elettronico; è ben evidente la struttura fibrillare. (*Da DuPraw, 1970*).

(1966). Anche se l'organizzazione submicroscopica ultrastrutturale del c. ed i rapporti spaziali e chimici tra i vari componenti non sono ancora conosciuti, esistono varie ipotesi che hanno tentato di fornire un modello di come questi costituenti siano disposti per organizzare la struttura di un c.

Il DNA, che rappresenta senz'altro la componente essenziale responsabile dell'informazione genetica degli organismi, si troverebbe sotto forma di una lunga molecola che avrebbe decorso continuo da un'estremità all'altra del cromatidio. I due cromatidi fratelli del c. metafasico sarebbero pertanto costituiti da due molecole identiche presenti in ciascun cromatidio in rapporto stretto, anche se non ancora chiarito, con le proteine istoniche che rappresenterebbero così l'intelaiatura strutturale del c. L'RNA associato ai c. sarebbe in realtà una componente secondaria in quanto si tratterebbe di RNA messaggero e di RNA ribosomale derivante dall'attività trascrizionale del DNA e, per quanto riguarda l'RNA ribosomale, associatosi secondariamente e di derivazione nucleolare o citoplasmatica. Gli istoni, che si trovano associati ai c. in rapporti piuttosto costanti, formerebbero con il DNA un complesso piuttosto stabile responsabile della struttura stessa del c.: per molti AA. inoltre, gli istoni — e le proteine acidiche — rivestirebbero un ruolo fondamentale nella regolazione dell'attività genica favorendo o impedendo la trascrizione di specifici tratti di DNA.

Per le proteine residue si tratta di DNA polimerasi, RNA polimerasi, NAD sintetasi, nucleoside trifosfatasi e altri enzimi, più le proteine acidiche, la cui natura e funzione regolativa non sono ancora spiegate.

Mentre i rapporti tra DNA e istoni sono costanti per un determinato tipo di cellule, è importante sottolineare che in un organismo il DNA, la cui quantità non varia da cellula a cellula, a parte il dimezzamento esatto che subisce nei gameti maturi, è l'unico costituente che in pratica non subisce un *turnover* metabolico. La sintesi di queste molecole è infatti di tipo semiconservativo e non avviene pertanto mediante la demolizione delle vecchie molecole per utilizzarne i frammenti durante la sintesi delle nuove.

Al microscopio elettronico i c. non hanno rivelato molti dettagli di struttura, risultando molto opachi agli elettroni; si è potuto tuttavia notare come siano presenti fibrille di ca. 100 e 250 Å di diametro che vengono oggi interpretate come l'associazione delle molecole di DNA di 20 Å di diametro con molecole di istone (fig. 6). Le fibrille di 100 Å sarebbero le vere fibrille elementari, mentre quelle di 250 Å deriverebbero dall'associazione di due fibrille elementari attorcigliate tra loro. Queste fibrille sarebbero diversamente spiralizzate e ripiegate su sé stesse determinando così la struttura del c. nelle varie fasi del processo mitotico e di quello meiotico. Il c., come ci appare al microscopio ottico durante le varie fasi dei processi mitotici o meiotici, sarebbe pertanto costituito dalla diversa spiralizzazione e dal ripiegamento su sé stesse di queste unità elementari. Se si considera che il c. di *Escherichia coli* appare al microscopio elettronico come una molecola circolare di DNA lunga ca. 1000 mμ ed è contenuta in una cellula di ca. 1 mμ × 0,3 mμ, sono evidenti i problemi che riguardano il «ripiegamento» di questa lunga molecola e la sua replicazione. Dal contenuto medio di DNA di una cellula diploide di tessuto umano si è potuto risalire alla lunghezza della molecola di DNA, qualora ve ne fosse una sola; si tratta di ca. 174 cm. Essendovi però 46 cromosomi, in media ciascuno di essi, allo stadio di un solo cromatidio, conterrebbe una molecola di DNA lunga 3,8 cm ca.: e questo implica problemi ancora maggiori e non ancora del tutto risolti a proposito dell'«impacchettamento» e della duplicazione del DNA (fig. 7).

L'ipotesi tuttavia più accettata è che lungo ogni cromatidio decorra una sola molecola di DNA (modello uninemico) e che

Digitized by Google

gli istoni non siano intercalati fra tratti di DNA nè costituiscano un asse continuo a cui siano lateralmente attaccate molecole di DNA, ma abbiano invece una disposizione sul tipo di quelle esemplificate dallo schema di Zubay (fig. 8).

Duplicazione dei cromosomi

In una cellula impegnata in processi moltiplicativi esiste la possibilità d'individuare due periodi ben distinti: il periodo della *mitosi* (v.), in cui avviene la ripartizione del materiale cromosomico tra le due cellule «figlie», e il periodo dell'*interfase* o intercinesi, che s'interpone tra due mitosi successive. L'insieme del periodo interfasico e mitotico costituisce il *ciclo cellulare*, che può variare in lunghezza a seconda delle cellule e degli organismi presi in considerazione e può andare da alcuni minuti (9,1 per le cellule di un uovo di *Drosophilo*) ad alcune ore (ca. 24 per fibroblasti umani in coltura). Si è potuto stabilire che la duplicazione dei c. avviene durante l'interfase in un particolare momento detto S in cui si compie la sintesi del DNA cromosomale e delle nuove molecole di istoni. I cromatidi di ogni c., separatisi durante l'anafase della mitosi precedente e migrati nelle due cellule figlie, si duplicheranno di nuovo durante questo periodo S per ricostituire un c. che si mostrerà duplice, cioè fornito di due cromatidi, all'inizio della profase della successiva mitosi.

Mediante la tecnica dell'autoradiografia si è accertato che si tratta di una duplicazione di tipo semiconservativo e che quindi il cromatidio può essere, come struttura elementare, assimilato ad una doppia elica di DNA: questa duplicandosi darà origine a due nuove molecole che andranno a costituire i due cromatidi in ciascuno dei quali verrà a trovarsi una semielica del cromatidio originario, più una semielica di nuova sintesi (Taylor *et al.*, 1957). Questo garantisce che i due cromatidi abbiano identica composizione di DNA e che i c. conservino la stessa informazione genetica di generazione in generazione cellulare. Anche durante il processo meiotico, o di riduzione, per la formazione di gameti con complemento cromosomico dimezzato o aploide, la sintesi dei nuovi cromatidi precede l'inizio della profase meiotica: all'appaiamento dei c. omologhi dicromatidici segue una prima divisione in cui questi c. segregheranno nelle cellule figlie che conterranno così un numero di c. dimezzato. Alla seconda divisione meiotica, i cromatidi di ciascun c. segregheranno a loro volta nelle cellule figlie, venendosi così a formare quattro cellule che conterranno adesso *n* cromatidi. Si tratta pertanto della successione di due divisioni cellulari precedute da una sola duplicazione dei cromatidi.

Cromosomi giganti

In alcune cellule di ditteri, e particolarmente in quelle delle ghiandole salivari durante lo stadio larvale, i nuclei contengono c. di dimensioni gigantesche rispetto a quelli delle altre cellule in moltiplicazione. Questi filamenti sono infatti ca. 120-150 volte più lunghi dei normali c. metafasici, e presentano inoltre un notevole spessore e una caratteristica struttura a bande trasversali o a strie ripetute: sempre presenti nei nuclei di queste particolari cellule, essi possono essere considerati strutture piuttosto specializzate per far fronte in maniera continua alla sintesi di particolari proteine. Il loro spessore è dovuto alla presenza di numerosi filamenti strettamente appaiati (cromatidi o cromonemi) formatisi per moltiplicazione dei c. originari senza che sia intervenuta la divisione dei centromeri e della cellula. Si tratta di una particolare forma di endomitosi che avrebbe portato con 8 successive duplicazioni a 512 filamenti per ogni c.: ma in questi nuclei si verifica inoltre il fenomeno della *sinapsi somatica* per cui le coppie

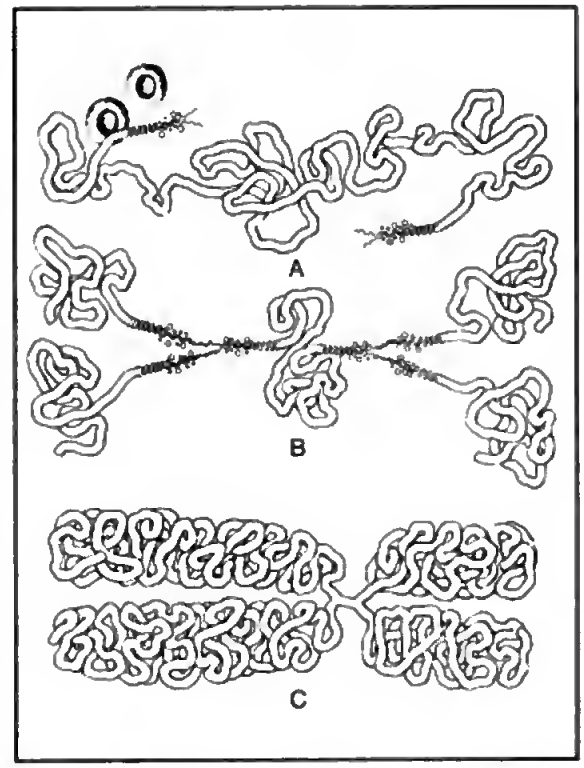


Fig. 7. Diagramma di DuPraw per spiegare il modello di c. a struttura fibrillare ripiegata. In *A* un cromatidio singolo prima della replicazione formato da una sola fibrilla di ca. 200-500 Å in diametro contenente DNA a doppia elica in configurazione superspiralizzata. In *B* la replicazione del cromatidio da cui si origina, in *C*, il c. bicromatidico con la sola regione del centromero ancora non duplicata. (*Da DuPraw, 1965*).

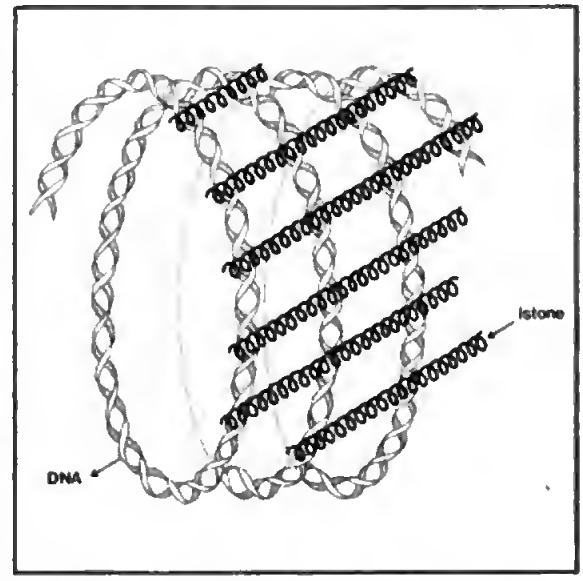


Fig. 8. Rappresentazione schematica dell'ipotesi di Zubay sui rapporti tra DNA e istoni in un c.

Digitized by Google

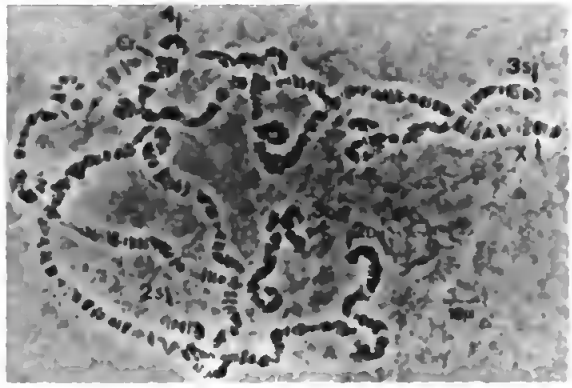


Fig. 9. C. giganti di una ghiandola salivare di larva di *Drosophila melanogaster* (2n = 8). I c. mostrano le caratteristiche bande ed il cromocentro (Cr) da cui si dipartono i bracci dei 4 c. appaiati per sinapsi somatica. S e D stanno rispettivamente per braccio sinistro e destro, mentre X, 2, 3, 4 indicano i corrispondenti c. Il c. X e il 4°, essendo di tipo telocentrico, non si presentano divisi in due bracci.

di c. omologhi sono strettamente appaiate e si raggiungono così le 1024 unità elementari — di qui il nome di c. politenici — per ciascun c. gigante. L'estrema lunghezza di queste strutture va inoltre spiegata con una notevole despiralizzazione dei cromatidi associati, mentre le varie bande trasversali sarebbero dovute alla perfetta corrispondenza dei vari cromomeri presenti in ciascun filamento. Spesso, come in *Drosophila melanogaster*, le zone centromeriche dei vari c. sono anch'esse associate e le braccia dei c. si dipartono da una zona eterocromatica comune detta *cromocentro* (fig. 9). Il numero, il tipo e la successione delle bande sono una caratteristica costante per ogni segmento cromosomico ed è così possibile identificare e riferire con certezza i diversi c. e i loro bracci al complemento cromosomico come appare nella mitosi di una normale cellula somatica, con il vantaggio di poter studiare strutture cromosomiche ingrandite ca. 150 volte, ricchissime di dettagli, dove il fenomeno della sinapsi somatica permette il riconoscimento e l'analisi di ogni più piccola diversità strutturale esistente tra i due c. omologhi. I c. giganti dei ditteri sono pertanto un prezioso strumento di analisi per lo studio delle aberrazioni cromosomiche indotte sperimentalmente o presenti negli individui di una popolazione naturale. In *D. melanogaster*, inoltre,

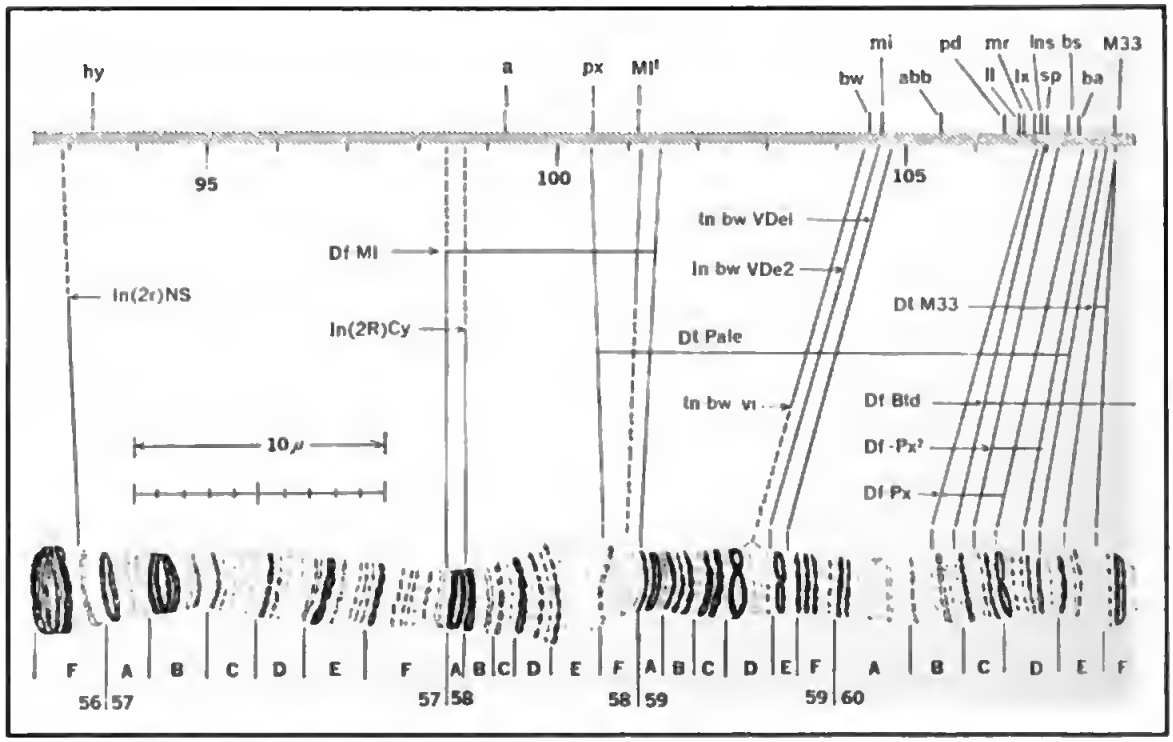


Fig. 10. Localizzazione sulla parte terminale del braccio destro del secondo c. salivare di *Drosophila melanogaster* di alcuni geni e confronto tra la mappa genetica (*in alto*) e quella citologica (*in basso*). *In* sta per inversione e *Df* per deficienza: gli altri simboli si riferiscono ad alcuni geni localizzati sulla mappa genetica e vengono indicate le regioni corrispondenti sul c. salivare. I numeri della mappa genetica indicano suddivisioni in centimorgan, mentre i numeri e le lettere corrispondenti al c. salivare indicano le regioni e le sottoregioni in cui è stata suddivisa la parte terminale del braccio destro del 2° c. (*Da Bridges*).

hy = *humpy* torace striato, ali troncate
a = *are* ali più larghe e con ripiegature
px = *plexus* ali provviste di venature supplementari
Ml² = *Minute* (2) I dimensioni ridotte, letale sul 2°
bw = *brown* occhio color marrone
mi = *minus* setole ridotte, sterili le femmine
abb = *abbreviated* setole ridotte
pd = *purpleoid* occhio color marroncino
ll = *lanceolate* ali a punta, lievemente divergenti
mr = *morula* occhio a superficie irregolare
lx = *lethal ax* letale ai primi stadi larvali
lns = *lethal nova scotia* limite di inversione letale
sp = *speck* macchie nere sulle ali
bs = *blistered* ali piccole con vesciche
ba = *balloon* ali bollose con venature supplementari
M33 = *minute* 33 dimensioni ridotte, letale sul 2°

Digitized by Google

data la gran massa di conoscenze genetiche accumulate negli ultimi 50 anni, è stato possibile assegnare a particolari regioni, e in alcuni casi addirittura a particolari bande, la localizzazione di determinati geni interessati al controllo dei corrispondenti caratteri ereditari (fig. 10).

Va infine ricordato come queste strutture siano state utilizzate per lo studio della fisiologia dello sviluppo larvale e della regolazione della stessa attività dei geni. Infatti a particolari momenti dello sviluppo larvale corrispondono particolari rigonfiamenti (detti *puffs*) in determinate regioni dei c. salivari e si è potuto correlare la formazione di un *puff* con l'entrata in attività (trascrizione e traduzione) di un particolare gene o gruppo di geni.

Cromosomi piumosi o a spazzola

Negli oociti in via di maturazione di numerosi vertebrati (pesci, anfibi, rettili) e negli spermatociti di alcuni ditteri sono stati messi in evidenza particolari tipi di c., detti a spazzola, che presentano al microscopio ottico un particolare aspetto « piumoso ».

Lo studio di questi c., condotto specialmente negli oociti di *Rana* e di *Triturus*, ha permesso di formulare un insieme di considerazioni sulla loro struttura e funzione. Si tratta di un aspetto in relazione ad un particolare stadio del processo meiotico (pachitene) e a particolari attività metaboliche del c. (sintesi di RNA messaggero, di RNA di trasferimento, e di proteine; amplificazione del DNA dei geni per l'RNA ribosomale) in rapporto allo sviluppo e alle funzioni proprie delle cellule germinali. Negli anfibi i c. piumosi (fig. 11) si presentano come coppie di omologhi tenuti insieme nei punti dei chiasmi. Anse duplici e simmetriche si dipartono lateralmente da ciascun omologo, e si distribuiscono, con morfologia caratteristica per ogni coppia, lungo tutto il c. I c., osservati al microscopio dopo la rottura della membrana nucleare che li contiene, mostrano una straordinaria lunghezza, che per alcuni omologhi può sfiorare il millimetro. Le anse duplici, localizzate in un particolare punto di un c., sono presenti, ove manchino alterazioni strutturali eterozigoti, con identica morfologia nella regione corrispondente dell'omologo (fig. 12). Date le dimensioni e le caratteristiche di questi c. è evidente come sia possibile utilizzarli per una descrizione molto più dettagliata del cariotipo se riferita ai corrispondenti c. mitotici che si presentano di dimensioni notevolmente ridotte e quasi privi di marcatori morfologici lungo la loro struttura.

Schematicamente la struttura dei c. piumosi può essere così descritta: ogni omologo sarebbe costituito da due cromatidi molto decontratti e da ciascun cromomero corrispondente lungo i cromatidi si dipartirebbero le anse, che non sarebbero altro che uno svolgimento (a cui seguirebbe un riavvolgimento) del filamento cromatidico localmente contratto sì da costituire un cromomero. Osservazioni sperimentali hanno inoltre dimostrato che i filamenti cromatidici e le anse sono costituiti da una lunga molecola di DNA a doppia elica e che lungo le anse avverrebbe un'attiva sintesi di RNA messaggero e di proteine. Anche i *puffs* dei c. politenici dei ditteri non sarebbero altro che una despiralizzazione localizzata dei numerosi cromomeri corrispondenti, che entrerebbero in attività sintetica attraverso la formazione di anse del tutto assimilabili a quelle dei c. piumosi (fig. 13).

Un'altra particolarità di questo stadio cellulare a c. piumosi è che le regioni nucleolo-organizzatrici presenti nei c. vengono amplificate (con un processo i cui dettagli sono ancora incerti) e cioè producono numerose extracopie in DNA di queste regioni utilizzando la *trascriptasi inversa*. Ne risulta che l'oocita si arricchisce di migliaia di nucleoli, liberi nel nucleo, capaci di sintetizzare una grande

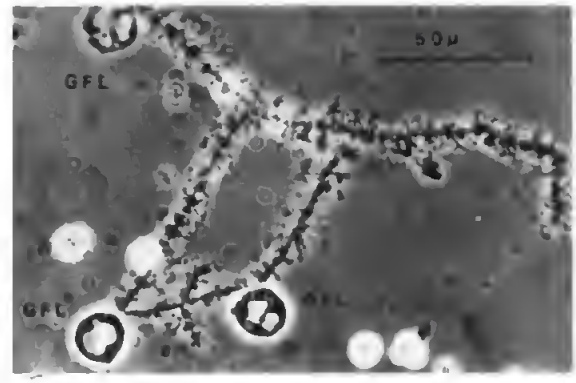


Fig. 11. C. a spazzola di oociti di *Triturus marmoratus*. GFL = ansa gigante a matrice fusa; n = nucleolo; ch = chiasma. (*Microfotografia di G. Mancino*).

quantità di RNA ribosomale. I c. piumosi, che, terminata la loro attività metabolica, ritornano ad assumere la morfologia di normali c. metafasici, sono pertanto l'espressione morfologica di un'attività funzionale necessaria alla cellula. Non si dimentichi infatti che nell'uovo devono essere accumulate tutte le informazioni, sotto forma di RNA messaggeri stabili, necessarie allo sviluppo dell'uovo sino allo stadio di gastrula, dato che solo allora riprenderà l'attività trascrizionale dei geni cromosomici; e che la traduzione di queste informazioni avviene mediante la sintesi proteica, che richiede appunto l'intervento dei ribosomi e degli RNA di trasferimento.

Eucromatina. Eterocromatina

Nella descrizione di un c. spesso s'incontrano espressioni che contrappongono regioni eterocromatiche (generalmente quelle attorno ai centromeri o comprese nelle costrizioni secondarie) a regioni eucromatiche. La distinzione tra queste regioni è stata fatta in un primo tempo sulla base della rispettiva affinità con i coloranti: il fenomeno dell'eteropicnosi (positiva o negativa), per cui tratti di c.

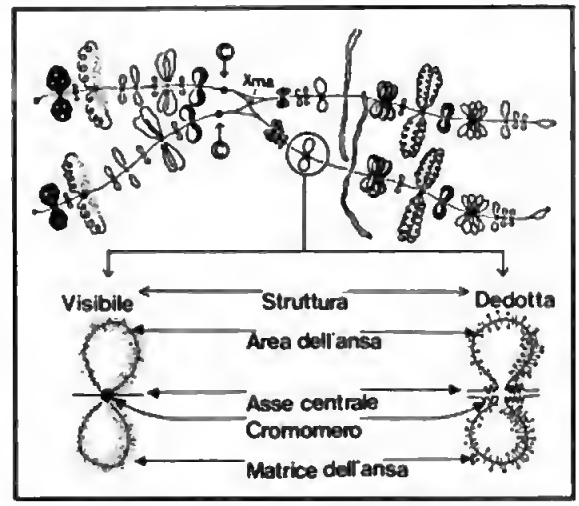


Fig. 12. Rappresentazione schematica di un c. a spazzola di *Triturus* con dettagli sulla sua struttura. Xma = chiasma; C = centromero.

Digitized by Google

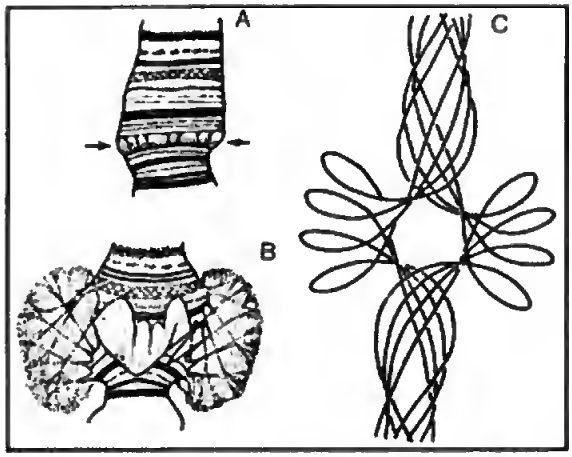


Fig. 13. Ipotesi di Beermann sulla struttura di un *puff* in un c. gigante di *Chironomus*. In *A* la zona del *puff* prima del rigonfiamento, in *B* dopo il rigonfiamento, in *C* struttura schematica del *puff* secondo Beermann. Si noti l'analogia con le anse dei c. a spazzola.

risultano più o meno precocemente colorati rispetto ad altri tratti, è stato infatti adottato come primo criterio distintivo dell'eterocromatina. In seguito si è potuto accertare che le regioni e i c. eterocromatici (come l'Y di *Drosophila*, ad es., che nei c. salivari non appare, essendo compreso, insieme alle altre regioni centromeriche eterocromatiche, nel cromocentro) erano privi o molto poveri di geni controllanti caratteri ben definiti. Tuttavia oggi si conoscono numerosi geni con localizzazione eterocromatica e si è potuto accertare inoltre che interi c., ad es. uno dei due c. X nelle cellule dei mammiferi di sesso femminile, possono assumere un'eterocromatinizzazione funzionale che li rende inattivi (v. anche: CROMATINA SESSUALE).

Da un punto di vista chimico anche l'eterocromatina è costituita da DNA, e si ritiene che le sue caratteristiche tintoriali dipendano dal diverso grado di condensazione di queste zone rispetto alle zone eucromatiche.

Le zone eterocromatiche sarebbero quindi fuori fase rispetto alle altre zone nel ciclo di condensazione cromosomica e rimarrebbero comunque ancora condensate durante l'interfase manifestandosi come «zolle» di cromatina o cromocentri nel nucleo a riposo.

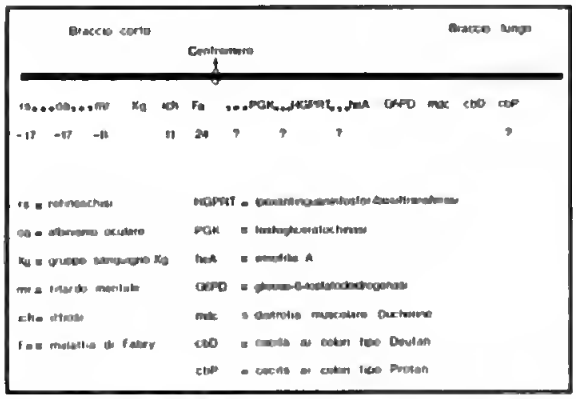


Fig. 14. Mappa genetica del c. X umano. Le distanze dei geni in centimorgan da Xg sono indicative e l'ordine rispetto al centromero è ancora controverso.

Con le tecniche autoradiografiche si è potuto inoltre accertare come le regioni eterocromatiche, e così pure gli interi c. di questo tipo, subiscano la replicazione del DNA nell'ultima parte del periodo S.

Gli studi più recenti quindi porterebbero a distinguere tra un'*eterocromatina costitutiva*, presente in alcune zone cromosomiche (ad es. attorno ai centromeri) e caratterizzata da sequenze semplici altamente ripetute di DNA con incerto significato funzionale, e un'*eterocromatina facoltativa*. Quest'ultima sarebbe invece uno stato «facoltativo» del c. o di tratti cromosomici e avrebbe il significato di impedire la trascrizione dei geni ivi localizzati, in maniera da regolarne l'attività.

Che l'eterocromatina sia implicata in meccanismi di regolazione è attestato anche dall'effetto di posizione variegato: geni a localizzazione eucromatica, se messi a contatto, in seguito a riordinamenti strutturali, con regioni cromosomiche eterocromatiche, possono essere attivi in alcune cellule e inattivi in altre, si da determinare caratteristici fenotipi «variegati».

Ruolo biologico dei cromosomi

I c., per il loro contenuto di DNA — l'ac. nucleico depositario dell'informazione genetica — sono i vettori di cellula in cellula del materiale ereditario: inoltre per essere contenuti nei gameti sono i responsabili del passaggio di queste informazioni da una generazione all'altra. Per mezzo della mitosi (v.), processo di moltiplicazione cellulare squisitamente conservativo, i c. presenti in un uovo fecondato sono trasmessi con il loro contenuto genetico sempre identico a tutte le cellule. Il c. agisce quindi da supporto del DNA, che attraverso la sintesi proteica determinerà tutte le caratteristiche morfologiche e fisiologiche di una cellula. I geni che sono stati localizzati nei c. non sono infatti altro che tratti discreti di DNA in grado di specificare una proteina enzimatica o strutturale. Tutte le cellule di un organismo multicellulare a riproduzione sessuale contengono perciò lo stesso patrimonio cromosomico $2n$ e solo nei gameti maturi, ad opera del processo meiotico, si troveranno n c. L'incontro di questi gameti aploidi di sessualità diversa ristabilirà nello zigote della generazione successiva il numero diploide caratteristico della specie. Durante il processo meiotico, con l'assortimento casuale e indipendente degli omologhi nei gameti e il *crossing-over* mediante il quale i due omologhi possono scambiarsi tratti cromatidici, si realizzano le condizioni per un rimescolamento incessante e completo della variabilità genetica. La presenza nel corredo cromosomico di c. sessuali o eterocromosomi costituisce inoltre la base, come è già stato detto all'inizio, per la determinazione del sesso di un individuo (v. anche: SESSO E SESSUALITÀ).

Cromosomi della specie umana

Le caratteristiche morfologiche dei c. umani sono descritte sotto la voce CARIOTIPO a cui si rimanda. Qui sembra opportuno accennare alle recenti conoscenze acquisite sulla localizzazione di alcuni geni in particolari c. Questi dati, alcuni dei quali non ancora definitivi, sono stati ottenuti utilizzando: *a*) lo studio degli alberi genealogici e dei dati di ricombinazione; *b*) eventuali anomalie cromosomiche correlate ad anomalie nella trasmissione di particolari caratteri ereditari; *c*) sistemi di selezione, con particolari terreni di coltura, per alcuni geni associati a c. umani dopo ibridazioni cellulari *in vitro* uomo-topo o uomo-hamster. Chiaramente il gruppo di associazione meglio conosciuto e più studiato è quello dei geni localiz-

Digitized by Google

TAB. I. LOCALIZZAZIONE CROMOSOMICA DI ALCUNI GENI UMANI

Cromosoma	Geni
1	o Cae = cataratta pulverulenta zonale o Fy = gruppo sanguigno Duffy o AOD = auricolo-osteodisplasia o AmS = amilasi salivare o AmP = amilasi pancreatica ** PGM_1 = fosfoglicomutasi (allele 1) o Rh = gruppo sanguigno Rhesus ** PGD = 6 fosfogliconato deidrogenasi
2	o AcP_1 = fosfatasi acida (allele 1) (?) o MNSs = gruppo sanguigno MN (?) * Hb = emoglobina α
3	nessuna assegnazione
4	* Hb = emoglobina β, γ e δ * Es-Act = regolatore dell'esterasi
5	* Hex B = esosaminidasi B * Triosofosfato isomerasi (braccio corto)
6	* ME-1 = enzima malico * IPO-B = indofenolossidasi * PGM_3 = fosfoglicomutasi (allele 3) * HLA = istocompatibilità
7	* MPI = mannosofosfato isomerasi * PK-III = piruvatochinasi 3
8	nessuna assegnazione
9	nessuna assegnazione
10	* GOT-I = glutammico-ossalacetico transaminasi * HK = esochinasi
11	* LDH-A = latticodeidrogenasi A * $Es\text{-}A_4$ = esterasi A_4 * AL = antigene letale di superficie
12	* LDH-B = latticodeidrogenasi B * Pep-B = peptidasi B * TPI = triosofosfato isomerasi
13	* RNr = RNA ribosomale
14	* RNr = RNA ribosomale * NP = nucleoside fosforilasi (braccio lungo)
15	* RNr = RNA ribosomale o ABO = gruppo sanguigno ABO (?) o XP = *xeroderma pigmentosum* (?)
16	o -Hp = α-aptoglobina (braccio lungo) o APRT = adenin-fosforibosiltransferasi
17	* TK = timidinochinasi
18	* Pep-A = peptidasi A
19	* GPI = glicosofosfato isomerasi
20	o ADA = adenosindeaminasi (?)
21	o Ag = lipoproteina Ag (?) * RNr = RNA ribosomale * IPO-A = indofenolossidasi A * AVP = proteina antivirale
22	* RNr = RNA ribosomale

* Assegnati attraverso ibridazione cellulare.
** Assegnati attraverso ibridazione cellulare e studi sulla trasmissione familiare.
o Assegnati sulla base di dati di trasmissione familiare.

zati nel c. X, che presentano eredità legata al sesso: si conoscono oggi oltre 120 caratteri controllati da questi geni e per alcuni fattori ereditari è stata anche indicata la posizione relativa sul c. e la distanza che intercorre tra loro in unità di ricombinazione (fig. 14).

Per altri geni autosomici è stata proposta una localizzazione su particolari c. e si conosce ormai per almeno una decina di caratteri il c. portatore dei relativi fattori genetici (tab. I). Con il progredire degli studi di citogenetica umana si prevede che nel giro dei prossimi anni numerosi altri geni verranno associati a determinati c., con il risultato che aumenteranno le possibilità di effettuare previsioni sempre più attendibili in tema di consulenza genetica.

Anomalie cromosomiche

Le anomalie cromosomiche, riguardando materiale ereditario in grado di autoduplicarsi, sono evidentemente mutazioni e possono essere di tipo strutturale o numerico. Le prime consistono in cambiamenti nella struttura di un c. con riferimento alla sua condizione normale o standard, e cioè alle caratteristiche con cui si presenta più frequentemente negli individui di una data specie. Possono inoltre riguardare un singolo c. (riordinamenti intracromosomici) o diversi c. non omologhi (riordinamenti intercromosomici).

Tra le anomalie intracromosomiche ricordiamo le deficienze, o perdite di segmenti, le duplicazioni, acquisto di tratti ripetuti, le inversioni-rotazioni di parti del c. comprendenti o meno la zona centromerica (peri- e paracentriche). Per le intercromosomiche ricordiamo le traslocazioni, quasi sempre reciproche, che consistono nello scambio di segmenti cromosomici tra due o più elementi non omologhi.

Queste anomalie che interessano le strutture su cui sono disposti i geni hanno conseguenze diverse, specie se, come nelle duplicazioni e deficienze, è variata la quantità dell'informazione genetica presente nei c. Duplicazioni estese eterozigoti sono spesso letali, duplicazioni di brevi tratti possono essere compatibili con la vita anche se omozigoti. Le deficienze al contrario sono sempre letali se omozigoti, possono essere compatibili con la vita se non troppo estese e in eterozigosi con c. normali. Quando invece è la qualità del materiale cromosomico che è variata (inversioni e traslocazioni) generalmente non vi sono conseguenze per l'individuo che ne sia portatore, dato che i geni, anche se diversamente disposti (a meno di effetti di posizione) sono tutti presenti. Si possono tuttavia presentare difficoltà durante la meiosi o a carico della segregazione regolare dei c. nei gameti (traslocazioni) o per l'alterazione delle normali frequenze di *crossing-over* tra i geni localizzati nei segmenti interessati dai riordinamenti (inversioni).

Le anomalie di tipo numerico riguardano invece le variazioni rispetto al numero diploide di c., che possono portare a condizioni aneuploidi — perdita o acquisto di interi c. ($2n-1$, $2n+1$) — o poliploidi — variazioni numeriche secondo multipli interi di un assetto aploide ($3n$, $4n$, $5n$, etc.).

Gli individui aneuploidi, detti monosomici se $2n-1$ e trisomici se $2n+1$, presentano generalmente alterazioni nel fenotipo a seconda di quale sia il c. in semplice o triplice copia. La condizione monosomica è generalmente più grave, per quanto riguarda la vitalità, di quella trisomica, ma la compatibilità con la vita dipende dal tipo di c. considerato e dai geni localizzati su di esso. In *Drosophila*, ad es., i moscerini aplo 4 (monosomici per l'autosoma puntiforme 4) sono pochissimo vitali, mentre sono del

Digitized by Google

tutto normali i triplo 4: non si conoscono, perchè letali, i monosomici o trisomici per gli altri due autosomi di dimensioni maggiori, mentre i ♂♂ XO e le ♀♀ XXY sono fenotipicamente irriconoscibili dagli individui normali, anche se le dimensioni degli eterocromosomi sono di gran lunga superiori a quelle del c. 4.

La condizione aploide (*n*) può essere del tutto normale (si pensi al maschio dell'ape che si origina per partenogenesi) mentre gli individui poliploidi sono generalmente vitali e presentano fenomeni di gigantismo dato che il volume cellulare è funzione di quello nucleare. L'origine di individui aneuploidi o poliploidi è da attribuire ad anomalie nel processo meiotico che abbiano determinato la presenza, nei gameti maturi, di un numero di c. diverso da quello aploide (non disgiunzione-non riduzione). Anche fenomeni di non disgiunzione mitotica o di endomitosi pre- o postmeiotica possono portare ad una condizione anomala per numero di c.

Le variazioni numeriche dei c. sono molto frequenti nel regno vegetale dove si conoscono numerosi esempi di specie poliploidi. Negli animali la poliploidia è invece molto più rara e la si rinviene spesso associata alla partenogenesi, dato il particolare meccanismo di determinazione del sesso basato sulla segregazione di coppie diverse di eterocromosomi e sull'equilibrio genico tra autosomi ed eterocromosomi.

Aberrazioni cromosomiche nella specie umana

Nell'uomo le anomalie strutturali descritte e più frequenti riguardano le delezioni di particolari regioni cromosomiche e le traslocazioni di segmenti tra c. non omologhi.

Delezioni

In questi ultimi anni sono stati riportati numerosi casi di delezioni a carico di c. umani che in condizione eterozigote sono associate a particolari anomalie costituzionali o sindromi.

Delezioni del braccio corto del c. 4 (4*p*-): grave ritardo mentale — labio-palatoschisi — varie altre malformazioni.

Delezione del braccio corto del c. 5 (5*p*-) o sindrome del *cri du chat*: grave ritardo mentale — pianto caratteristico — ipertelorismo ed epicanto — altre malformazioni varie.

Delezione del braccio corto del c. 18 (18*p*-): grave ritardo mentale — malformazioni varie.

Delezione del braccio lungo del c. 18 (18*q*-): ritardo mentale — microcefalia — numerose altre malformazioni.

Delezione del braccio lungo del c. 22 (22*q*-) o c. Ph[1]: questa alterazione si trova in correlazione con la leucemia mieloide cronica (v. sotto; v. LEUCEMIE).

Delezione del braccio corto del c. X (X*p*-): amenorrea primaria — disgenesia gonadica.

Delezione del braccio lungo del c. X (X*q*-): sintomatologia identica a quella della sindrome di Turner (v. GONADICHE DISGENESIE).

Traslocazioni

Ne sono state descritte numerose, di tipo diverso, a seconda dei c. coinvolti nel riordinamento. Tra le più importanti e frequenti sono quelle tra il c. 21 e i c. del gruppo D o il c. 22 o infine un altro c. 21.

Sono state descritte traslocazioni tra c. 13 e c. del gruppo C, E e sporadicamente con il c. 2, 3 e quelli del gruppo G.

Le traslocazioni, se presenti in un individuo allo stato eterozigote, generalmente non ne modificano le caratteristiche fenotipiche dato che tutti i geni sono presenti anche se con disposizione e relazioni diverse da quelle della situazione standard. Tuttavia alla meiosi l'appaiamento dei c. può avvenire solo ricorrendo a particolari configurazioni (nelle traslocazioni reciproche semplici si formano quadrivalenti e caratteristiche figure a croce): la segregazione di elementi adiacenti ai rispettivi poli opposti durante l'anafase I porta alla formazione di gameti « non bilanciati », dato che conterranno duplicazioni per alcuni segmenti e deficienze per altri. Questo comporta un'elevata sterilità per gli individui portatori di traslocazioni dato che teoricamente i 2/3 dei gameti prodotti dovrebbero condurre a gameti non bilanciati e zigoti letali.

Nell'uomo traslocazioni interessanti i c. 21, 13, 18 con altri c. sono alla base della trasmissione ereditaria, attraverso individui portatori sani, di particolari sindromi che generalmente si presentano sporadicamente e con frequenze bassissime se dovute a trisomia primaria da non disgiunzione meiotica. La probabilità empirica di avere un figlio affetto da sindrome di Down (v. DOWN, SINDROME DI) — con trisomia del c. 21 traslocato — per una donna portatrice di traslocazione tra il c. 21 e il c. 14 è del 20% ca., mentre per un maschio eterozigote per la stessa traslocazione si aggira intorno al 5%. La probabilità della nascita di un bambino affetto da sindrome di Down (con trisomia da non disgiunzione) è invece di 1 ogni ca. 900 nati e raggiunge il 2% ca. solo per le madri che al concepimento abbiano superato l'età di 45 anni. Da questo risulta evidente l'importanza di accertare attraverso l'analisi del cariotipo la presenza di eventuali traslocazioni determinanti la familiarità di particolari sindromi, ai fini di una corretta consulenza genetica.

Anomalie numeriche

Nella specie umana si conoscono esempi di condizione trisomica per gli autosomi 21 (sindrome di Down o mongolismo), 13 (sindrome di Patau) e 18 (sindrome di Edwards): si tratta in tutti i casi di individui a 47 c.; ma mentre i triplo 21 presentano un quadro morfologico e psichico notevolmente alterato ma compatibile con la vita, per le trisomie 13 e 18 la morte interviene piuttosto precocemente dopo la nascita. Alcune volte queste condizioni sono dovute alla segregazione di elementi traslocati nei gameti di uno dei due genitori, ma in questo caso, come già accennato, non si può parlare di vere trisomie: la condizione trisomica è invece legata ad un fenomeno di non disgiunzione, verificatosi il più delle volte nel gamete femminile, data la notevole correlazione positiva tra età della madre e nascita di bambini trisomici. La frequenza di bambini affetti da trisomia 21 è infatti, se si considerano tutte le nascite indipendentemente dall'età della madre, di ca. 1 su 800-900: ma se si tiene conto dell'età materna, si osserva che nella classe di età da 40 a 45 anni la frequenza può raggiungere l'1% ca. per portarsi al 2% ca. per età superiori ai 45 anni.

Sempre nella specie umana sono stati descritti numerosi casi di anomalie numeriche riguardanti i c. sessuali. Anche questi si originano per non disgiunzione durante le divisioni meiotiche, sia materna che paterna, e si presentano alla nascita con una frequenza che varia a seconda del tipo ma che oscilla da 1:3000 a 1:5000 ca.

45 c., XO (assenza di un secondo X o dell'Y) o sindrome di Turner: fenotipo di tipo femminile, amenorree primarie, sterilità, spesso ritardo mentale, assenza di corpi di Barr (v. GONADICHE DISGENESIE).

47 c., XXX: metafemmine, fertili e quasi normali, due corpi di Barr.

47 c., XXY o sindrome di Klinefelter: fenotipo maschile anche se con caratteristiche eunucoidi, atrofia testicolare, sterilità, ritardo mentale, un corpo di Barr (v. KLINEFELTER, SINDROME DI).

Digitized by Google

47 c., XYY: maschi a fenotipo normale con statura elevata. Qualche volta fertili, alcune volte con disturbi del comportamento. Non esiste una reale sindrome associata a questa condizione cromosomica, anche se qualcuno, molto inopportunamente, l'ha voluta denominare « sindrome del criminale nato ».

Più raramente sono stati anche osservati individui a fenotipo alterato di tipo femminile con 48 c., XXXX o con 49, XXXXX. Esistono casi descritti di individui a 48, XXXY e 49, XXXXY, di tipo Klinefelter, ma con sintomatologia aggravata.

Tutte queste anomalie che interessano il numero degli eterocromosomi sono peraltro vitali, anche nei casi in cui si arriva ad un corredo di 49 c., e si ripercuotono principalmente sulla sessualità dell'individuo, pur interessando numerosi altri caratteri psichici e fenotipici. Le ragioni per cui polisomie di un c. di notevoli dimensioni quale l'X (si pensi alla condizione XXXXX) sono compatibili con la vita e non producono gravissimi effetti fenotipici vanno spiegate con il fenomeno dell'inattivazione, ad eccezione di uno, dei c. X presenti nelle cellule dei mammiferi (v. anche: CROMATINA SESSUALE). Questo fa sì che il contenuto di geni nei c. soprannumerari non venga espresso, e coincida con l'eterocromatizzazione di n-1 c. X: il numero dei corpi di Barr presenti nelle cellule degli individui XXXXX è infatti di quattro.

Per quanto riguarda la relazione tra alterazioni numeriche e compatibilità con la vita, va ricordato che si conoscono oggi numerosi dati sulla condizione cromosomica di feti abortiti spontaneamente. Ca. il 25-30% dei feti presentava una qualche anomalia cromosomica e tra queste si sono potuti riscontrare numerosi casi di triploidia (69 c.) e di tetraploidia (92 c.) oltre a casi di trisomia per tutti i c. dei vari gruppi. Si è anche potuto osservare una certa correlazione tra la precocità dell'aborto e la gravità delle anomalie cromosomiche: ad es. le trisomie per i c. di dimensioni maggiori (gruppi A e B) e la triploidia con eterocromosomi XYY sono state riscontrate in feti abortiti entro le prime tre settimane dall'inizio della gestazione. Tuttavia la condizione XO, che corrisponde alla sindrome di Turner e non rappresenta certo una condizione letale, si è presentata con alta percentuale nei casi di aborto spontaneo, mentre le triploidie XXX e XXY sono state riscontrate in feti abortiti ad età variabile di gestazione. È evidente comunque come l'aborto spontaneo vada in molti casi considerato, alla luce di queste osservazioni, come un fattore di selezione naturale che elimina precocemente le mutazioni non favorevoli.

Anomalie cromosomiche e invecchiamento

Sempre mediante analisi cromosomiche eseguite in individui di diversa età, si è potuto osservare come i casi di aneuploidia in cellule provenienti da diversi tessuti somatici aumentino con l'aumentare dell'età degli individui. Si tratta per lo più di linee cellulari in cui l'X o l'Y sono andati perduti, evidentemente per anomalie durante la mitosi: il fatto che non siano state osservate con pari frequenza aneuploidie per gli autosomi andrebbe spiegato con una selezione negativa cui queste linee cellulari sarebbero andate incontro nella competizione riproduttiva con le linee cellulari a normale complemento diploide.

Questa correlazione tra invecchiamento e aumento delle anomalie cromosomiche è per adesso una constatazione e non vi sono ancora dati per stabilire le eventuali relazioni causali, anche se è stata avanzata l'ipotesi che la perdita degli eterocromosomi possa essere dovuta ai cambiamenti ormonali cui vanno incontro le persone anziane.

Anomalie cromosomiche e tumori

Un altro campo denso di osservazioni e di interrogativi è quello sui rapporti tra anomalie cromosomiche e tumori. È noto come nella maggior parte dei casi le cellule tumorali abbiano complementi cromosomici alterati o per la morfologia dei singoli elementi o per variazioni numeriche. Spesso da certi tumori dell'uomo o del topo è possibile isolare cloni (*stem-line*) a cariotipo alterato che, per l'elevata frequenza con cui si riscontrano, sembrano aver preso il sopravvento ed essere responsabili del rapido accrescimento della massa tumorale. Le popolazioni cellulari di un tumore sono comunque spesso molto variabili riguardo al numero e alla struttura dei c., vanno incontro a rapidi cambiamenti evolutivi e offrono un esempio tipico di estremo mosaicismo.

In un solo caso, nella leucemia mieloide cronica, si conosce una correlazione strettissima tra la presenza di un c. 22*q*- (detto c. Philadelphia o Ph[1]) e la malattia. Non è tuttavia ancora stabilito se sia la presenza di questa delezione a determinare l'insorgere della leucemia, nè esistono ipotesi sui meccanismi attraverso cui agirebbe: l'importanza del c. Philadelphia risiede principalmente nel suo indubbio significato patognomonico.

Si sa tuttavia che nella sindrome di Bloom e nell'anemia di Fanconi (v. FANCONI, MALATTIA DI), che sono associate ad un'elevata frequenza di aberrazioni cromosomiche spontanee osservabili nei linfociti, la probabilità di sviluppare tumori è notevolmente accresciuta. Come del resto è noto che il virus del polioma del topo è in grado di indurre numerose aberrazioni cromosomiche nelle cellule infettate: sembrerebbe pertanto che la « trasformazione » iniziata dal virus si accompagni anche ad alterazioni del DNA delle cellule ospiti tali da condurre ad anomalie cromosomiche. Anche in questo campo, nonostante l'enorme interesse e massa di dati, non si è in grado di stabilire se l'alterazione cromosomica sia la causa prima o non piuttosto una manifestazione secondaria associata allo sviluppo del tumore.

V. anche: GENE; GENETICA; GENETICA UMANA; NUCLEICI ACIDI.

Bibliografia

Bartalos M. M. D., Baramki T. A., *Medical Cytogenetics*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
Darlington C. D., La Cour L. F., *The Handling of Chromosomes*, 1962, Hallen & Unwin, London.
DuPraw E. J., *DNA and Chromosomes*, 1970, Holt, Rinehart & Winston, New York.
Lima de Faria A. ed., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, North Holland, Amsterdam.
Swanson C. P., *Cytology and Cytogenetics*, 1960, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Taylor J. H. *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1957, 43, 122.
Vignetti P., Ferrante E., *Le malattie da aberrazioni cromosomiche*, 1971, Minerva Medica, Torino.
White M. J. D., *The Chromosomes*, 1973, Chapman & Hall, London.

BENEDETTO NICOLETTI

CRONASSIA

F. *chronaxie*. - I. *chronaxia*. - T. *Chronaxie*. - S. *cronaxia*.

Definizione

Si indica con questo termine (Lapicque) in elettrofisiologia (v.) il tempo minimo, caratteristico, durante il quale deve agire uno stimolo elettrico rappresentato da una corrente d'intensità doppia della reobase per produrre un eccitamento.

Cenni storici

L'*eccitabilità* di un tessuto consiste nella capacità di risposta a una variazione ambientale, detta *stimolo*. Nel-

Digitized by Google

l'indagine sperimentale viene comunemente usato lo stimolo elettrico, perchè facilmente misurabile e graduabile. Poiché l'eccitamento sfugge alla determinazione, essendo la sua natura ignota, l'eccitabilità di un tessuto si può misurare cercando l'intensità minima (*soglia*) di uno stimolo elettrico capace di provocare la risposta caratteristica del tessuto.

Du Bois-Reymond, analizzando l'eccitabilità del preparato reoscopico di rana in funzione dell'intensità della corrente, concluse che l'eccitabilità del nervo dipende dalle variazioni della *densità della corrente*: quanto più grandi sono le variazioni della densità, tanto maggiore è l'eccitamento, e l'*intensità soglia* della corrente è indipendente dal tempo di applicazione.

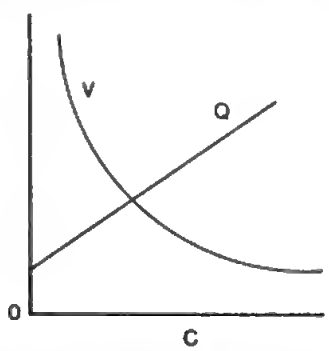
Ricerche posteriori di Pflüger (1859) e di von Bezold (1861) posero, invece, in evidenza l'importanza del *fattore tempo* nella stimolazione elettrica, e Fick (1863) dimostrò nei muscoli di *Anodonta* che la corrente è inefficace se dura per un periodo di tempo troppo breve. Analogamente Brücke (1868) osservò che la durata della corrente elettrica efficace assume valori differenti nella stimolazione di un muscolo normale rispetto a quella di un muscolo curarizzato.

Engelmann (1870), lavorando sui muscoli lisci dell'uretere, stabilì una relazione tra intensità e durata della corrente e, quantunque i risultati siano imprecisi, si può costruire dai suoi dati una curva di intensità-durata dello stimolo, che rappresenta la base della teoria della c.

Nel 1892 il fisico Hoorweg studiò l'eccitabilità nell'uomo con scariche di condensatori. Egli giunse alla formula:

$$V = aR + \frac{b}{C}$$

in cui: V = voltaggio di scarica; R = resistenza del circuito; C = capacità del condensatore; a e b sono due costanti. Dalla formula si deduce che la quantità di elettricità $Q = VC = aRC + b$. Il grafico I rappresenta le due leggi citate



(I)

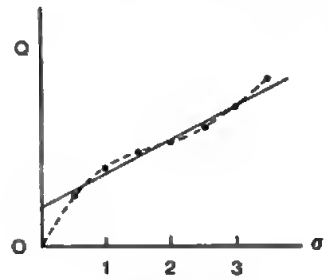
da cui appare che la quantità di elettricità è una funzione lineare della capacità dei condensatori, mentre la curva che rappresenta il voltaggio è un'iperbole equilatera. L'A. ne dedusse, inoltre, che una corrente d'intensità costante, per eccitare, deve protrarsi per un certo tempo.

Weiss (1901), usando una corrente continua ed il preparato neuromuscolare di rana, trovò che la quantità di elettricità capace di determinare l'eccitamento si compone di una parte costante e di una proporzionale al tempo, il che è espresso nella formula:

$$Q = b + at$$

dove: Q = quantità di energia, t = tempo; a e b = due costanti. Per t infinitamente piccolo si ha: $Q = b$, che è il limite cui tende la quantità minima capace di produrre un eccitamento. Se lo stimolo si prolunga per un tempo t, la quantità di energia risulta di una quantità costante, b, cui si deve aggiungere un'altra quantità, at, che varia con la durata della stimolazione. La funzione, rappresentata graficamente, è una retta con origine positiva sull'asse delle ordinate ed è eguale a quella di Hoorweg (grafico II).

In realtà la funzione non è lineare, come hanno dimostrato accurate ricerche dei coniugi Lapicque, ma piuttosto complessa, ed è rappresentata da una curva a tipo di S rovesciata (grafico II) con concavità verso il basso per i tempi brevi, e verso l'alto per i tempi lunghi (quest'ultima è sempre meno accentuata della prima). Quindi, mentre per tempi lunghi la *legge di Hoorweg e Weiss* è abbastanza ben osservata, ciò non si verifica per i tempi brevi, ove la curva si avvicina all'origine degli assi cartesiani.



(II)

Ulteriori ricerche, specialmente dovute a Lapicque, hanno messo in evidenza l'importanza del fattore tempo nell'eccitamento da stimolo elettrico.

Teoria della cronassia

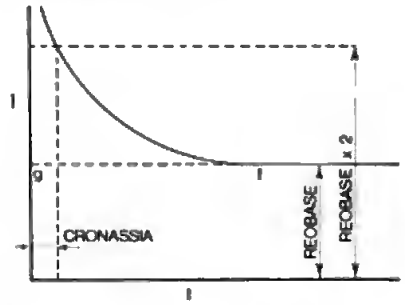
Dalla formula di Weiss si può dedurre che, essendo Q una quantità, questa è uguale al prodotto del tempo, t, per l'intensità, i, della corrente, cioè:

$$Q = it = b + at$$

e, dividendo per t:

$$i = \frac{b}{t} + a \qquad (I)$$

che è l'equazione di un'iperbole ed esprime l'intensità in funzione del tempo (grafico III)



(III)

Per t infinitamente grande si ha: $i = a$, che rappresenta l'intensità soglia per durata infinita (*reobase*). L'esame del grafico indica che, per durate sempre più elevate (parte destra della curva), la soglia della corrente rimane costante,

Digitized by Google

cioè al di là di una certa durata (g-f) il tempo di applicazione della corrente stimolante non ha alcuna influenza sul valore della soglia della corrente.

1. *Tempo utile.* – Se la durata della corrente stimolante è inferiore ($< g$-f), il voltaggio o l'intensità della corrente deve aumentare affinchè lo stimolo sia efficace. Esiste, quindi, una durata minima di corrente avente un'intensità soglia, e questa è stata chiamata *durata utile* (tempo utile, Lapicque), ed è indicata nel grafico dalla proiezione di g-f sull'asse dei tempi: a destra del punto f la durata della corrente non altera l'intensità soglia, a sinistra la minor durata impone un aumento dell'intensità per dare eccitamento.

La curva iperbolica presenta sempre lo stesso andamento nei più diversi tessuti in cui è stata esaminata: l'unica differenza sta nel fatto che, per ciascun tessuto, bisogna scegliere una diversa unità di tempo (0,0001 sec per il gastrocnemio di rana; 0,001 sec per il cuore di rana; 1 sec per lo stomaco di rana, 10 sec per la *Spirogyro*). Queste osservazioni hanno suggerito a Lapicque un concetto nuovo in fisiologia: la misurazione dell'eccitabilità di un tessuto con una misura di tempo.

2. *La costante di tempo.* – Nella formula (1) moltiplicando il rapporto $\frac{b}{t}$ per o si ottiene:

$$i = \frac{b\,a}{t\,a} + a \qquad (2)$$

ed essendo b una quantità ed a un'intensità, il rapporto $\frac{b}{o}$ è eguale ad un tempo (τ), che secondo Lapicque sarebbe la *costante di tempo* che caratterizza l'eccitabilità del preparato. Sostituendo nella (2) si ottiene:

$$i = o\,\frac{\tau}{t} + a = a\left(\frac{\tau}{t} + 1\right)$$

Se $\tau = t$, allora $i = 2\,o$, e, quindi, *la costante di tempo rappresenta la durata dello stimolo capace di produrre un eccitamento quando l'intensità della corrente è doppia della reobase*: la costante di tempo prende allora il nome di *cronassia*.

Come è stato esposto in precedenza, la quantità di elettricità non è una funzione lineare del tempo, e quindi l'intensità in funzione del tempo non è un'iperbole equilatera, ma una curva più complessa, per cui l'esatta determinazione della costante di tempo richiederebbe calcoli piuttosto indaginosi e poco comodi per la pratica. Per risalire alla vera costante di tempo (ϑ) si può ricorrere alla relazione trovata da Lapicque: $\vartheta = 38{,}7 \times \tau$.

Per determinare l'eccitabilità di un tessuto sono necessari, quindi, due soli parametri: il tempo e l'intensità della corrente. Basta cercare una corrente di durata infinita la cui intensità soglia (*reobase*) sia capace di produrre l'eccitamento. Ciò fatto si raddoppia la reobase e la misura della durata minima della corrente capace di stimolare dà la c.

Un punto qualunque della *curva intensità-tempo* potrebbe essere usato per caratterizzare l'eccitabilità del tessuto; perché, dunque, si sono cercate proprio le coordinate per un'intensità doppia della reobase ($2a$)? Esiste un punto che, a tutta prima, potrebbe sembrare più adatto, ed è il punto di flesso che corrisponde alla durata utile (f, del grafico III): in realtà la determinazione della durata utile è soggetta a più grandi errori sperimentali perché a piccole variazioni d'intensità corrispondono notevoli variazioni della durata e ciò per l'andamento asintotico della curva in questo tratto (la durata utile ha un valore che è ca. 10 volte quello della c.). Occorre quindi

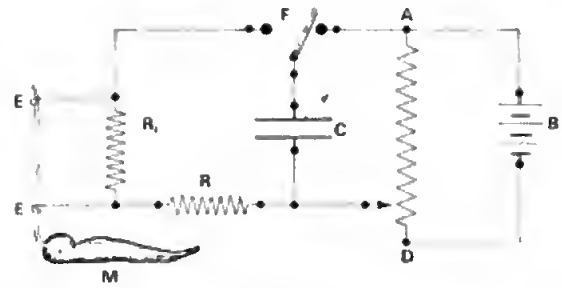


Fig. 1. Schema di circuito elettrico per la misurazione dei valori cronassimetrici mediante il metodo dei condensatori. B) Batteria. A-D) Riduttore di potenziale. C) Condensatore. F) Deviatore. R e R_1) Resistenze. E) Elettrodi. M) Muscolo.

cercare il punto nella parte ripida della curva, assumendo, a piacere, un'intensità di corrente più elevata di a. Seguendo la definizione in precedenza esposta, e la consuetudine pratica, si cerca il valore corrispondente a $2a$.

Cronassimetri

Per eseguire indagini cronassimetriche si possono usare correnti continue o scariche di condensatori.

1. *Metodo della corrente continua.* – Si usano accumulatori di 2 V disposti in serie: un voltaggio di 10 V è più che sufficiente per le comuni ricerche fisiologiche. Il voltaggio è frazionato a piacere, per mezzo di un riduttore di potenziale e letto sul voltmetro annesso. Il circuito si chiude sul preparato per mezzo di un'elevata resistenza (10.000-20.000 Ω) e di elettrodi impolarizzabili. I fili di raccordo, la resistenza e il riduttore di potenziale devono avere una disposizione tale da evitare l'autoinduzione e l'introduzione di capacità. Il preparato dev'essere mantenuto a temperatura costante e in camera umida per evitare il disseccamento. Va usata una corrente discendente, cioè con il catodo vicino all'effettore. A questo dispositivo va aggiunto un *reotomo* che permetta di conoscere con precisione il tempo di flusso della corrente. Tra i reotomi il più preciso, ma più scomodo, è il *reotomo balistico di Weiss*: un proiettile di velocità nota chiude e apre il circuito interrompendo due fili inseriti nella sua traiettoria. Conoscendo la velocità del proiettile, e la distanza tra i due fili, si può risalire al tempo di flusso della corrente. Con altri sistemi di interruzione (*pendolo e reotomo di K. Lucas, cronassimetro di Lapicque, di Noyon, di Storhl*) si può leggere direttamente il tempo di flusso della corrente.

La c. si misura con il seguente procedimento: si cerca la reobase per durate lunghe, 0,5 ÷ 1 sec. Trovata la soglia, si raddoppia il voltaggio e si misura la durata minima della corrente capace di dare l'eccitamento. La durata, indicata dal reotomo, dà direttamente il valore della c.

2. *Metodo dei condensatori.* – Occorre una serie di condensatori di capacità scalare tra 0,001 e 0,1 μF; una serie da 0,1 ÷ 1 μF e una serie da 1 ÷ 5 μF. La disposizione sperimentale è indicata nello schema della fig. 1. Il condensatore viene caricato derivando da una batteria, per mezzo di un riduttore di voltaggio. Il condensatore si può far scaricare immediatamente sul preparato per mezzo del deviatore. La durata di scarica del condensatore è facilmente determinabile perché, rimanendo costante la resistenza R del circuito, è proporzionale alla capacità del condensatore. Per evitare variazioni di R dovute ai tessuti, si inserisce un'elevata resistenza nel circuito di scarica (R e R_1). Per ottenere la c. si cerca la soglia del voltaggio di carica di un condensatore a capacità elevata, cioè con una scarica relativamente lunga. Si raddoppia il voltaggio di carica e si cerca la capacità minima che riesce a provocare l'eccitamento. Allora si ha:

$$\text{cronassia} = C \times R \times K$$

Digitized by Google

in cui $K = 0,37$, C = capacità, R = resistenza. Se la capacità è espressa in farad e la resistenza in ohm, la c. risulta in sec (ad es.: sia la resistenza del circuito $2 \cdot 10^4$ ohm, e la capacità minima del condensatore $3 \cdot 10^{-6}$ farad; cronassia = $2 \cdot 10^4 \times 3 \cdot 10^{-6} \times 0,37 = 6 \cdot 10^{-4} \times 0,37 = 0,00022$ sec = 0,22 σ)

Applicazione alla fisiologia e alla patologia umana

Le ricerche sono state condotte particolarmente da Bourguignon con la tecnica dei condensatori che è più comoda per uso clinico. La necessità della conoscenza della resistenza del circuito per calcolare il tempo di scarica, il che presenta qualche difficoltà per notevoli variazioni individuali, costringe a inserire elevate resistenze nel circuito il cui schema è fondamentalmente quello già illustrato. Naturalmente si richiedono più elevati voltaggi di carica (200 V). La stimolazione avviene attraverso la cute per mezzo di elettrodi impolarizzabili e il metodo di stimolazione è unipolare; cioè un elettrodo, indifferente, è posto sullo sterno, e l'elettrodo stimolante, catodo, posto sulla cute in corrispondenza del muscolo o del nervo da esaminare. Per scopi clinici, una serie di condensatori di capacità compresa tra 0,01 e 50 μF è sufficiente.

Valori fisiologici della cronassia nell'uomo

Anche per l'uomo vale la *legge dell'isocronismo* descritta da Lapicque per la rana: il nervo e il muscolo da esso innervato sono *isocroni*, cioè presentano un rapporto 1/1 tra i rispettivi valori della c. Quando tale rapporto diventa 1/2 oppure 2/1 si ha *eterocronismo*, sufficiente per impedire il passaggio dell'impulso nervoso nella giunzione neuromuscolare.

I muscoli sinergici presentano la caratteristica di avere la stessa c. ed è valida la legge generale che la c. è minore per i muscoli che si contraggono più rapidamente. Così i flessori degli arti superiori hanno una c. minore dei corrispondenti estensori; i muscoli degli arti inferiori, la cui contrazione provoca movimenti in avanti (movimenti rapidi di estensione), presentano una c. minore dei corrispondenti che causano movimenti all'indietro (flessione). I muscoli del viso, la cui contrazione determina l'espressione di gioia, hanno una c. maggiore dei muscoli che danno la maschera della sofferenza e del dolore. Nell'uomo i valori della c. muscolare oscillano tra 0,08 e 0,72 σ.

Nel neonato la c. presenta valori superiori di ca. 10 volte a quelli che si riscontrano a sviluppo ultimato, ed esiste eterocronismo tra nervo e muscolo, il che spiega la maggior lentezza dei movimenti nei primi anni di vita. L'isocronismo viene, in genere, raggiunto all'età della deambulazione. Nell'uomo è stata determinata anche la c. per alcuni organi di senso. Così, per il gusto, alla punta della lingua, si ha una c. di 1,4-1,8 σ, e alla base di 0,3-0,5 σ, in accordo con la diversa innervazione (VII e IX paio di nervi cranici). Nella retina è stata riscontrata una c. di 1,2-1,8 σ, dovuta ai bastoncelli, e una più elevata (2,1-3 σ) dovuta ai coni.

Bibliografia

Bezold A., *Untersuchungen über die elektrische Erregung der Nerven und Muskeln*, 1861, Engelmann, Leipzig.
Bourguignon G., *La chronaxie chez l'homme*, 1923, Masson, Paris.
De Bois Reymond E., *Untersuchungen über thierische Elektrizität*, 1848, Reimer, Berlin.
Engelman Th., *Pflueger Arch. Ges. Physiol.*, 1870, 3, 247.
Fredericq H., *Physiol. Rev.*, 1928, 8, 500.
Hoorweg L., *Pflueger. Arch. Ges. Physiol.*, 1892, 52.
Keele C. A., Jepson J. B., Neil E., *Fisiologia applicata di Samson Wright*, 1967, Universo, Roma.
Keith-Lucas K., *J. Physiol.*, 1906, 35, 310.
Lapicque L., *L'excitabilité en fonction du temps*, 1926, PUF, Paris.
Nencini R., *Psicofisiologia*, 1972, Bulzoni, Roma.
Nayons A., Verryp C., *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 96, 948.
Pflüger E. F., *Untersuchungen über die Physiologie des Elektrotonus*, 1859, Berlin.
Schaeffer H., *Allgemeine Elektrophysiologie*, 1940, Deuticke, Wien.
Storhl A., *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 98, 563.
Weiss G., *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, 253.

EUGENIO MEDA

CRONOBIOLOGIA: V. RITMI BIOLOGICI.

CROSTA

F. *croûte*. - I. *crust*. - T. *Kruste*. - S. *costra*.

Le croste risultano più comunemente dalla disidratazione, sulla superficie cutanea, dove ne è consentita l'evaporazione, di materiali organici liquidi ad alto contenuto proteico ma scarsi di fibrinogeno e più o meno corpuscolati, provenienti da lesioni di continuità (abrasioni, erosioni, ulcerazioni di varia natura, ragadi, fistole; vescicole, bolle o pustole aperte; papule, noduli, vegetazioni abrasi o ulcerati; focolai di necrosi). Le dimensioni, il colore, la forma, lo spessore (da sottili, lamellari ad accumuli relativamente alti), la consistenza (molle, untuosa, secca, friabile o dura), l'aspetto (omogeneo, compatto, irregolare, stratificato, roccioso), l'aderenza della c. variano in relazione alla natura, profondità ed estensione della lesione, alla qualità, intensità, velocità, continuità o meno dell'essudazione plasmatica e cellulare. Ad es. c. molto piccole ematiche (nella cui formazione interviene anche il meccanismo della coagulazione extravasale) preferenzialmente follicolari, talora disposte linearmente, sottili e aderenti, sono la conseguenza di minime emorragie episodiche provenienti dalle escoriazioni prodotte da grattamento (scabbia, pediculosi, pruriti di varia natura) e interessanti le estremità delle papille dermiche. Se il grattamento lede soltanto l'epidermide, le piccole c. che ne risultano hanno invece aspetto sieroso.

C. ambrate, puntiformi, disseminate, trasparenti, evidente esito di microvescicole spongiotiche, ovvero conglomerate, grandi e irregolari, sempre poco aderenti, si hanno nell'eczema quando l'essudazione sierosa relativamente scarsa, discontinua e intermittente ha il tempo di essiccarsi. Nell'impetigo contagiosa le c. sono dapprima ambrate, translucide o quasi, in seguito, quando l'infiammazione diviene sieropurulenta, le c. si fanno opache, gialle o giallo-brune (si producono anche piccole emorragie papillari). Sulle caratteristiche e la distribuzione di queste c., più che sull'effimera bolla che precede, si appoggia spesso la diagnosi. La sede, la forma, il modo di raggrupparsi (a grappolo: *herpes simplex*; corrispondente ai dermatomi: *herpes zoster*) delle c. sono spesso evocative delle lesioni che le hanno precedute. Sotto la c. l'epidermide può rigenerare; in tal caso agli elementi della c. si mescolano o si alternano, a strati, squame generalmente paracheratosiche, dando luogo a squamocroste, più aderenti e di aspetto diverso dalle c. pure. L'ulcerazione molto lenta a formarsi e circoscritta di alcuni processi infiammatori cronici proliferativi si copre facilmente di una squamocrosta (bottone d'oriente). Le vescicole di alcune virosi (vaiolo, *herpes zoster*), caratterizzate da particolari alterazioni dell'epidermide (degenerazione palloniforme e reticolare) e da densa infiltrazione infiammatoria cellulare del derma, danno luogo a c. o squamocroste bruno-nerastre aderenti con esito in cicatrice. Nella varicella invece, nella quale il processo necrobiotico rispetta di solito lo strato basale, non si producono, di regola, cicatrici residue. Istologicamente le c. risultano formate soprattutto da aree amorfe di siero coagulato, spesso da leucociti ed eritro-

Digitized by Google

citi, che da molto scarsi possono raggiungere l'assoluta prevalenza (c. purulente, c. ematiche), da gruppi o strati di cellule epidermiche parzialmente cheratinizzate ed eventualmente da cocchi anche in attiva moltiplicazione (impetigo) o altri germi. Alla superficie di focolai di necrosi di diversa origine si formano c. giallo-grigiastre o brunonerastre di vario spessore che contengono anche frammenti di tessuto necrotico. Queste c. ricoprono spesso un'area corrispondente di necrosi, un'escara vera e propria che resta immodificata per un certo tempo e della quale ricalcano la netta limitazione e la forma generalmente regolare e talora figurata. Le ulcerazioni dell'ectima sono coperte da c. sottili oppure spesse, arrotondate, giallobrune o nerastre, poco aderenti, costituite da fibrina essiccata, leucociti e cellule epidermiche degenerate. La c. *eupioide* od *ostricacea* è costituita dalla sovrapposizione a pasta sfoglia di squamocroste discoidi di diametro progressivamente decrescente dal basso in alto (v. BOLLA).

ALDO BACCAREDDA-BOY

CROSTACEI

F. *crustacés*. - I. *crustacea*. - T. *Krebstiere*. - S. *crustáceos*.

Artropodi provvisti di 2 paia di antenne e di un numero variabile di appendici articolate, tipicamente bifide.

Il capo, formato dall'unione di almeno 5 segmenti, è spesso fuso col torace a formare il cefalotorace (*pereion*), cui segue l'addome (*pleon*) con l'ultimo segmento spesso differenziato (*telson*). Il corpo è rivestito da tegumento chitinoso, sottile e trasparente nelle forme piccole, impregnato di sali calcarei nelle forme più grandi, ed è suddiviso in una serie di anelli articolati e mobili; dorsalmente una duplicatura dell'esoscheletro dei segmenti cefalici posteriori forma per lo più uno scudo dorsale (*carapace*), che in alcuni crostacei inferiori è bivalve. Il capo porta un paio di antennule, un paio di antenne e di mandibole e due paia di mascelle: mandibole e mascelle sono fornite di palpo. Vi può essere un occhio unico, mediano e semplice, oppure due occhi laterali composti, sessili o peduncolati.

Gli arti toracici (*pereiopodi*) servono alla locomozione e sono di numero e forma variabili, ramosi, foliacei, a cirro, etc.; le prime paia sono spesso trasformate in *massillipedi* per la presa degli alimenti. Gli arti addominali (*pleopodi*) hanno forma variabile secondo la funzione che compiono (salto, nuoto, copula, sostegno delle uova, etc.). Ogni arto, eccettuate le antenne che sono pluriarticolate, consta tipicamente di una parte basale, il *protopodite*, che comprende in genere un *coxopodite* e un *basipodite*, e di due rami distali, *esopodite* ed *endopodite*, su cui si inseriscono talora un'appendice con funzione masticatoria e una (*epipodite*) con funzione respiratoria.

Il tubo digerente è rettilineo e distinto in genere in 3 porzioni: intestino anteriore (*stomodeo*), con annesse ghiandole salivari, formato da un esofago e da un ventriglio masticatore, che manca negli Entomostraci; intestino medio (*mesenteron*), cui è connesso un epatopancreas, e intestino posteriore (*proctodeo*). L'apparato digerente è ridotto o manca nelle forme parassite.

La circolazione è lacunare, con cuore dorsale nelle forme inferiori, vasolacunare nelle superiori con cavità pericardica. La respirazione è tegumentale o branchiale e le branchie sono espansioni delle pareti toracica o addominale o sono portate dagli arti; le poche forme terrestri respirano per trachee. Il sistema escretore è rappresentato da ghiandole site alla base delle mascelle (ghiandole *mascellari*) o da ghiandole *antennali* che sboccano alla base delle antenne; nei Decapodi prendono il nome di *ghiandole verdi*. Il sistema nervoso è di tipo gangliare, con un cingolo periesofageo che unisce il complesso sopraesofageo col complesso sottoesofageo, e una catena gangliare ventrale i cui gangli sono spesso fusi. I sessi sono quasi sempre separati: nei Fillopodi e negli Ostracodi si può avere un'alternanza più o meno regolare tra la riproduzione partenogenetica e l'anfigonica.

I c. sono in genere ovipari: le uova sono solitamente portate dalla femmina in una camera incubatrice (Cladoceri) o tra le valve del guscio (Ostracodi) o appese all'addome in sacchetti (Copepodi) o portate dai pereiopodi o dai pleopodi (Malacostraci). Lo sviluppo è per lo più indiretto, tranne in alcuni Entomostraci, nei Decapodi di acqua dolce e negli Isopodi terrestri.

La forma larvale è il *nauplius*, con occhio mediano e tre appendici; nei Malacostraci la larva libera è la *zoea* e a questi due stadi fondamentali possono seguire altri stadi (*metanauplius*, *metazoea* e *mysis*).

I c. sono animali acquatici, di acque dulci o di mare; solo alcuni Isopodi sono terrestri. La classificazione è discussa. Per comodità la classe *C.* si divide in due sottoclassi: *Entomostraca* e *Malacostraca*.

Gli *Entomostraca* formano un gruppo piuttosto eterogeneo, con segmenti distinti, ma di numero variabile e senza pleopodi. Vi appartengono piccole forme marine e di acque dolci costituenti gran parte del plancton pelagico e che servono di pastura ad altri organismi, soprattutto ai pesci. Vengono divisi nei seguenti gruppi: *Cephalocarida*, *Branchiopoda*, *Mystacocarida*, *Ostracoda*, *Copepoda*, *Branchiura* e *Cirripedia*. I *Malacostraca* formano un gruppo più omogeneo; hanno corpo formato tipicamente di 20 segmenti, arti toracici e addominali, occhi pari e composti. Comprendono 5 serie: *Leptostraca*, *Eumalacostraca* e i superordini *Sincarida*, *Hoplocarida*, *Eucarida*, con vari ordini.

Entomostraci interessanti la parassitologia umana

Alcune specie di *Copepoda* possono ospitare forme larvali di cestodi e nematodi parassiti dell'uomo.

I copepodi sono tipicamente planctonici e nuotano con caratteristici movimenti a scatti: sono privi di carapace, hanno lunghe antennule, occhio impari e mediano, addome forcuto.

I generi *Diaptomus* (famiglia *Diaptomidae*) e *Cyclops* e generi affini (famiglia *Cyclopidae*) sono i primi ospiti intermedi del cestode *Diphyllobothrium latum*, agente della botriocefalosi (v.), e ospiti intermedi del nematode *Dracunculus medinensis*, agente della dracunculosi (v.).

I *Diaptomus* sono caratterizzati dalle lunghe antenne (nel maschio l'antenna destra è genicolata e il 5° paio di arti è asimmetrico) e dall'unico sacchetto ovarico della femmina.

Tra le specie che più frequentemente hanno come ospite la larva procercoide di *Diph. latum*, ricordiamo: *Diaptomus vulgaris* e *D. gracilis* in Europa, *D. oregonensis* e *D. siciloides* nell'America del Nord.

I *Cyclops* sono caratterizzati dalle antenne meno lunghe e simmetricamente genicolate nel maschio, dal 5° paio di arti rudimentale e uguale nei due sessi e da due sacchetti ovarici nella femmina. Ospitano la larva procercoide di *Dyph. latum*: *C. prasinus* e *C. brevispinosus* negli U.S.A., *C. furcifer*, *C. vicinus* e *C. strenuus* in Europa.

L'ospite intermedio abituale di *Dr. medinensis* è *C. coronatus*, diffuso (Fedtschenko) nell'Asia e nell'Africa equatoriali, soprattutto nelle acque dei pozzi, insieme a *C. vermifer*, che è stato trovato nel Deccan (India) da Lindberg (1939). Alcune specie di *Cyclops* sono state infettate sperimentalmente con embrioni di *Dracunculus*: *C. leuckarti* nelle Indie neerlandesi da Brug (1930) e a Mysore (India) da Moorthy e Sweet (1938), insieme a *C. hyalinus* (Rehberg), *C. coronatus* e *C. quadricornis* in Europa, da Manson e Blanchard.

Malacostraci interessanti la parassitologia umana

L'ordine dei *Decapoda* (*Toracostraca*) comprende specie che possono trasmettere all'uomo un'infezione elmintica, essendo i secondi ospiti intermedi di un trematode, il *Paragonimus westermani* (sin. *ringeri*) la cui presenza nell'uomo determina la distomatosi polmonare o emottisi parassitaria.

Digitized by Google

I decapodi costituiscono un gruppo di notevole estensione: vi appartengono c. con carapace, talora munito di rostro, e telson terminale.

Alcune specie eduli di gamberi (*Macruri*, ad addome allungato) e di granchi (*Brachiura*, ad addome ridotto e ripiegato sotto il cefalotorace) ospitano la metacercaria di *P. westermoni*, poichè vivono in acque ove si trovano i molluschi che sono i primi ospiti intermedi di questo trematode: essi sono diffusi soprattutto in estremo Oriente.

Tali sono: fra i Macruri della famiglia *Astocidae*, gamberi d'acqua dolce a rostro pronunciato, *Astacus japonicus*, diffuso in Giappone (Myiari), *A. similis* frequente in Corea (Kobayashi, 1918) e forse alcune specie di *Cambarus* viventi nelle acque dell'America settentrionale; fra i Brachiuri, alcuni *Patamonidae*, granchi a contorno quadrangolare viventi sul litorale delle acque dolci delle zone temperate e calde: così *Potomon dehooni*, piccola specie del Giappone e di Formosa, vivente nei canali e nei fiumi delle zone collinose, *Pot. obtusipes*, frequente nei torrenti montani del Giappone, di Formosa e delle Filippine, *Parathelphusa sinensis*, comune nelle acque dolci costiere della Cina, del Giappone, dell'Indocina francese, della Birmania e di Sumatra (Nakagawa, 1917), inoltre *Par. mistio* delle Filippine (Tubangui, 1947), e *Par. iturbei*, vivente nei fiumi montani del Venezuela (Iturbe, 1919), alcuni *Gropsidae*, granchi a contorno ovale o quadrangolare, viventi nelle acque salmastre o all'asciutto, come *Eriocheir japonicus*, specie edule comune in Giappone, in Corea e a Formosa (Nakagawa, 1917) e *E. sinensis*, frequente nel Giappone e nel basso Yangtse.

Sesarma (*Holometropus*) *dehaani*, che abita le acque morte dei fiumi del Giappone e della Cina, ospita pure, secondo Yoshida (1916), la metacercaria di *P. westermani*, tuttavia, non essendo edule, può difficilmente trasmettere il parassita.

Bibliografia

Brumpt E., *Précis de parasitologie*, I, 1949, 6 ed., Masson, Paris.
Dogiel V. A., *General Parasitology*, 1964, Oliver & Boyd, Edinburgh, London.
Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Neveu-Lemaire M., *Traité d'entomologie médicale et vétérinaire*, 1938, Vigot, Paris.
Parker T. J., Haswell W. A., *A Textbook of Zoology*, I, 1949, 6 ed., McMillan, London.
Pierkarski G., *Lehrbuch der Parasitologie*, 1954, Springer, Berlin.

EMILIA STELLA

CROSTA LATTEA

Sin.: dermatite seborroica infantile. - F. *eczéma séborrhéique*. - I. *infantile seborrheic dermatitis*; *cradle cop*; *milk crust*. - T. *seborrhoisches Ekzem*. - S. *eczema seborréico infantil*; *dermatitis seborróides de Moro*; *costra lactea*.

La crosta lattea è la più comune manifestazione della dermatite seborroica infantile.

Il nome più proprio di dermatite seborroica infantile è oggi adoperato per descrivere la comparsa di manifestazioni eritemato-squamocrostose stratificate e giallastre che insorgono di solito al cuoio capelluto, formando una specie di casco giallastro (la cosiddetta c. l.), diffondendosi poi al volto (zone seborroiche) e alle pieghe specie inguinali e perineali (v. ECZEMA, *eczema dei bambini*).

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford, p. 120.

LUCIANO MUSCARDIN

CROSTI E GIANOTTI, MALATTIA DI: v. ACRODERMATITE PAPULOSA INFANTILE (I, 364).

CROUZON, SINDROME DI

Sin.: disostosi craniofacciale.

Definizione

Con la denominazione di disostosi craniofacciale ereditaria Crouzon descrisse, nel 1912, un'affezione familiare caratterizzata da particolari malformazioni di sviluppo delle ossa del cranio, della faccia e da turbe oculari. L'autonomia nosografica della sindrome di Crouzon rispetto alla oxicefalia, e ad altre forme da precoce sinostosi delle suture craniche, è ancora oggi oggetto di discussione (v. CRANIOSINOSTOSI).

Anatomia patologica

Le alterazioni a carico del cranio sono dovute all'aumentata pressione endocranica e all'iperattività osteogenetica a livello delle suture. L'ipertensione è documentata dall'accentuata profondità delle fosse craniche, dallo schiacciamento dello sfenoide e dalla deviazione delle ali di esso, dall'accentuazione delle impressioni digitate, dall'assenza o ipoplasia dei seni e infine dalla salienza delle regioni fontanellari, specie la bregmatica. L'iperattività osteogenetica è dimostrata dalla sinostosi precoce delle suture e dalla presenza di creste ossee ramificate, ondulate che si sviluppano sulla faccia interna delle ossa del cranio.

La constatazione più importante però è quella che il nervo ottico decorre in un canale anormalmente lungo e deformato, che il forame ottico è spesso ristretto e di forma triangolare e che anche gli altri nervi cranici spesso appaiono compressi a livello dei fori di emergenza.

Etiopatogenesi

Le malformazioni che colpiscono il cranio derivano in ultima analisi dalla precoce saldatura delle suture la quale, ostacolando il normale sviluppo della massa cerebrale, realizza una condizione efficiente di ipertensione endocranica con danno dell'encefalo e dei nervi cranici.

Il cranio, impedito a crescere nelle normali direzioni, si espande per compenso verso altre: le sue pareti, sotto la spinta esercitata dalle circonvoluzioni cerebrali, subiscono un assottigliamento diffuso e marcate impressioni. Alcune zone, quali la bregmatica e quella della squama del temporale, cedono espandendosi; le orbite subiscono deformazioni nella loro forma e direzione; i seni alterazioni di sviluppo. Le malformazioni caratteristiche della faccia troverebbero invece giustificazione, secondo Crouzon, in una displasia primitiva del massiccio facciale.

Le condizioni causali della s. di C. sono oscure. Indubbiamente si tratta di malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante con espressività variabile. Il fatto che circa un quarto dei casi non presenti un'anamnesi familiare positiva fa supporre che si tratti di nuovi mutanti (v. CRANIOSINOSTOSI).

Quadro clinico

Allorchè il quadro clinico è completo si osservano deformazioni del cranio, della faccia e turbe oculari. La deformazione del cranio è costituita essenzialmente dalla presenza, in corrispondenza della parte alta mediana del frontale, di una bozza arrotondata che può continuarsi con una salienza ossea che si spinge in basso fino alla radice del naso e, lateralmente, verso i parietali. La forma del cranio può essere più o meno modificata rivestendo, a seconda dei casi, l'aspetto della oxicefalia, della scafocefalia, della trigonocefalia. Altra modificazione abitualmente presente è uno slargamento bilaterale delle regioni temporo-occipitali.

Le deformazioni, che conferiscono ai malati l'aspetto a testa di pappagallo, di rana, di scimmia, a semiluna, sono legate essenzialmente all'ipoplasia del mascellare superiore e alla deformazione e accorciamento della cavità

Digitized by Google

orbitaria. Di conseguenza si nota slargamento e infossamento della radice del naso (con dorso incurvato a becco di pappagallo), arretramento del mascellare superiore con prognatismo inferiore, palato ogivale, deviazione del setto nasale, denti distanziati o mancanti, ipertelorismo, esoftalmo.

L'esoftalmo, spesso asimmetrico, si accentua con il crescere dell'età. All'esoftalmo, a causa della deformazione delle cavità orbitarie e dell'interessamento della muscolatura estrinseca, si accompagnano spesso strabismo, di solito divergente, uni- o bilaterale e talvolta nistagmo. Mentre l'esoftalmo, sia pure in grado minore, può essere rilevabile alla nascita, le deformazioni ossee del cranio e della faccia vanno gradualmente evidenziandosi nel corso dei primi anni di vita. Nelle famiglie affette si notano vari gradi della malattia, che vanno dalla presenza isolata di esoftalmo (che è il sintomo più frequente) alle deformazioni craniche più vistose.

Nel neonato e nel lattante, di solito, mancano segni di sofferenza a carico dei nervi ottici, frequenti nelle età successive. Questi nervi possono andare incontro ad una atrofia di tipo primario, per la compressione del nervo nel canale ottico o, più spesso, di tipo secondario, per l'ipertensione endocranica.

Nei disostosici non è raro il riscontro di turbe a carico dell'udito e dell'olfatto. Le turbe dell'udito sono talvolta conseguenti a condizioni malformative del condotto uditivo esterno (atresia), del timpano o della catena degli ossicini, talvolta alle deformazioni delle rocche indotte dall'aumentata pressione endocranica. Le turbe olfattive sono legate alla compressione sui bulbi olfattivi e sui loro rami.

Ricorrono inoltre spesso, specie in un periodo tardivo, crisi di cefalea e convulsioni: non raro il riscontro di un *deficit* mentale più o meno marcato. Talvolta nei soggetti affetti da s. di C., si osservano gravi alterazioni a carico del sistema nervoso (epilessia, ritardo mentale), o condizioni malformative quali palatoschisi, ectopia del cristallino, spina bifida occulta, lussazione dell'anca, etc. Rispetto all'evoluzione, Crouzon e Rignault distinguono tre stadi: il primo, già osservabile nel feto e nel neonato, è caratterizzato dalla precoce saldatura delle suture del cranio, dall'ipoplasia del mascellare superiore con aumento dello spazio interorbitario; il secondo dall'accentuarsi dell'ectasia compensatoria del cranio; il terzo dalla comparsa di fenomeni di compressione a carico del cervello con disturbi più o meno notevoli a seconda del grado di stenosi (fase di scompenso). Lo sviluppo psicomotorio è di solito ritardato, l'accrescimento staturale e ponderale inferiore alla norma.

Quadro radiologico

L'indagine radiologica è decisiva per la diagnosi. A carico della volta, oltre alle modificazioni del profilo, risultano evidenti l'assottigliamento della parete, la presenza di una salienza mediana frontale, l'accentuazione delle impressioni digitate e l'obliterazione delle suture, in particolare della coronaria.

Le digitazioni hanno un aspetto caratteristico: la loro forte accentuazione non è sovrapponibile a quella che si osserva nell'idrocefalo sintomatico di un processo ipertensivo: ciò per una loro più netta configurazione e delimitazione. La distribuzione di esse è così netta da permettere l'identificazione di alcune circonvoluzioni cerebrali.

La mancata visibilità delle suture contrasta con l'aspetto da ipertensione. Neppure una lieve diastasi si nota a carico della sutura lambdoidea, la prima a cedere nelle forti ipertensioni. Le alterazioni della base consistono fondamentalmente nell'accorciamento del diametro anteroposteriore e nell'avvallamento più o meno cospicuo delle fosse craniche media e posteriore. L'encefalo in accrescimento, costretto e ostacolato nella sua espansione dalla volta sinostosata, spinge verso il basso e in avanti le strutture della base, per cui l'orbita appare schiacciata, con il tetto tendente a disporsi verticalmente; lo sfenoide è spinto in basso e in avanti.

La caduta del piano etmoido-sfenoidale sconvolge i rapporti reciproci delle formazioni basilari, però in questa affezione, a differenza che nelle altre craniostenosi, piuttosto che una lordosi basilare si osserva più spesso una cifosi con diminuzione dell'angolo di Landzert. La sella può essere normale, oppure approfondita con *aditus* slargato, oppure può presentare il quadro comune di una sella ipertensiva. Le rocche possono essere deviate verso il basso e all'indietro; i forami acustici e i condotti uditivi alterati nel contorno e nel decorso o atresici.

Il comportamento dei seni non è caratteristico. Talvolta mostrano uno sviluppo normale, di solito però non sono sviluppati affatto oppure sono fortemente ipoplasici.

A carico dello scheletro facciale le alterazioni consistono in ipoplasia e allargamento del piano mascellare, ipertelorismo, palato ogivale. Per l'abbassamento della fossa

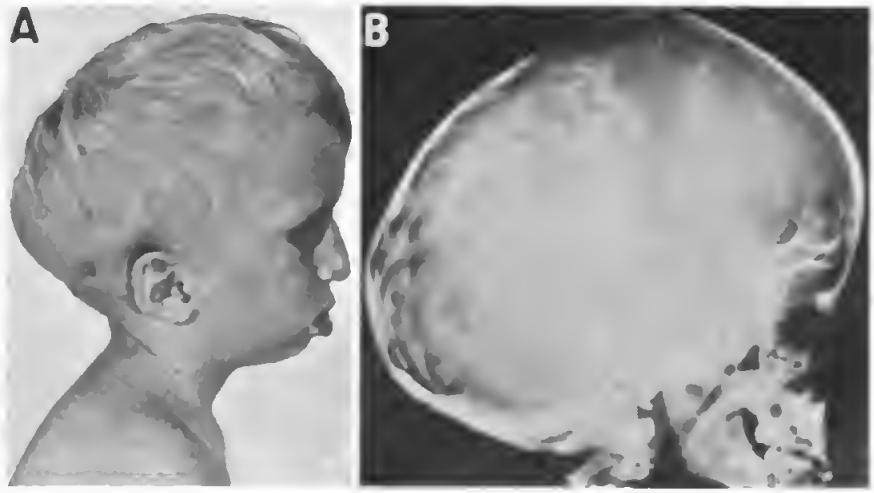


Fig. 1. Disosotosi craniofacciale di Crouzon, in un bambino di 5 anni. *A)* Fotografia del lato destro della testa che mette in evidenza l'ingrandimento della stessa, appuntita alla sommità, l'impiccolimento della faccia, la grossa mandibola, l'esoftalmo e la fronte alta. *B)* Radiogramma della testa in proiezione laterale. Le grandi suture sono tutte saldate, con una conformazione a punta nella sede della fontanella anteriore, che si era chiusa per ultima. Durante i primi mesi di vita le suture erano tutte aperte, ma si chiusero prematuramente. Le fosse media e posteriore sono approfondite. La mascella è notevolmente ipoplasica e la mandibola relativamente grande. (*Da Caffey*).

Digitized by Google

cranica media, la mandibola appare spinta in avanti e in basso, protrudente sul mascellare superiore ipoplasico.

Diagnosi differenziale

La differenziazione della s. di C. da altre forme di craniostenosi e discranie è piuttosto agevole ad eccezione che dall'oxicefalia. Infatti anche nell'oxicefalia esiste una sinostosi prematura di tutte le suture, spesso si riscontrano esoftalmo e un'atrofia dei nervi ottici e può ricorrere la modalità di trasmissione ereditaria. Però, mentre nella s. di C. il cranio presenta come un cono in sede frontale e la faccia ha un profilo a semiluna, nell'oxicefalia la fronte si innalza verticalmente e la faccia appare poco modificata.

L'esame radiologico è di prezioso aiuto discriminativo poiché, pur avendosi in entrambe le affezioni un aspetto *nuvoloso* della volta con evidente accentuazione delle impressioni digitate, l'aspetto della base differisce. Infatti, mentre nella s. di C. è frequente una cifosi basilare con angolo di Landzert diminuito, nell'oxicefalia è costante una lordosi basilare con infossamento della sella quasi allo stesso piano della fossa cranica posteriore. Altro criterio discriminativo, dovuto all'ipoplasia del mascellare superiore, è che nella s. di C. l'angolo facciale di Cuvier è ingrandito, mentre è normale o poco modificato nell'oxicefalia.

La diagnosi differenziale va anche posta con la cosiddetta sindrome del cranio a trifoglio (*Kleeblattschädel*), caratterizzata da prominenza del frontale e dei temporali (che conferiscono la caratteristica conformazione del cranio se visto di faccia) e associata talora a craniolacunia, nanismo tanatoforo, limitazione dell'estensione del gomito e morte precoce. In questa forma di craniosinostosi sarebbe distintiva la saldatura anche della sutura squamosa che dovrebbe essere viceversa libera nella s. di C. Tuttavia questo non è vero in tutti i casi e in un *pedigree* di s. di C. era anche un caso di cranio a trifoglio. Di recente quindi questa deformità cranica è stata considerata una forma estrema di craniosinostosi e non come una sindrome a sé stante.

Il riconoscimento dello stato di scompenso in una s. di C. viene basato sull'esistenza o meno di segni clinici, radiologici ed elettroencefalografici di ipertensione endocranica. Per quanto riguarda i rapporti con la sindrome di Apert (acrocefalo-sindattilia) oggi si tende a considerare le due malattie unitariamente: s. di C. + sindattilia = sindrome di Apert; sono stati pubblicati infatti casi di famiglie con membri affetti dall'una o dall'altra sindrome.

Terapia

La terapia è chirurgica e va istituita precocemente per ragioni estetiche o per prevenire le alterazioni cerebrali e a carico dei nervi ottici. In sostanza si tratta di far sì che il cranio possa crescere in maniera soddisfacente. A tale scopo si praticano delle craniotomie della larghezza di ca. 1 cm lungo tutto il decorso delle suture precocemente saldate (coronaria e lambdoidea) o parallelamente ad esse (sagittale, al fine di proteggere il seno longitudinale superiore). All'intervento si noterà, a dimostrazione dell'aumentata pressione endocranica, una diastasi dei frammenti. Si interpongono quindi tra essi dei fogli di polietilene in modo da impedire una nuova precoce saldatura. In genere, essendo più d'una le suture interessate, si procederà a due interventi distanziati di una settimana. L'operazione va fatta precocemente, al massimo a 3 mesi, in modo da evitare una sofferenza cerebrale protratta: il peso dell'encefalo infatti passa da 350 g alla nascita, a 540 a 3 mesi, a 650 a 6 mesi e a 1200 a 4 anni (88% del peso a 12 anni). D'altro canto a 1-3 mesi il rischio operatorio è minimo. È indicato un reintervento in caso di infezione o di recidiva della sinostosi prima dei 4 anni.

Bibliografia

Alfieri A., Alù C., Ceccarini M., *J. Genet. Hum.*, 1967, **16**, 1.
Andersson H., Pranhos Gomes S., *Acta Paediat. Scand.*, 1968, **57**, 47.
Caffey J., *Diagnostica radiologica pediatrica*, 1961, SES, Firenze.
Colombati S., *Note Riv. Psichiat.*, 1941, **1**, 71.
Crouzon O., *Bull. Accad. Med.*, 1932, **108**, 1172.
Crouzon O., *Bull. Accad. Med.*, 1935, **113**, 151.
Freeman J. M., Borkowf S., *Pediatrics*, 1962, **30**, 57.
Gaist G., *Arch. Neurochir.*, 1954, **2**, 168.
Gaudier B., Laine I., *et al.*, *Arch. Franç. Pédiat.*, 1967, **24**, 775.
Hall B. D., Smith D. W., Shiller J. G., *J. Pediat.*, 1972, **80**, 526.
Iannaccone G., Gerlini G., *Pediat. Radiol.*, 1974, **2**, 175.
Ingraham F. D., Matson D., Alexander E., *Surgery*, 1948, **23**, 252.
Isola A., *Radiol. Med.*, 1932, **19**, 1382.
Laitinen L., *Craniosynostosis, Premature Fusion of the Cranial Sutures*, 1956, Weilin & Göös, Helsinky.
Luganesi S., Reggiani R., *Riv. Neuroftal.*, 1958, **33**, 123; 247; 359.
Novelletto A., Riccio A., *Policlinico (Prat.)*, 1959, **66**, 541.
Schergna F., *Riv. Neurol.*, 1954, **24**, 274.
Shillito J., Matson D. D., *Pediatrics*, 1968, **41**, 829.
Smith D. W., *Recognizable Patterns of Human Malformation. Major Problems in Clinical Pediatrics*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Vulliamy D. G., Normandale P. A., *Arch. Dis. Child.*, 1966, **41**, 375.

CAMILLO UNGARI

CRUP E PSEUDOCRUP

[ingl., di uso popolare scozzese, con allusione allo 'stridore' laringeo, introdotto nell'uso medico da F. Home nel 1765]. - F. *croup et faux croup*. - I. *croup and pseudocroup*. - T. *Krupp und Pseudokrupp*. - S. *crup y seudocrup*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 1612). - **Crup difterico** (col. 1613). - **Crup non difterico** (col. 1614). - **Pseudocrup** (col. 1615). - **Diagnosi** (col. 1616). - **Terapia** (col. 1617).

Definizione e classificazione

La parola inglese *croup* (nell'uso italiano: crup) è sinonimo di laringite stenosante, ostruttiva, di quella forma cioè che si distingue dalla laringite catarrale per l'esistenza di una sintomatologia conseguente all'ostruzione (stridore, dispnea prevalentemente inspiratoria) e per la gravità prognostica che ne deriva, con frequente possibilità di morte per asfissia. Bretonneau identificò il c. con la difterite laringea e tale identificazione persiste per gli AA. francesi. Per contro gli AA. anglosassoni distinguono da tempo un c. difterico da un c. non difterico ed entrambi dallo pseudocrup, entità clinica dalle precedenti ancora diversa (cfr. il trattato di pediatria di Baginski, che è del secolo scorso); e a tale criterio si è uniformato anche recentemente Chanock, il quale, avendo dimostrato l'etiologia virale (da myxovirus parainfluenzali) di alcune forme di laringite stenosante, ha denominato CA, ossia *croup-associated*, tali virus. Appare in realtà giustificato e opportuno mantenere il termine c. per tutte le forme di laringite stenosante, ostruttiva, quale che ne siano l'etiologia (difterica o non difterica) e la patogenesi dell'ostruzione (essudazione fibrinosa, essudazione mucosa densa e vischiosa, edema sottomucoso intenso), in quanto esse sono accomunate dalla sintomatologia e dall'estrema gravità prognostica (e ciò pur mantenendo tra loro distinti il c. difterico e il c. non difterico, distinzione cui corrisponde, per la diversa etiologia, anche un diverso trattamento terapeutico). Va distinto invece nettamente lo p. (o laringite

Digitized by Google

stridula) per i differenti momenti patogenetici (prevalente componente spastica, in rapporto con la particolare diatesi del paziente), la diversa prognosi (sempre favorevole) e differente sintomatologia (prevalenza notturna, facili recidive).

Si tratta comunque sempre di forme che prediligono l'età pediatrica (1ª e 2ª infanzia) e ciò appare facilmente comprensibile ove si pensi al più stretto calibro della laringe in questa età e quindi alla sua più facile ostruzione.

Crup difterico (*Sin.*: *laringite difterica*)

Rappresenta una delle possibili localizzazioni del *Corynebacterium diphteriae* (V. CORYNEBACTERIUM GENERE), localizzazione che può presentarsi isolata, primitiva, oppure, più frequentemente, secondaria all'angina difterica (forma discendente). La sintomatologia del c. difterico è diretta conseguenza della formazione di essudato pseudomembranoso, che generalmente comincia a formarsi a livello delle corde vocali per estendersi successivamente a tutta la mucosa laringea (essudato che, a differenza di quello faringeo, si stacca facilmente); la sintomatologia viene distinta, a scopo didattico, in tre stadi.

1) Lo *stadio disfonico*, caratterizzato da voce velata, rauca, disfonica, sino alla completa afonia accompagnata da tosse pure afona, e da febbre incostante e non elevata.

2) Lo *stadio dispnoico*, che segue al primo ed è contraddistinto dalla dispnea prevalentemente inspiratoria, con aumento della durata della fase dell'inspirazione e tendenza alla scomparsa della pausa tra un atto respiratorio e l'altro; con stridore inspiratorio raspante, causato dal passaggio forzato dell'aria attraverso la laringe stenosata dalle pseudomembrane, a volte anche espiratorio (rumore di sega); e con comparsa di rientramenti inspiratori della parete toracica, in corrispondenza dei punti di minore resistenza, al giugulo, agli spazi intercostali, all'epigastrio (determinati dalla pressione negativa che si viene a stabilire a causa dell'ostacolo alla canalizzazione laringea). Il piccolo paziente appare in questo stadio sempre più ansioso, agitato, terrorizzato alla fine, si pone a sedere sul letto, chiede sovente di bere, ma poi allontana di forza il bicchiere, volge il capo in varie direzioni, assetato d'aria, con la fronte imperlata di sudore, mentre pone in opera, più o meno inconsciamente, tutti i muscoli ausiliari della respirazione nel tentativo di forzare il passaggio dell'aria (sternocleidomastoidei, scaleni, pettorali, e persino la muscolatura mimica).

3) Lo *stadio asfittico*, contrassegnato dalla diminuzione della forza degli atti respiratori, che divengono sempre più superficiali, mentre compare la cianosi, con colorazione bluastra delle estremità, del prolabio, del naso (asfissia cianotica), infine il pallore diffuso (asfissia pallida) con bradicardia, che precede di poco la morte.

Tale distinzione nei tre stadi ha importanza didattica, di valutazione prognostica e terapeutica: il raggiungimento dello stadio asfittico pone infatti una prognosi gravissima e richiede l'intervento immediato di mezzi terapeutici meccanici (intubazione, tracheotomia), mentre negli stadi precedenti è ancora possibile una condotta d'attesa, imperniata sulla sola terapia medica. Tuttavia l'insorgenza di accessi di soffocazione si può avere a seguito del distacco di pseudomembrane e loro incuneamento a livello della glottide, anche nei primi stadi. Va ricordato infine che l'infiammazione pseudomembranosa può estendersi, in casi fortunatamente rari, anche alla trachea e ai grossi bronchi (laringotracheobronchite difterica), nel quale caso la dispnea diviene anche espiratoria, aggravando di molto la prognosi e rendendo precari anche gli interventi meccanici disostruttivi.

V. anche: DIFTERITE.

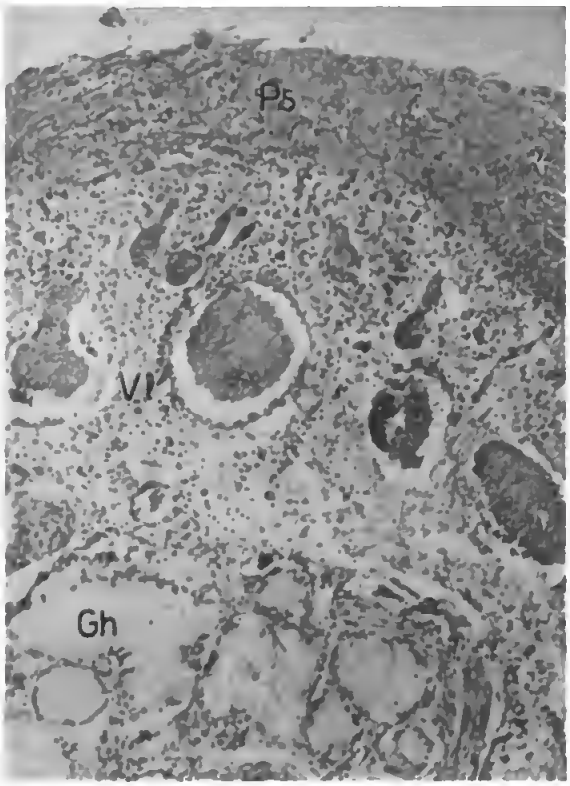


Fig. 1. Infiammazione fibrinosa pseudomembranosa della laringe. La pseudomembrana, Ps, che ricopre la mucosa è a travate grossolane di fibrina e ha coinvolto e distrutto completamente l'epitelio di rivestimento, del quale non si vede più traccia. Il corion è discretamente infiltrato; i vasi linfatici (VI) sono fortemente dilatati e trombizzati da coaguli di fibrina. Le ghiandole (Gh) della sottomucosa mostrano epiteli più o meno alterati. (*Da Vernoni*).

Crup non difterico (*Sin.*: *laringite stenosante od ostruttiva non difterica*)

Tale forma ha di recente preso il netto sopravvento nella frequenza, rispetto al c. difterico, e ciò a causa della diminuzione di morbosità per difterite che è seguita alla vaccinazione di massa. Agenti batterici, virus, associazioni virus-batteri sono stati ritenuti responsabili di c. non difterico: tra i batteri lo streptococco, lo stafilococco, l'emofilo influenzale, il pneumococco; tra i virus quelli influenzali (e alcune epidemie influenzali anche recenti sono state in realtà punteggiate di casi di laringite ostruttiva) e quelli parainfluenzali (in particolare il *Myxavirus parainfluenzae 2*, o virus *CA* = *croup-associated* di Chanock), infine gli adenovirus e i virus sinciziali (RS), questi ultimi tuttavia più facilmente associati a forme respiratorie basse (bronchioliti) che non con la laringite; un'associazione virus-batteri (nel senso del virus che, ledendo l'epitelio respiratorio, apre la strada alla penetrazione in profondità dei batteri) è ipotizzata soprattutto per quelle forme di c. che seguono a distanza di vari giorni una malattia da virus (morbillo, influenza). Sull'effettivo ruolo etiologico sostenuto da batteri isolati da prelievi orofaringei o anche direttamente laringei (e che quasi mai si trovano in coltura pura) esistono giustificate perplessità;

Digitized by Google

tali perplessità hanno minore ragione di essere di fronte all'isolamento di virus e alla documentazione di un corrispondente movimento anticorpale specifico, mentre sussiste anche in questo caso il problema suscitato dal possibile isolamento degli stessi virus da soggetti affetti da semplici fenomeni catarrali, in assenza di fenomeni ostruttivi, crupali. Ne viene comunque che, anche in rapporto con la molteplicità degli agenti etiologici, il c. non difterico non può essere ritenuto un'entità clinica, ma solo una sindrome, causata da vari microrganismi, con il concorso forse di fattori predisponenti.

Il quadro clinico di questa sindrome, che riconosce nella sua patogenesi una componente edematosa, una componente essudatizia (con essudato ora fibrinoso, ora mucoso denso con tendenza a rapprendersi e a crostificare) e un'eventuale componente spastica (meno importante), può ancora essere suddiviso, in rapporto alla prevalente localizzazione topografica delle lesioni, in:

a) una forma edematosa ostruttiva sopraglottica (*epiglottiditis phlegmonosa acutissima*), caratterizzata da infiltrazione edematosa dell'epiglottide, che appare già all'ispezione del cavo orofaringeo come un salsicciotto di colore rosso vivo; forma ad insorgenza brusca, improvvisa, che porta rapidamente a soffocamento, attribuita all'emofilo influenzale B;

b) una *forma ipoglottica*, in cui prevale ora l'edema, ora l'essudato denso e viscoso crostificante, e che può estendersi (come nel c. difterico) anche alla trachea e ai grossi bronchi, assumendo allora il nome di laringotracheobronchite ostruttiva di Chevalier-Jackson; l'inizio in questa forma è ora brusco, ora lento e progressivo, caratterizzato da tosse abbaiante o disfonica, associata, come nel c. difterico, a stridore e a rientramenti inspiratori del torace (al giugulo, agli spazi intercostali, all'epigastrio); la sintomatologia può durare più a lungo di quella del c. difterico, per vari giorni e anche per 2 settimane, con fasi alterne di apparente miglioramento e di aggravamento successivo, richiedendo spesso l'intervento della tracheotomia quando falliscano i presidi medici.

Pseudocrup (*Sin.*: *laringite stridula*; *laringite spastica*)

Viene così definito un quadro clinico caratterizzato da una laringite catarrale acuta, la quale si complica con accessi notturni di spasmo laringeo, della durata di qualche ora, e con spontanea risoluzione, ma con tendenza a ripetersi nello stesso paziente. La malattia s'inizia generalmente con sintomi banali di rinite, con qualche sternuto e colpo di tosse, con febbre modica o anche elevata: improvvisamente, nel cuore della notte, il bambino viene svegliato da una serie di colpi di tosse abbaiante (caratteristica della laringite ipoglottica), e tra una serie e l'altra di colpi di tosse s'inserisce un'inspirazione sibilante, stridula; il paziente si mette a sedere, assetato d'aria; a seguito di nuovi colpi di tosse la respirazione diviene sempre più difficoltosa e si arriva ad una vera dispnea inspiratoria, con intervento dei muscoli ausiliari della respirazione, con infossamento del giugulo e degli spazi intercostali, come nel vero c., mentre il volto si congestiona, l'espressione diviene sempre più ansiosa, le vene del collo appaiono turgide, le estremità cianotiche e fredde, sudate, il polso è frequente e piuttosto teso. In questo stato di ansia (che si trasmette ai familiari) viene trascorsa parte della notte, poi la sintomatologia lentamente si attenua, e il bimbo si addormenta tra le braccia della madre, per risvegliarsi il mattino successivo apparentemente del tutto ristabilito, desideroso di lasciare il letto e di giocare. Ma la notte seguente il quadro riprende, ancora angoscioso, potendo ripetersi per varie notti, in maniera analoga, per poi risolversi definitivamente, tuttavia con possibilità di riprodursi, a distanza di mesi, in occasione di altre infezioni respiratorie banali.

La patogenesi dello p. è stata attribuita anch'essa ad ostruzione laringea da parte di edema infiammatorio, o alla formazione di essudato che tende ad asciugarsi durante le prime ore notturne (specie in bambini adenoidei che respirano a bocca aperta nel sonno), ma soprattutto ad uno spasmo della muscolatura laringea, che viene ad accentuare la stenosi, altrimenti irrilevante: spasmo legato alla «diatesi spasmofilica» o «diatesi ipervagale». A tale interpretazione si collega la facile ricorrenza di questi episodi in determinati soggetti, mentre altri membri della stessa famiglia sono colpiti da malattie respiratorie banali: concezione che appare inoltre convalidata dai benefici effetti di terapie antispastiche.

Diagnosi

La diagnosi di c. (e di p.) deve essere imperniata sul riconoscimento di uno stato infiammatorio laringeo e di una dispnea prevalentemente inspiratoria. Verranno così facilmente escluse tutte le cause di dispnea espiratoria che pure si possono associare a *stati infiammatori delle vie aeree*, ma che interessano segmenti inferiori al punto di biforcazione della trachea: in particolare le bronchioliti, le bronchiti asmatiformi, l'asma bronchiale, nelle quali lo stridore raspante laringeo è sostituito da sibili e gemiti espiratori. Così pure andranno escluse le manifestazioni di ostruzione laringea e tracheale non accompagnate da stato infiammatorio: le *stenosi da compressione estrinseca*, da timomegalia (documentabile con la percussione e con l'esame radiologico standard del torace, meglio ancora con il pneumomediastino), da presenza di masse ascessuali o tumorali (idem), da anomalie congenite dall'arco aortico (esofagografia, angiografia); e quelle *da cause intrinseche*, da presenza di un corpo estraneo (anamnesi; radiografia) che secondariamente può determinare anche l'instaurarsi di edema infiammatorio; l'edema allergico della glottide, che insorge rapidamente, spesso associato a edema della lingua, delle labbra e del volto (edema di Quincke) a seguito di momenti scatenanti di natura allergica (alimentare; farmacologica; da puntura di insetti, etc.); il laringospasmo della *tetania* (tetania del neonato, o più spesso tetania associata al rachitismo), forma che rappresenta uno dei sintomi principali della tetania manifesta (accanto alle convulsioni e allo spasmo carpopedale) infine le varie cause di *stenosi laringea congenita*, generalmente presente già alla nascita (criterio importante per la diagnosi differenziale) ma talvolta rivelantesi più tardi, in coincidenza con un fatto infiammatorio anche lieve: laringomalacia, caratterizzata da flaccidità della epiglottide (che viene «risucchiata» accartocciandosi nell'inspirazione) e delle aritenoidi; glossoptosi nella sindrome di Robin; cisti della laringe o del dotto tireoglosso; paralisi delle corde vocali conseguente a lesioni cerebrali da trauma da parto o a malformazioni (agenesia, mielomeningocele); edema laringeo (transitorio) da manovre di aspirazione del muco con catetere dopo il parto; lesioni congenite sottoglottiche (anello cricoideo stenosante o tracheomalacia congenita) che comportano uno stridore anche espiratorio.

Escluse, sulla base dei caratteri di transitorietà (laringospasmo, edema glottideo allergico) o di cronicità (anomalie congenite) tali forme, rimane, importante anche per la condotta terapeutica, il problema della diagnosi differenziale tra c. difterico, c. non difterico e p. Dovranno qui essere valutati soprattutto, sul piano clinico, la precoce disfonia della laringite difterica e l'eventuale presenza di

Digitized by Google

pseudomembrane in faringe (angina difterica associata), la tosse abbaiante della laringite ipoglottica (ma anche dello p.), l'edema epiglottideo visibile nella laringite sopraglottica, e nello p. l'accesso solo notturno di dispnea inspiratoria, che si calma al mattino, e l'eventuale notizia anamnestica di precedenti simili episodi. Imperiosa è sempre comunque la ricerca del corinebatterio difterico (scopica e colturale) dall'essudato, onde non omettere la terapia sierica, specie se si tratti di soggetti non vaccinati contro la difterite o nei quali sia passato molto tempo dall'ultima vaccinazione.

Terapia

La terapia si avvale di presidi medici e chirurgici diretti a ripristinare la normale canalizzazione della laringe, utili in tutte le forme, e di trattamenti etiologici validi in particolare nel c. difterico e nelle forme di c. non difterico ad accertata e definita etiologia batterica. La sieroterapia è indispensabile nella laringite difterica, come in tutte le forme di difterite, e se precocemente instaurata (dosi di 40-60 mila U.A.) può contribuire a bloccarne il decorso; utile può essere l'associare una terapia antibiotica capace di agire sul corinebatterio (eritromicina, spiramicina). Un'antibioticoterapia mirata (sulla base dei risultati dell'antibiogramma) sui germi isolati in coltura dall'essudato si impone anche nel c. non difterico (ovviamente sfuggono alla terapia etiologica le forme virali). Altrettanto importante è tuttavia intervenire con una terapia patogenetica, diretta contro i vari momenti della stenosi: contro l'edema, cortisonici per via generale e aerosolica; contro l'eventuale componente spastica, antispastici e neuroplegici; contro l'essudazione fibrinosa o mucosa densa, l'uso di fibrinolitici e tensioattivi e l'aspirazione meccanica dell'essudato. Nei casi che resistono a tale trattamento è necessario arrivare all'intubazione (tubo di O'Dwyer) o alla tracheotomia. Quanto allo p., esso si risolve spesso spontaneamente, con l'aiuto di soli antispastici e dell'umidificazione dell'ambiente (vanno evitati, tra gli antispastici, i preparati di belladonna, che tendono a prosciugare ancora di più le mucose).

V. anche: DIFTERITE.

Bibliografia

Andreoni G., Caporicci M. T. *et al.*, *Sett. Osp.*, 1961, **3**, 390.
Baginski O., *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 1899, 4 ed., Hirzel, Leipzig.
Chanock R. M., *J. Exp. Med.*, 1956, **104**, 555.
Colonnello F., Signorini C., *G. Mal. Infett.*, 1965, **17**, 723.
Pereira R. S., Fisher O. D., *Lancet*, 1960, II, 790.
Poland J. D., Welton E. R., Chin T. D. Y., *Amer. J. Dis. Child.*, 1964, **107**, 54.
Stuart-Harris C. H., *Israel J. Med. Sci.*, 1966, **2**, 255.
Toth M., Major V., *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1965, **12**, 189.
Van der Veen J., Smeur F. A. A. M., *Amer. J. Hyg.*, 1961, **74**, 326.

PAOLO TOLENTINO

CRUVEILHIER-BAUMGARTEN, SINDROME DI: V. CIRROSI EPATICA (III, 2420).

CRYPTOCOCCUS GENERE
(gr., 'cocco occulto')

Il genere *Cryptococcus* (Kützing) Vuillemin, 1901, comprende una sola specie, *C. neoformans* (Sanfelice) Vuillemin, 1901.

C. neoformans si coltiva facilmente nei comuni terreni nutritivi di laboratorio (Sabouraud) sui quali forma colonie piccole, lucide, cremose, tipiche dei lieviti. Morfologicamente è appunto molto simile a un saccaromicete, essendo costituito da cellule sferoidali, gemmanti. Si distingue tuttavia dai comuni lieviti (*Saccharomyces*, *Torula*, *Candida*, etc.) per avere le cellule avvolte da una spessa membrana mucillaginosa: questa si può mettere in evidenza facilmente aggiungendo inchiostro di china a una sospensione di cellule.

Si tratta di un fungo terribilmente patogeno, essendo l'agente causale della criptococcosi (v.).

V. anche: MICOLOGIA.

ANTONIO TONOLO

CTENOCEPHALIDES GENERE
(gr., 'dalla testa a pettine')

Genere di Insetti (ordine Afanitteri, famiglia *Pulicidae*) che comprende diverse specie, alcune delle quali importanti per la patologia umana in quanto vettori di malattie infettive, quali la peste (v.), il tifo murino (v. RICKETTSIOSI), la tularemia (v.), e ospiti intermedi di cestodi parassiti (*Hymenolepis nana*, etc.; v. TENIASI).

RED.

CTENOMYCES GENERE
(gr., 'fungo a pettine')

Ascomicete della famiglia *Gymnoascaceae*. Questo genere, al quale in passato erano attribuite tutte le forme sessuate dei principali dermatofiti (*Microsporum*; *Trichophyton*), ha attualmente solo un'importanza storica, poiché in base agli studi più recenti le forme sessuate dei *Microsporum* si ascrivono al genere *Nannizzia* (v. NANNIZZIA GENERE) e quelle dei *Trichophyton* al genere *Arthroderma* (v. ARTHRODERMA GENERE).

ANTONIO TONOLO

CUBITO: V. ARTO, *arto superiore* (II, 1123).

CUBOIDE: V. ARTO, *arto inferiore* (II, 1205).

CULDOSCOPIA
[composto modernamente di *cul-d(e-sac)* di Douglas, 'cavo del Douglas' e *-scopia*]. - F. *culdoscopie*. - I. *culdoscopy*. - T. *Kuldoskopie*. - S. *culdoscopia*.

La culdoscopia, messa a punto nel 1944 da Decker e Cherry, è una tecnica di indagine che permette la visualizzazione delle strutture pelviche per mezzo di un sistema ottico inserito, attraverso il fornice vaginale posteriore, nel cavo del Douglas con la donna in posizione genupettorale.

Tecnica. - Donna in posizione genupettorale. Con le valve vaginali si mette in luce il collo dell'utero e il fornice vaginale posteriore. Si afferra con una pinza a uncini il labbro posteriore del collo dell'utero e lo si tira verso l'*introitus* mettendo in tensione il fornice vaginale posteriore e correggendo così un'eventuale retroversione mobile dell'utero. Disinfezione del fornice vaginale e sua infiltrazione con 2 ml di Xylocaina® 1-2%. Altri 4 ml vengono usati per infiltrare ogni singolo legamento uterosacrale. Si perfora il Douglas con un *trocar* e s'insufflano 1000-1500 ml di anidride carbonica. Attraverso il *trocar* s'inserisce il sistema ottico e si esplorano gli organi pelvici, peritoneo pelvico, utero, tube e ovaie.

Al termine dell'esame si asportano il telescopio e la pinza a uncini lasciando *in situ* la cannula. La paziente si pone in decubito mentre l'operatore comprime manualmente l'addome in maniera da espellere la maggior quantità possibile di gas prima di rimuovere la cannula.

Può talora essere utile completare la c. con una ginecografia, utilizzando il pneumoperitoneo già instaurato.

Digitized by Google

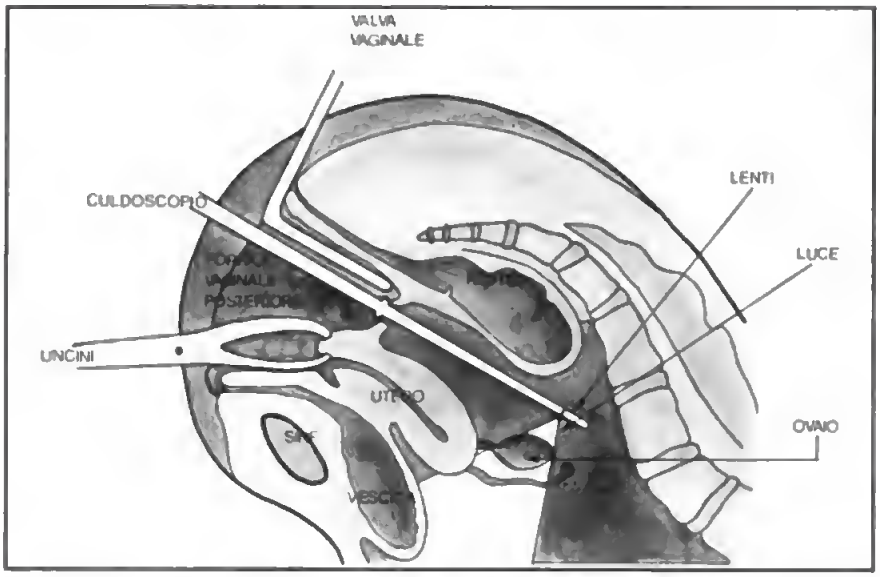


Fig. 1. Sezione sagittale illustrante la posizione del culdoscopio e la visione degli organi pelvici.

Il sistema ottico può essere del tipo classico o può sfruttare le fibre ottiche (v.) oppure può essere adattato per fotografie o riprese ginecografiche. Molto si è discusso sui vantaggi-svantaggi della c. e della laparoscopia, le quali hanno entrambe i loro fautori.

Indicazioni alla culdoscopia. – Sospetta gravidanza extrauterina, reperto pelvico dubbio, dolore pelvico inesplicato, infertilità a base non chiara, infertilità in paziente già sottoposta a intervento chirurgico pelvico, sospetta endometriosi, valutazione dell'amenorrea e di altre disendocrinie ovariche, piccole masse pelviche non necessitanti l'intervento chirurgico, controllo pervietà tubarica, controllo cicli anovulatori.

Controindicazioni. – Cavo del Douglas occupato da masse fisse, utero in retroversione fissa, affezioni cardiache o respiratorie che sconsigliano la posizione genupettorale, impossibilità fisica di assumere la posizione genupettorale, gravidanza oltre la XX settimana, alterazioni anatomiche e funzionali vaginali che rendono inadeguata la vagina o l'*introitus* vaginale; pregressa isterectomia totale.

V. anche: LAPAROSCOPIA.

Bibliografia

Cohen M. R., *Obstet. Gynec.*, 1968, **31**, 310.
Decker A., *Culdoscopy*, 1967, Davis, Philadelphia.
Decker A., Cherry T., *Amer. J. Surg.*, 1944, **64**, 40.
Prem K. A., *Clin. Obstet. Gynec.*, 1969, **12**, 484.

CESARE ANDREOLI

CULEX GENERE
(lat. 'zanzara')

Genere di ditteri della famiglia *Culicidae*, sottofamiglia *Culicinae*. L'antico genere *Culex* è stato in seguito smembrato in diversi generi e sottogeneri, comprendenti un numero piuttosto notevole di specie, di cui alcune a larga diffusione, altre più o meno localizzate. Le femmine si nutrono, di regola, di sangue e alcune specie possono diffondere importanti malattie parassitarie.

V. anche: DENGUE; FILARIASI; MALARIA; ZANZARE.

GIUSEPPE SACCÀ

CUNEIFORMI OSSA: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1205).

CUORE
F. *coeur*. - I. *heart*. - T. *Herz*. - S. *corazón*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	CUORE
Anatomia chirurgica	CARDIOCHIRURGIA (III, 741)
Aneurismi del cuore	CARDIOCHIRURGIA (III, 991)
Angina pectoris	ANGINA PECTORIS (I, 2245); CORONARICA INSUFFICIENZA
Apicocardiografia	CARDIOGRAFIA (III, 1024)
Aritmie	ARITMIE (II, 671)
Asma cardiaco	CUORE
Balistocardiografia	BALISTOCARDIOGRAFIA (II, 1844)
Blocchi cardiaci	BLOCCHI CARDIACI (III, 11)
Bradicardia	BRADICARDIA (III, 196)
Cardioangiografia	CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1227)
Cardiochirurgia	CARDIOCHIRURGIA (III, 740)
Cardioterapia intensiva	CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031)
Cardioversione o defibrillazione	CARDIOVERSIONE (III, 1055)
Cateterismo del cuore	CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1189)
Chirurgia dei grossi vasi	CARDIOCHIRURGIA (III, 812; 832; 864; 877; 878; 892; 893; 903; 906)
Chirurgia del cuore	CARDIOCHIRURGIA (III, 740)
Chirurgia delle malattie congenite	CARDIOCHIRURGIA (III, 807)
Chirurgia delle malattie valvolari acquisite	CARDIOCHIRURGIA (III, 926; 969); v. anche: VALVOLARI CARDIOPATIE
Chirurgia del pericardio	CARDIOCHIRURGIA (III, 792)
Cinetocardiografia	CARDIOGRAFIA (III, 1025)
Collasso	CUORE; SHOCK; SINCOPE
Coronarografia	ARTERIOGRAFIA (II, 877)
Corpi estranei	CARDIOCHIRURGIA (III, 803)

Digitized by Google

Cuore polmonare	CUORE
Ecocardiografia	CARDIOGRAFIA (III, 1028)
Ectopia cardiaca	CARDIOCHIRURGIA (III, 909)
Edema polmonare acuto	CUORE
Elettrocardiografia	ELETTROCARDIOGRAFIA
Embriologia	CUORE
Emopericardio	EMOPERICARDIO
Endocardio	CUORE
Endocarditi	ENDOCARDITI
Extrasistolia	EXTRASISTOLIA
Fibrillazione e flutter	FIBRILLAZIONE E FLUTTER
Fibroelastosi endocardiaca	FIBROELASTOSI ENDOCARDICA; CARDIOCHIRURGIA (III, 910)
Fisiologia	CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2283)
Fonocardiografia	FONOCARDIOGRAFIA
Infarto del miocardio	INFARTO MIOCARDICO; CARDIOCHIRURGIA (III, 983); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031)
Insufficienza cardiaca	CUORE
Insufficienza coronarica	CORONARICA INSUFFICIENZA
Ipertrofia del miocardio	MIOCARDIO; SPORT, MEDICINA DELLO
Istologia e ultrastruttura	MIOCARDIO; v. anche: MUSCOLARE TESSUTO
Malattia reumatica	REUMATICA MALATTIA
Malattie congenite	CUORE; CARDIOCHIRURGIA (III, 807)
Miocardio	CUORE; MIOCARDIO; v. anche: MUSCOLARE TESSUTO
Miocardiosclerosi	MIOCARDIOPATIE
Miocarditi	MIOCARDIOPATIE
Miocardosi	MIOCARDIOPATIE
Nevrosi cardiaca	NEVROSI
Pacemaker	SEGNAPASSI
Parassitosi	CARDIOCHIRURGIA (III, 806)
Pericardio	PERICARDIO
Pericarditi	PERICARDITI
Radiocardiografia	CARDIOGRAFIA (III, 1029)
Rianimazione cardiaca	CARDIOCHIRURGIA (III, 780); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031); RIANIMAZIONE
Rottura	CARDIOCHIRURGIA (III, 792); EMOPERICARDIO; INFARTO MIOCARDICO
Scompenso cardiaco	CUORE
Segnapassi	SEGNAPASSI
Segnapassi migrante	SEGNAPASSI MIGRANTE
Semeiotica clinica	CUORE
Semeiotica generale	CUORE
Semeiotica radiologica	CUORE; CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1189); ROENTGENCHIMOGRAFIA
Shock cardiogeno	CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1050); INFARTO MIOCARDICO; SHOCK
Sindrome di Morgagni-Adams-Stokes	MORGAGNI-ADAMS-STOKES, SINDROME DI
Sindrome di Wolff-Parkinson-White	WOLFF-PARKINSON-WHITE, SINDROME DI
Sindrome post-infartuale	DRESSLER, SINDROME DI
Tachicardia	TACHICARDIA
Tamponamento cardiaco	TAMPONAMENTO CARDIACO
Trapianto	CARDIOCHIRURGIA (III, 995)
Trapianto cuore-polmoni	CARDIOCHIRURGIA (III, 1009)
Traumi e ferite	CARDIOCHIRURGIA (III, 792)
Tumori	CARDIOCHIRURGIA (III, 803)
Vettocardiografia	VETTOCARDIOGRAFIA
Vibrocardiografia	CARDIOGRAFIA (III, 1028)
Vizi valvolari acquisiti	VALVOLARI CARDIOPATIE

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA col. 1622

SEMEIOTICA col. 1671

MALFORMAZIONI CONGENITE DEL CUORE E DEI GROSSI VASI col. 1712

RIPERCUSSIONI CARDIOCIRCOLATORIE DI ALCUNE CONDIZIONI FISIOLOGICHE E PATOLOGICHE col. 1805

INSUFFICIENZA O SCOMPENSO CARDIACO col. 1826

TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA O SCOMPENSO CARDIACO col. 1871

CUORE POLMONARE col. 1901

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità (col. 1622): *Sede*. - *Mezzi di fissità e spostabilità*. - *Forma*. - *Colore*. - *Consistenza*. - *Volume*. - *Peso*. - **Conformazione esterna** (col. 1627): *Faccia anteriore*. - *Faccia inferiore*. - *Margine acuto*. - *Margine ottuso o faccia polmonare*. - *Base*. - *Apice*. - **Conformazione interna** (col. 1631): *Cuore destro*. - *Cuore sinistro*. - **Meccanismo delle valvole cardiache** (col. 1641). - **Spessore delle pareti cardiache** (col. 1642). - **Capacità delle cavità cardiache** (col. 1645). - **Rapporti del cuore** (col. 1645). - **Topografia toracocardiaca anteriore** (col. 1648). - **Struttura** (col. 1653): *Epicardio*. - *Scheletro fibroso*. - *Miocardio*. - *Apparecchio di conduzione*. - *Apparato valvolare*. - *Endocardio*. - **Vasi** (col. 1663). - **Nervi** (col. 1664). - **Sviluppo** (col. 1665).

Generalità

Il cuore è un viscere impari, cavo, che, per le contrazioni e le decontrazioni ritmiche della sua parete muscolare, rappresenta il principale fattore del movimento del sangue nei vasi; a questo, peraltro, danno un significativo apporto l'azione parimenti ritmica, favorente il ritorno sanguigno al c., esplicata dall'aspirazione toracica nella fase inspiratoria, nonché quella esercitata dalla muscolatura striata, in specie degli arti, con la pressione, con effetto centripeto, sulla parete delle vene; altri meccanismi agiscono infine localmente, per adeguare il circolo alle richieste funzionali (anastomosi arterovenose, dispositivi di blocco arteriosi e venosi, etc.).

Il c. è avvolto da un sacco sierofibroso, il pericardio; la superficie cardiaca prospettante verso la cavità è rivestita da una membrana biancastra, l'endocardio.

Sede

Risiede nel torace nell'intervallo fra i due polmoni, nel segmento inferiore del mediastino anteriore; poggia sul diaframma, alquanto spostato verso sinistra. L'asse del c. è obliquo in basso, in avanti ed a sinistra; l'angolo di questo asse col piano orizzontale è di 40°.

Mezzi di fissità e spostabilità

La posizione del c. è assicurata da due fattori essenziali: da un lato, dalla continuità dell'organo con i grossi vasi che ne originano o vi fanno capo (aorta, vasi polmonari, vene cave); dall'altro, dalle aderenze del suo sacco avvolgente, il pericardio, con il diaframma, con lo sterno (ligamenti sterno-pericardici), con la colonna vertebrale (ligamenti vertebro-pericardici), con le fasce del collo, con le pleure mediastiniche e con la radice dei grossi vasi.

Digitized by Google

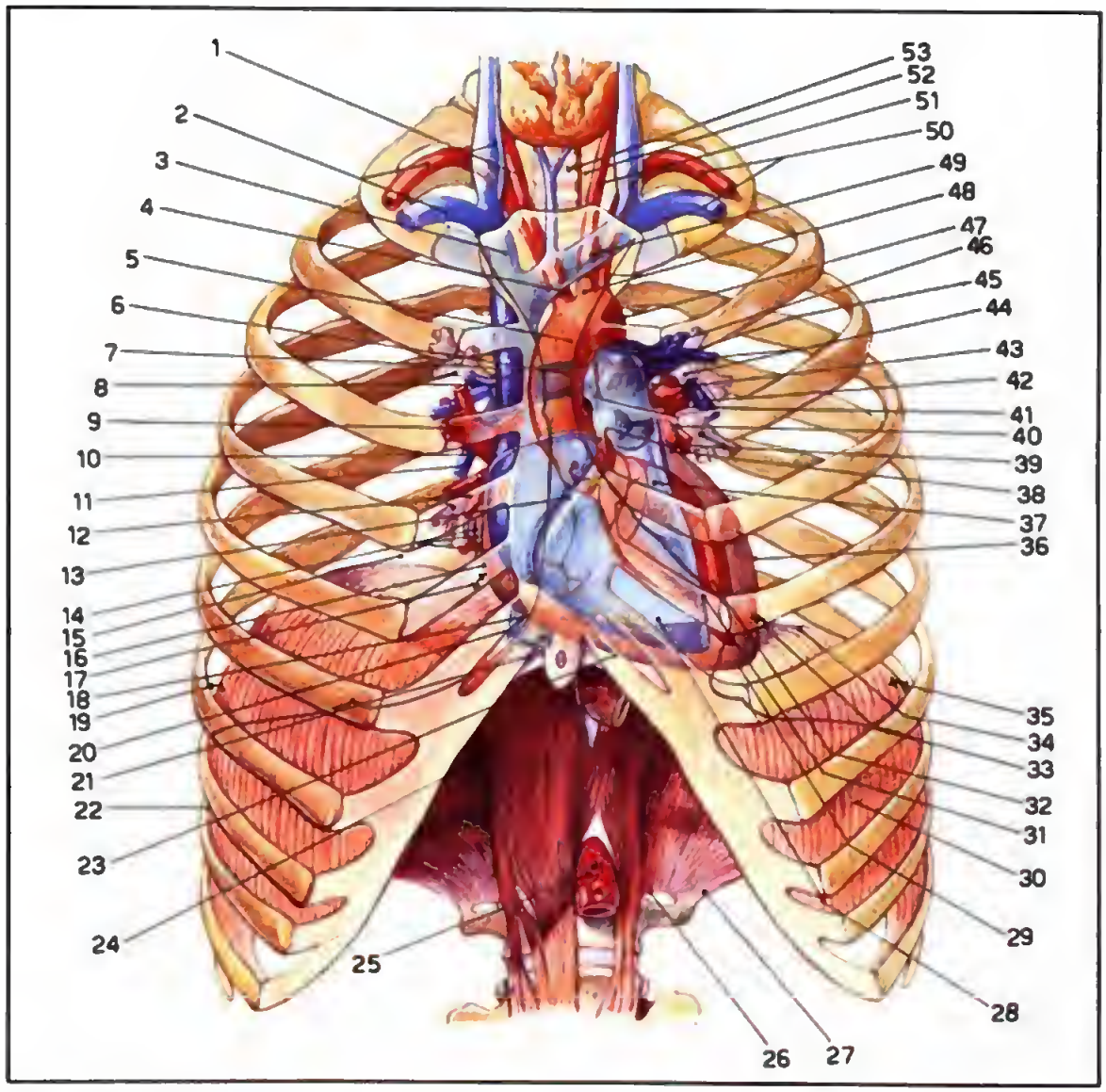


Fig. 1. Mediastino nel territorio del c., che, privo del pericardio, è visto dall'avanti, per trasparenza, nell'interno della gabbia toracica. C. destro, vene del circolo generale ed arterie polmonari in *blu*; c. sinistro, vene polmonari ed aorta in *rosso*. 1) Arteria carotide comune destra e vena giugulare interna. 2) Arteria e vena succlavie. 3) Vena anonima destra. 4) Arteria anonima. 5) Livello cui avviene la biforcazione della trachea. 6) Ramo destro dell'arteria polmonare, al di dietro dell'aorta ascendente. 7) Contorno destro del mediastino sopracardiaco, formato dalla vena cava superiore. 8) Bronco per il lobo superiore destro (bronco epiarterioso) e corrispondente ramo arterioso. 9) Vena polmonare destra superiore. 10) Punto dell'atrio destro, all'angolo dello sbocco della cava superiore. 11) Ramo dell'arteria polmonare destra. 12) Bronco per il lobo medio e ramivenosi corrispondenti. 13) Solco coronario (atrioventricolare). 14) Bronco per il lobo inferiore destro e vene polmonari inferiori destre. 15) Punto apicale destro del diaframma. 16) Contorno destro del mediastino cardiaco formato dall'atrio destro. 17) Angolo frenico-mediastinico destro. 18) Punto di base del ventricolo destro sul margine destro del c. 19) Angolo frenico-costale destro. 20) Vena cava inferiore. 21) Trigono fibroso sterno-costale del diaframma. 22) Seno pleurale costo-diaframmatico. 23) Margine acuto cardiaco (del ventricolo destro). 24) Esofago (nel forame esofageo del diaframma). 25) Aorta addominale (nello *hiatus* aortico del diaframma). 26) Arco lombo-costale mediale del diaframma. 27) Arco lombo-costale laterale del diaframma. 28) Ventricolo destro. 29) Punto dell'apice cardiaco. 30) Diaframma: parte costale. 31) Solco interventricolare. 32) Ventricolo sinistro. 33) Angolo frenico-mediastinico sinistro. 34) Punto cupolare sinistro del diaframma. 35) Angolo frenico-costale. 36) Contorno sinistro del mediastino cardiaco, formato dal ventricolo sinistro (margine ottuso). 37) Cono arterioso del ventricolo destro, sovrapposto al cono arterioso del ventricolo sinistro. 38) Punto di base del ventricolo sinistro sul margine sinistro del c. 39) Ramo bronchiale sinistro per il lobo inferiore e vena polmonare inferiore sinistra. 40) Contorno sinistro del mediastino cardiaco, formato dall'atrio sinistro (arco atriale). 41) Punto angolare fra atrio sinistro ed arteria polmonare. 42) Segmento dell'arteria polmonare sinistra lungo il broncostipite. 43) Broncostipite e vena polmonare superiore sinistra. 44) Bronco apicale sinistro e ramo arterioso corrispondente. 45) Contorno sinistro dell'arteria polmonare (arco polmonare). 46) Ramo sinistro dell'arteria polmonare. 47) Contorno sinistro del mediastino sopracardiaco, formato dall'arco aortico. 48) Arteria carotide comune sinistra e arteria succlavia sinistra. 49) Vena anonima sinistra. 50) Arteria e vena succlavie di sinistra. 51) Arteria carotide comune sinistra e vena giugulare interna sinistra. 52) Esofago. 53) Trachea. (*Da Pernkopf, ridisegnata*).

Digitized by Google

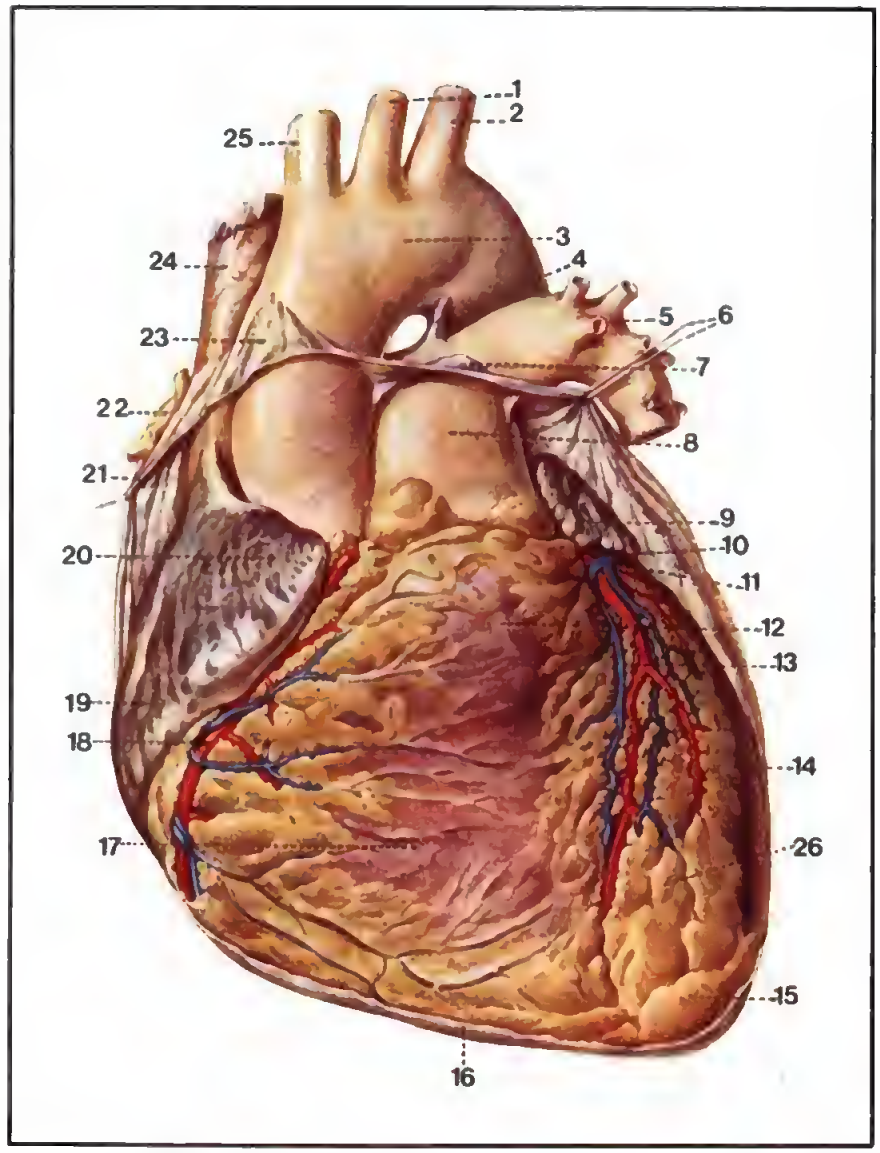


Fig. 2. C. visto dall'avanti; faccia sternocostale. Il pericardio è stato aperto e in gran parte asportato. Ben evidenti le linee di riflessione del pericardio in corrispondenza del tronco dell'arteria polmonare e dell'aorta ascendente. 1) Arteria carotide comune sinistra. 2) Arteria succlavia sinistra. 3) Arco dell'aorta. 4) Ligamento arterioso (del Botallo). 5) Ramo sinistro dell'arteria polmonare. 6) Pericardio parietale (linea di sezione). 7) Recesso pericardico del tronco arterioso polmonare. 8) Tronco dell'arteria polmonare. 9) Auricola sinistra. 10) Vena magna del c. 11) Ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra. 12) Cono arterioso. 13) Ramo interventricolare o discendente anteriore dell'arteria coronaria sinistra. 14) Ventricolo sinistro. 15) Apice del c. 16) Pericardio parietale. 17) Ventricolo destro. 18) Arteria coronaria destra. 19) Atrio destro. 20) Auricola destra. 21) Pericardio parietale (linea di sezione). 22) Ramo destro dell'arteria polmonare. 23) Recesso aortico del pericardio. 24) Vena cava superiore. 25) Tronco brachiocefalico (arteria anonima). 26) Grasso subepicardico lungo il decorso dei vasi e all'apice del c. (*Da Sobotta, modificata*).

Il c. è, peraltro, spiccatamente mobile; *in toto*, si abbassa nell'inspirazione e si innalza nell'espirazione (questi spostamenti sono lievi, perché il c. poggia sul centro frenico, che è la parte meno mobile del diaframma); inoltre, facendo perno sul segmento basale, reso fisso dalle connessioni suddette, l'organo si sposta lateralmente verso destra o sinistra, oppure, nel piano sagittale, verso l'avanti o l'indietro. Questi spostamenti interessano soprattutto l'apice: nel decubito sinistro esso può dislocarsi anche di 3 cm.

Forma

È quella di un cono appiattito dall'alto in basso e con asse obliquo in avanti, in basso e a sinistra (figg. 1, 2, 3). L'esame *in situ*, previa iniezione fissatrice in stato diastolico, concede di riconoscere nell'organo una forma di piramide triangolare, a base posteriore e volta a destra; le facce della piramide sono: l'*anteriore* o sternocostale; l'*inferiore* o diaframmatica; la *sinistra* o polmonare; quest'ultima è anche indicata come *margine ottuso* per il fatto di presentare limiti indistinti al confine con le altre due facce; invero acquista tipico aspetto di cresta smussa se il c. è stato fissato in stato di contrazione. A destra la faccia diaframmatica e la sternocostale confinano per mezzo del *margine acuto*.

Colore

È rossastro, simile a quello dei muscoli, variando, a seconda dei soggetti e della causa di morte, dal rosa chiaro al rosso cupo; tende al bruno nell'età senile. Accumuli di grasso mascherano questo colore lungo i vasi cardiaci ed in corrispondenza dei solchi fra i vari segmenti del c.; gli accumuli adiposi aumentano con l'età.

Consistenza

Nel cadavere la massa cardiaca appare, in complesso, più o meno afflosciata in confronto al vivente. Le pareti

Digitized by Google

degli atri sono depressibili; quelle ventricolari, soprattutto la sinistra, sono resistenti ed elastiche. Il c. fermatosi in sistole è più consistente di quello fermatosi in diastole. Il c. senile è di solito meno depressibile di quello giovanile a causa di modificazioni strutturali della sua compagine.

Volume

Laënnec paragonò il volume del c. a quello del pugno chiuso dell'individuo, criterio di valutazione intuitivamente troppo approssimativo. In media la lunghezza, dall'origine dell'aorta all'apice, è di 98 mm; la larghezza, dal margine acuto al margine ottuso (al confine fra atri e ventricoli), è di 107 mm; lo spessore massimo, dalla faccia anteriore a quella inferiore, è di 52 mm (Bouillard). Quanto più il torace è lungo e stretto, tanto maggiormente l'organo tende a crescere in lunghezza. La condizione di sistole conferisce un volume minore di quella di diastole; durante la sistole diminuisce notevolmente il diametro trasverso del c., meno il diametro longitudinale ed ancor meno lo spessore.

Pesa

Come il volume, è, in media, superiore nel maschio che nella femmina ed in ambo i sessi aumenta con l'età. Il peso e il volume sono in diretto rapporto con la statura e con lo sviluppo della muscolatura scheletrica; pertanto l'entità del lavoro muscolare esercita una notevole influenza sul peso del c. (c. da lavoro, c. degli atleti); ciò si verifica anche negli animali; ad es.: il c. degli uccelli grandi volatori è più voluminoso di quello degli uccelli a volo lento (Löer).

Dai dati di Castaldi e Vannucci risulta che il c. pesa alla nascita, in media, 20,8 g; da 11 a 14 anni 164 g; da 21 a 30 anni 264,3 g. Il rapporto fra il peso del c. ed il peso del corpo, che nel neonato è pari a 0,7, si abbassa nell'adulto a 0,47-0,45 (Jackson); tal fatto è in accordo al verificarsi in pari tempo di un notevole declino del metabolismo corporeo.

Da lungo tempo è nota l'ipertrofia cardiaca in gravidanza (Larcher, Durozier, Ducrest); quest'ipertrofia è rapidamente reversibile.

Il c. dei megalosplancnici ha un peso maggiore di quello dei microsplancnici.

Conformazione esterna

Si possono riconoscere nell'organo una metà destra ed una metà sinistra; ciascuna metà risulta dell'atrio e del ventricolo.

Il confine fra gli atri ed i ventricoli (figg. 2 e 3) è indicato esternamente dal *solco coronarico*, che circonda ad anello tutto il c. ed è assai più vicino alla base che alla punta dell'organo. Il limite fra il ventricolo destro e il sinistro è segnato dai *solchi longitudinali anteriore* e *posteriore*, che muovono dal solco coronarico e si continuano l'uno nell'altro un po' a destra dell'apice del c. Un limite fra i due atri, apprezzabile sulla superficie esterna, si riscontra solo in corrispondenza della base e della faccia diaframmatica degli atri stessi, là dove, cioè, esiste un leggero *solco interatriale*; sulla faccia sternocostale non è invece riconoscibile un confine interatriale.

Lungo i solchi coronarico e longitudinali (figg. 2 e 3) decorrono sotto l'epicardio i vasi coronarici ed i loro rami superficiali, accompagnati da tessuto adiposo.

Faccia anteriore (fig. 2)

La zona ventricolare, orientata in avanti ed in alto, ha figura triangolare ed è, nell'insieme, rilevata. Il solco longitudinale anteriore, che s'inizia a sinistra dell'origine dell'arteria polmonare, è assai più vicino al confine con la faccia polmonare che al margine acuto, onde la superficie ventricolare sternocostale è pertinente soprattutto al ventricolo destro; il territorio che corrisponde a quest'ultimo si prolunga in alto ed a sinistra nel *cono arterioso*, adducente all'arteria polmonare.

I tronchi di origine dell'arteria polmonare e dell'arteria aorta, in continuazione rispettiva con il ventricolo destro e con quello sinistro, coprono dapprima la porzione mediana del solco coronarico anteriore, di poi il territorio atriale della faccia sternocostale. Quest'ultimo forma una sorta di letto ai tronchi arteriosi, la radice dei quali è parzialmente abbracciata dalla superficie concava delle *auricole*, propaggini degli atri, in guisa che l'auricola destra, conica, dentellata nel margine superiore, contorna a destra il tratto iniziale dell'aorta, mentre l'auricola sinistra, lunga, sottile, inflessa a S, increspata nei margini, contorna a sinistra l'origine dell'arteria polmonare.

Faccia inferiore (fig. 3)

È pianeggiante e pressochè orizzontale. La zona ventricolare è parimenti a figura triangolare. Il solco longitudinale posteriore è più vicino al margine acuto che al confine con la faccia polmonare, onde la faccia diaframmatica è in prevalenza pertinente al ventricolo sinistro. L'area occupata da quest'ultimo è d'altro canto più convessa di quella, meno estesa, spettante al ventricolo destro.

Pertanto il c. presenta una sorta di torsione sull'asse longitudinale, per cui il setto interventricolare, che raccorda, attraverso la compagine del c., il solco longitudinale anteriore con quello posteriore, pur essendo incurvato a concavità verso sinistra, risulta nell'insieme orientato obliquamente dall'avanti all'indietro e da sinistra verso destra (fig. 4).

La superficie diaframmatica atriale è assai esigua ed incorporabile nell'area spettante alla base del c.

La difformità fra il margine acuto ed il margine ottuso porta ad una diversa forma dei due ventricoli; quella del ventricolo destro è infatti avvicinabile ad una piramide triangolare, mentre il ventricolo sinistro è piuttosto un ovoide assai allungato.

Margine acuto

Vi si incontrano ad angolo acuto verso destra le facce ventricolari anteriore ed inferiore; sottile, è diretto nel piano orizzontale in avanti ed a sinistra. Quasi alla punta presenta un'incisura, corrispondente all'incontro del solco longitudinale anteriore col posteriore.

Margine ottuso o faccia polmonare

È dato dalla graduale transizione, a sinistra delle facce ventricolari anteriore ed inferiore; si prolunga alquanto verso l'atrio contiguo. È grosso, tondeggiante, disposto verticalmente, con leggera obliquità in basso, in avanti ed a sinistra.

Base (figg. 2, 3)

Guarda indietro ed a destra; corrisponde ai due atri; è nell'insieme convessa e si prolunga da ciascun lato nelle auricole (v. sopra). Vi sboccano i grossi tronchi venosi, recanti il sangue refluo dalla circolazione generale e dal piccolo circolo.

Una cresta smussa separa, in avanti ed in alto, la base dall'area della faccia sternocostale spettante agli atri. Indietro ed in basso la base è in diretta continuità (v. sopra) della faccia diaframmatica atriale.

Nell'atrio destro, nell'angolo superiore sinistro della

Digitized by Google

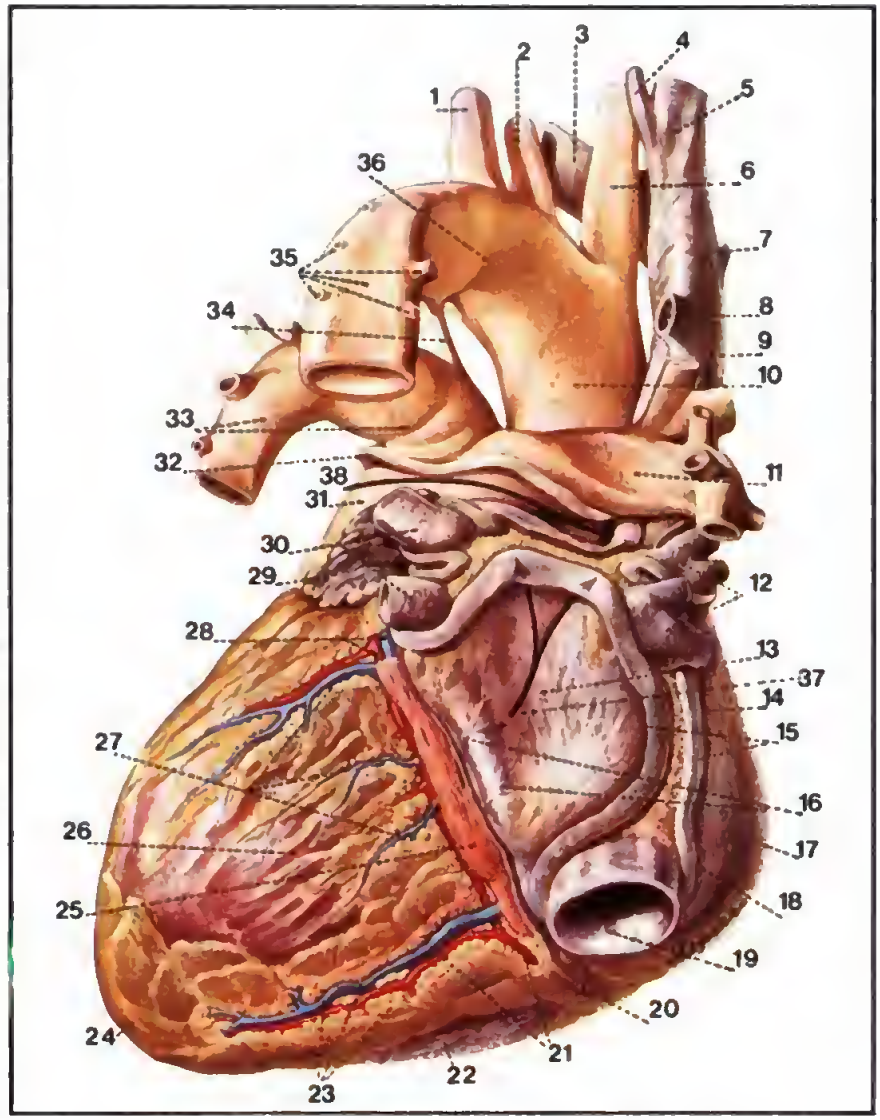


Fig. 3. C. visto dorsalmente, faccia diaframmatica e base dell'organo. 1) Arteria succlavia sinistra. 2) Arteria carotide comune sinistra. 3) Vena anonima sinistra. 4) Vena vertebrale destra. 5) Vena anonima destra. 6) Arteria anonima. 7) Vena mammaria interna. 8) Vena azygos. 9) Vena cava superiore. 10) Aorta ascendente. 11) Ramo destro dell'arteria polmonare. 12) Vene polmonari destre. 13) Atrio sinistro. 14) Seno delle vene cave. 15) Pericardio (linea di sezione). 16) Vene oblique dell'atrio sinistro. 17) Atrio destro. 18) Solco terminale. 19) Vena cava inferiore. 20) Solco coronarico. 21) Ramo dell'arteria coronaria destra nel solco longitudinale posteriore. 22) Ventricolo destro. 23) Vena cardiaca media nel solco longitudinale posteriore. 24) Apice del c. 25) Seno coronario. 26) Ventricolo sinistro. 27) Vene posteriori del ventricolo sinistro. 28) Vena magna del c. e ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra. 29) Auricola sinistra. 30) Vene polmonari sinistre. 31) Tronco dell'arteria polmonare. 32) Pericardio (linea di sezione). 33) Ramo sinistro dell'arteria polmonare. 34) Ligamento arterioso. 35) Aorta discendente, con l'origine di arterie intercostali. 36) Arco dell'aorta. 37) Punto corrispondente all'impronta esofagea (crocetta); la doppia freccia indica il seno obliquo del pericardio. 38) La freccia indica il seno trasverso del pericardio. (*Da Sobotta, modificata*).

base, e pertanto in prossimità del solco interatriale, sbocca la vena cava superiore. Pure in prossimità del solco interatriale, al confine con la superficie diaframmatica atriale, si trova l'ostio della vena cava inferiore; in basso e a sinistra di questa, la faccia diaframmatica atriale, facente corpo, come sopra detto, con la base, è attraversata dal seno coronarico, che versa nell'atrio destro il sangue refluo del circolo cardiaco.

Il *solco terminale* (fig. 3), verticalmente diretto a costeggiare sul lato destro gli sbocchi delle vene cave, separa nell'atrio destro il *seno delle vene cave*, territorio a parete liscia, dal rimanente dell'atrio stesso, che per questo ha il significato di parte fondamentale primitiva, e la cui parete prolungantesi nell'auricola ha un tipico aspetto striato. Il seno delle vene cave rappresenta la parete originariamente venosa, la quale è stata poi assimilata dall'atrio medesimo.

L'architettura muscolare dell'atrio destro (fascio terminale; v. sotto) concede una certa separazione fra l'atrio propriamente detto ed il seno delle cave, all'atto della sistole dell'atrio medesimo. La presenza del seno delle vene cave condiziona uno sviluppo prevalente della superficie dell'atrio destro nella direzione verticale (fig. 3).

Nell'atrio sinistro sboccano le 4 vene polmonari; gli orifizi corrispondenti alle due vene polmonari di destra giacciono affiancati in tutta la prossimità del solco interatriale, ed anzi il territorio dell'atrio sinistro, che vi corrisponde, sporge alquanto verso destra al disopra del solco, mascherandolo; le due vene polmonari (fig. 3) di sinistra sboccano parimenti affiancate in tutta prossimità del confine fra la superficie basilare dell'atrio e quella spettante alla faccia polmonare o sinistra del c. Il territorio dell'atrio sinistro occupato dallo sbocco delle vene polmonari, *tetto* o *vestibolo* (Keith), è come sovrapposto alla restante area atriale; analogamente a quanto si è detto per l'atrio destro, le due zone hanno un diverso valore morfologico: il tetto o vestibolo rappresenta la parete originariamente venosa, assimilata poi dalla sog-

Digitized by Google

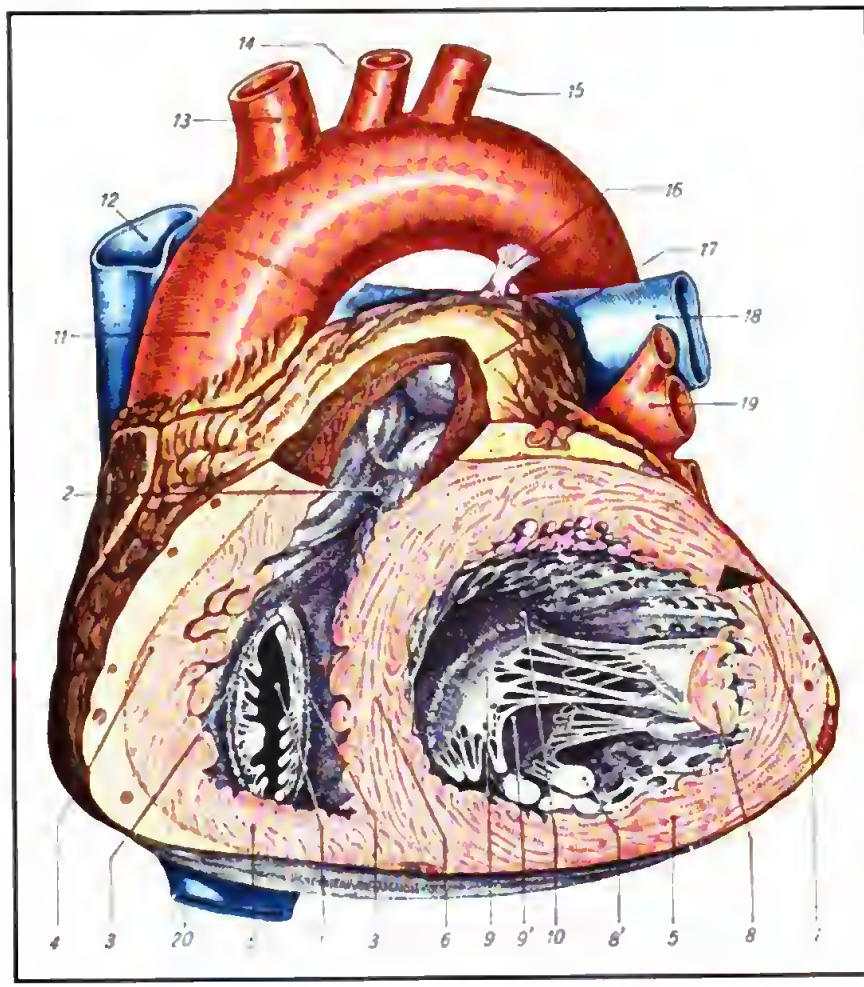


Fig. 4. Taglio trasversale dei due ventricoli. 1) Orifizio atrioventricolare destro. 2) Infundibolo. 3) Solco perivalvolare destro. 4) Parete anterolaterale del ventricolo destro. 5) Parete inferiore dei due ventricoli. 6) Parete settale. 7) Parete esterna del ventricolo sinistro. 8) 8') Muscoli papillari anteriore e posteriore del ventricolo sinistro. 9) Cuspide anteromediale della valvola mitrale. 9') Cuspide posterolaterale della valvola mitrale. 10) Solco perivalvolare sinistro. 11) Aorta. 12) Vena cava superiore. 13) Arteria anonima. 14) Arteria carotide comune sinistra. 15) Arteria succlavia sinistra. 16) Ligamento arterioso. 17) Arteria polmonare. 18) Ramo sinistro dell'arteria polmonare. 19) Vene polmonari sinistre. 20) Vena cava inferiore. Si apprezza la diversità dell'orientazione del segmento arterioso del ventricolo destro in confronto a quello del ventricolo sinistro: l'infundibolo è perpendicolare rispetto all'asse del canale aortico. Il segmento venoso di ciascun ventricolo è soggiacente al rispettivo segmento arterioso (*Da Testut*).

giacente porzione dell'atrio, che ne rappresenta pertanto il costituente fondamentale e primitivo e che si continua nell'auricola sinistra.

L'architettura muscolare dell'atrio medesimo (fascio trasversale; v. sotto) concede, d'altro canto, una certa separazione fra i due territori nel momento della sistole dell'orecchietta. La presenza del vestibolo dell'atrio, sul quale convergono le due coppie di vene polmonari, condiziona uno sviluppo prevalente della superficie dell'atrio sinistro in direzione trasversale (fig. 3).

Apice

L'apice del c. (fig. 3) è di intera spettanza del ventricolo sinistro, com'è indicato dall'incisura che, nel riunire il solco interventricolare anteriore con quello posteriore, anziché cadere a metà della punta dell'organo, intacca il margine acuto ad alcuni millimetri da essa.

Conformazione interna

L'atrio destro comunica ampiamente col ventricolo destro e parimenti l'atrio sinistro comunica con il ventricolo sinistro; nelle due prime cavità (c. destro) è accolto sangue venoso, nelle altre due (c. sinistro) sangue arterioso.

Nella vita embrionale e fetale esiste comunicazione fra il c. destro e il c. sinistro, ma essa va riducendosi e, infine, si perde poco dopo la nascita, sicché le cavità di destra divengono indipendenti da quelle di sinistra.

Cuore destro

1. *Atrio.* – Vi arriva, per mezzo di alcune grosse vene, il sangue refluo dalla circolazione generale; dall'atrio stesso il flusso scende nel sottostante ventricolo, dal quale prende la via del circolo polmonare.

La sua cavità a forma irregolarmente globosa, alquanto più sviluppata verticalmente, misura ca. 150 ml. Al solco terminale corrisponde internamente la *cresta terminale* che, pertanto, come il solco, corre sulla faccia basilare e sulla stretta striscia diaframmatica della parete atriale; la cresta ripete internamente la delimitazione fra il *seno delle vene cave*, zona posteromediale della cavità, e il territorio primitivo della medesima, a sede anterolaterale, prolungantesi nella cavità auricolare. Il seno delle cave è a superficie liscia; nell'intervallo fra gli sbocchi delle vene cave, in tutta prossimità del setto si trova un rilievo trasversale, il *tubercolo intervenoso* (*del Lower*). Numerose trabecole carnee, *muscoli pettinati*, si originano dalla cresta muscolare e si dirigono in avanti e in basso; nell'auricola si anastomizzano riccamente a rete.

La parete anteriore dell'atrio è interamente occupata dall'ostio atrioventricolare destro, munito della valvola

Digitized by Google

tricuspide, la quale trova posto nella cavità del ventricolo destro (figg. 5 e 9).

La sede dello sbocco di ciascuna vena cava è stata indicata sopra nella descrizione della superficie esterna.

L'orifizio della vena cava superiore, circolare, misura ca. 20 mm di diametro ed è privo di valvole. Quello della vena cava inferiore, pure circolare, misura, nel diametro, ca. 31 mm; il suo asse guarda in alto, in avanti ed a sinistra. Presenta la *valvola di Eustachio*, lembo semilunare disposto sul contorno inferiore dello sbocco, suscettibile di notevoli variazioni individuali, comunque sempre insufficiente. La valvola della vena cava inferiore, priva di importanza funzionale dopo la nascita, ha invece, nella vita fetale, l'ufficio di guidare il flusso sanguigno proveniente dalla stessa vena verso il forame ovale (v. sotto) e l'atrio sinistro. Essa, alla sua estremità destra, si continua con il tratto più declive della cresta terminale.

Presso l'orifizio della vena cava inferiore, nell'angolo fra la parete diaframmatica e quella settale dell'atrio, si trova lo sbocco del seno coronarico, mediante il quale (prescindendo dalle venuzze minime e dalle vene anteriori) tutto il sangue refluo dalla circolazione cardiaca giunge all'atrio destro. L'orifizio del seno, che ha ca. 10 mm di diametro, è provvisto di un lembo valvolare, *valvola del Tebesio*, falciforme, la cui concavità è rivolta in alto e a sinistra.

Nella parete settale o sinistra dell'atrio (figg. 5 e 24), la quale guarda in avanti ed a destra, si riscontra in seno al territorio muscolare un'area ovalare fibrosa alquanto depressa, la *fossa ovale*; l'asse maggiore della fossa è pressoché verticale. Un cercine muscolare assai robusto, *lembo della fossa ovale* (o cercine del Vieussens), circonda in alto ed in avanti il limite dell'area membranosa, per continuarsi in basso, indietro e verso destra, con l'estremo mediale del lembo valvolare della vena cava inferiore; questo rapporto è pienamente indicativo per la funzione esplicata nella vita fetale dalla valvola di Eustachio, allorché un ampio foro occupa la regione, che sarà contrassegnata dopo la nascita dalla fossa ovale.

Fra il lembo ed il limite anteriore della fossa si riscontra in ca. 1/3 dei soggetti un canalino obliquo da destra a sinistra e dall'indietro all'avanti, che si apre nell'atrio sinistro e pertanto concede una virtuale comunicazione fra i due atri; è privo, peraltro, di importanza fisiologica (v. sotto). Più sovente un solco profondo separa l'estremità anteriore della parte membranacea del setto interatriale dal cercine della fossa (fig. 5).

2. *Ventricolo.* – La forma della cavità, come già quella esterna, è ravvicinabile ad una piramide triangolare: due facce, peraltro, risultano notevolmente concave, l'anteriore e la posteriore, continuantisi fra loro con un angolo smusso (esternamente vi corrisponde il margine acuto); la terza faccia, costituita dal setto interventricolare, è, invece, assai convessa e trapassa, in avanti ed indietro, mediante angoli molto acuti, nelle prime due facce; pertanto, in sezione trasversa, il ventricolo appare di forma semilunare.

Alla base della piramide sta l'ostio venoso, munito di un apparato valvolare, la valvola tricuspide (figg. 5, 6, 9), che fa comunicare largamente l'atrio destro col corrispondente ventricolo. All'incontro della faccia settale con la faccia anteriore, nella zona più alta, risiede l'ostio arterioso, mediante il quale il sangue, che l'atrio aveva immesso attraverso l'ostio venoso nel ventricolo, prende la via dell'arteria polmonare (figg. 5 e 7).

La capacità media del ventricolo è di ca. 200 ml.

Il piano nel quale è situato l'ostio venoso è quasi verticale ed obliquamente disposto, sì che il suo asse procede in avanti, a sinistra, ed un po' in basso.

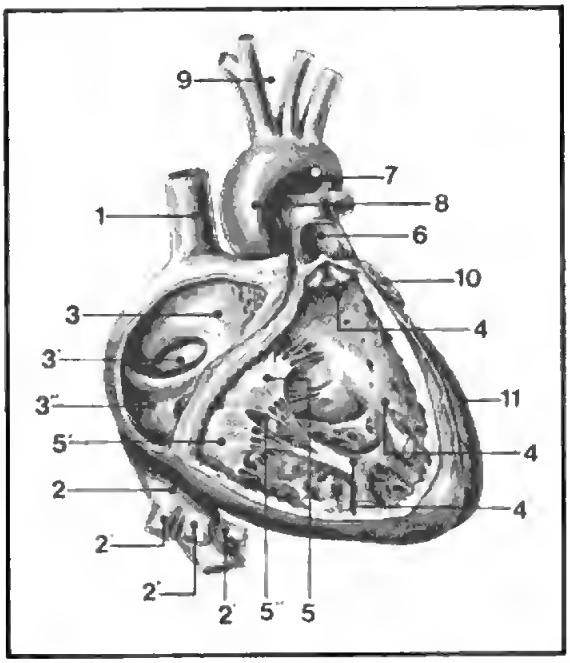


Fig. 5. Interno dell'atrio e del ventricolo destri, reso evidente con l'asportazione della parte maggiore delle loro pareti destra ed anteriore. 1) Vena cava superiore. 2) Vena cava inferiore. 2') Vene epatiche. 3) Setto interatriale. 3') Fossa ovale e, al disotto, la valvola della vena cava inferiore (di Eustachio). 3'') Orifizio del seno coronario colla sua valvola. 4) Cavità del ventricolo destro. 4') Muscolo papillare anteriore. 5) 5') 5'') Cuspidi anteriore, posteriore e mediale della valvola tricuspide. 6) Arteria polmonare: nella sua parte anteriore venne praticata un'apertura subito al disopra dell'origine dell'arteria dall'ostio arterioso del ventricolo, ove si vedono le tre valvole semilunari. 7) Arco dell'aorta presso al ligamento arterioso. 8) Aorta ascendente, ricoperta al suo inizio dall'auricola destra e dall'arteria polmonare. 9) Spazio fra l'arteria anonima e la carotide comune sinistra. 10) Auricola sinistra. 11) Ventricolo sinistro. (*Da Allen e Thompson, ridisegnata*).

Un anello fibroso ovalare, il cui contorno misura ca. 120 mm, delimita l'ostio medesimo e dà attacco all'apparato valvolare risultante di un imbuto membranoso, che, restringendosi alquanto, procede nella cavità ventricolare (fig. 19). La parete dell'imbuto è continua in tutta prossimità dell'impianto; ulteriormente è scissa in *3 cuspidi*, di forma triangolare o trapezoidale, delimitabili solo con qualche approssimazione. Vengono denominate rispettivamente: anteriore, posteriore od inferiore, e mediale. Due piccole cuspidi accessorie possono trovarsi a fiancheggiare la cuspide posteriore. Sia il margine libero delle cuspidi che la loro superficie parietale (contrapposta a quella assiale, rivolta verso l'asse del ventricolo), danno inserzione a tendinetti (corde tendinee), che si uniscono fra loro ad arcate multiple; alcuni di essi risalgono fino all'anello valvolare. A questi tendinetti fanno capo i muscoli papillari, i quali si originano per più radici dalla parete cardiaca; d'altro canto il corpo di ciascun muscolo si risolve in trabecole cilindro-coniche secondarie, ognuna delle quali si continua con uno o più tendinetti valvolari (fig. 9). In generale si riconoscono, prescindendo dalle varietà individuali, *3 muscoli papillari*: l'anteriore, il posteriore ed il mediale. Il primo, il più robusto, nasce con più radici dall'apice del ventricolo e dalla parete sternocostale (zona media), il posteriore

Digitized by Google

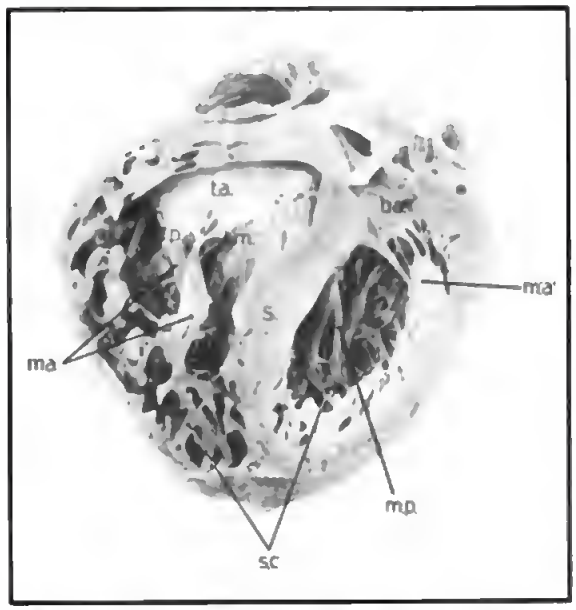
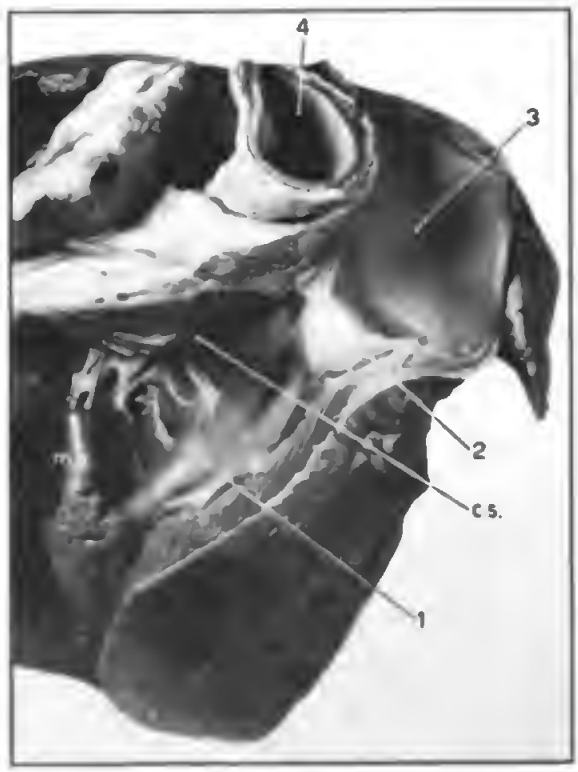


Fig. 6. Le cavità ventricolari destra e sinistra ampiamente aperte dall'avanti. t.a.) Lembo anteriore. t.p.) Lembo posteriore. t.m.) Lembo mediale della valvola tricuspide. m.a.) Muscolo papillare anteriore della tricuspide. b.a.) Lembo anteriore della valvola bicuspide o mitrale. m'.a'.) Muscolo papillare anteriore. m.p.) Muscolo papillare posteriore della mitrale. s.c.) Sistema cavernoso dei ventricoli con trabecole di vario ordine. S) Setto interventricolare, convesso verso destra; si noti la sua obliquità che lo porta ad accostarsi, in avanti al margine ottuso, in dietro al margine acuto. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).



sorge dalla faccia diaframmatica presso il setto, il mediale nasce dal setto. Muscoletti minutissimi soprannumerari, o anche brevi tendinetti nati dal setto, raggiungono direttamente la contigua cuspide mediale. Ciascun muscolo papillare non si distribuisce unicamente alla cuspide omonima; e precisamente il muscolo anteriore manda corde tendinee anche alla metà laterale della cuspide posteriore, il muscolo posteriore fornisce anche larga parte della cuspide mediale, il muscolo mediale è di pertinenza prevalente della cuspide anteriore (zona mediale). Il territorio della punta del ventricolo (là dove, cioè, sono impiantate in prevalenza le radici del muscolo anteriore: *gran muscolo papillare*) e le zone adiacenti (soprattutto delle facce sternocostale e diaframmatica) sono caratterizzati da una spiccata anfrattuosità, derivandone un aspetto cavernoso; infatti numerose trabecole muscolari (trabecole di 3° ordine) fanno salienza come fossero scolpite sulla superficie cavitaria; altre, inserite su due punti della parete, si estrinsecano per un tratto più o meno considerevole in seno alla cavità ventricolare (trabecole di 2° ordine); il sistema di trabecole è completato dagli stessi muscoli papillari (trabecole di 1° ordine), i quali, mediante i loro tendinetti, raggiungono l'apparato valvolare.

Da quella regione del ventricolo, che, facendo seguito all'ostio tricuspidale, giunge fino all'apice del ventricolo, si accede ad un'altra zona, la quale, posta all'innanzi e medialmente alla prima, si presenta in forma di cono tronco ad apice superiore (cono arterioso) ed adduce all'ostio dell'arteria polmonare. L'accesso dalla regione venosa al cono arterioso è costituito da uno spazio ovoidale ad apice inferiore (figg. 5 e 7); esso è limitato: infuori dal muscolo papillare anteriore e dal margine settale della cuspide anteriore; in alto, da una rugosità carnosa, la *cresta sopraventricolare*, scolpita nella porzione più alta della faccia sternocostale; medialmente da un rilievo del setto interventricolare, nel quale la cresta suddetta si continua; in basso da una trabecola di 2° ordine, *trabecola setto-marginale*, o *ligamento moderatore* (o *di Leonardo*), che, dal rilievo settale qui menzionato, raggiunge la base del muscolo papillare anteriore. Mentre la regione venosa del ventricolo è caratterizzata dall'aspetto cavernoso della superficie, quella arteriosa è tipicamente liscia.

L'ostio arterioso, circolare, il cui contorno misura ca. 71 mm, ha l'asse diretto verso l'alto e a sinistra; la sede è ventrale, mediale e alquanto craniale rispetto a quella dell'ostio venoso destro. Possiede un apparato valvolare, costituito da 3 veli membranosi semilunari (1 anteriore e 2 posteriori), foggiati a nido di rondine; la cavità di ciascun nido prospetta verso una corrispondente cavità (estroflessione emisferica della parete arteriosa): *seno del Valsalva*. Il margine aderente del velo è semicircolare a concavità rivolta verso l'alto, onde la linea che segna l'inserzione complessiva dell'apparato valvolare decorre

Fig. 7. È ampiamente aperto dall'avanti il ventricolo destro nel territorio del cono arterioso. 1) Setto interventricolare dal quale si estrinseca in basso e a destra la trabecola setto-marginale (L.) (ligamento di Leonardo). m.a.) Grande muscolo papillare, continuantesi in alto con i tendinetti di inserzione sulla cuspide anteriore della tricuspide. c.s.) Estremità prossima al setto della cresta sopraventricolare. 2) Cuspide semilunare sinistra dell'apparato valvolare dell'arteria polmonare. 3) Parete dell'arteria polmonare. 4) Aorta ascendente. Lo spazio ovoidale compreso fra (1), (L.), (m.a.), il margine sinistro della cuspide anteriore e (c.s.), segna l'adito dalla regione venosa del ventricolo destro al territorio arterioso o cono polmonare. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

Digitized by Google

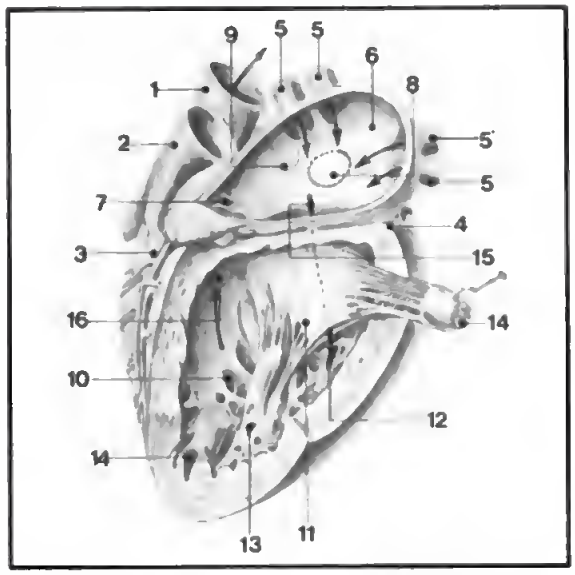
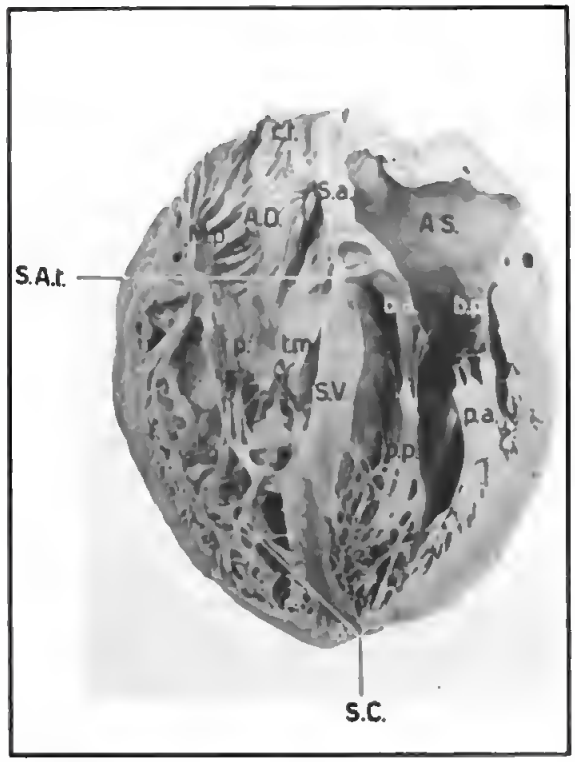


Fig. 8. Atrio e ventricolo sinistri, aperti dal lato esterno. 1) Aorta. 2) Arteria polmonare. 3) Vasi coronari anteriori. 4) Vasi coronari posteriori. 5) Vene polmonari destre. 5') Vene polmonari sinistre. 6) Cavità dell'atrio sinistro, con: 7) auricola sinistra; 8) zona corrispondente alla fossa ovale; 9) ripiegatura semilunare. 10) Cavità del ventricolo sinistro. 11) Cuspide anteromediale. 12) Cuspide posterolaterale. 13) Pilastro posteriore. 14) Pilastro anteriore, sezionato e stirato in alto e all'indietro. 14') Parte inferiore o base di questo pilastro. 15) Freccia che attraversa l'orifizio atrioventricolare. 16) Freccia che si dirige verso l'orifizio aortico e che occupa la parte del ventricolo detta camera aortica. (*Da Testut, ridisegnata*).



a triplice festone; delle due facce di ciascun velo, l'una, concava, guarda verso il lume arterioso, l'altra, convessa, è rivolta verso il ventricolo. Il margine libero di ciascun velo presenta nel punto di mezzo un ingrossamento nodulare (*nodulo del Morgagni*); a ciascun lato di esso il velo si assottiglia in un lembetto semilunare: la *lunula*.

Lo spessore della parete del ventricolo destro è, in media, pari a 5 mm.

Cuore sinistro

1. *Atrio.* – Giunge all'atrio sinistro il sangue arterioso refluo dai polmoni; dall'atrio esso scende nel ventricolo sinistro, che, con la sua sistole, lo spingerà nell'aorta e pertanto nel sistema della circolazione generale. La sua cavità a maggior asse trasversale ha una capacità media di ca. 115 ml e pertanto sensibilmente minore di quella dell'atrio destro. Gli orifizi delle vene polmonari, posti nel territorio del vestibolo (v. sopra), sono ovalari, col maggior diametro intorno ai 15 mm; non posseggono valvole. Il vestibolo dell'atrio rappresenta, ripetiamo, l'originario tronco comune delle vene polmonari, col quale, primitivamente nello sviluppo, esse sboccavano nell'atrio; tronco, che, assieme alle radici dei suoi rami di 1° ordine, è stato più tardi assimilato dall'atrio. La mancata assimilazione da parte dell'atrio della primitiva vena polmonare, oppure la mancata assimilazione di uno od ambedue i suoi rami, portano alle possibili variazioni nel numero degli orifizi venosi, inerenti alla presenza di un'unica vena, di due od anche di tre vene polmonari. Quando unilaterale, la variazione è più spesso a destra.

In avanti e lateralmente, dalla cavità atriale si accede a quella dell'auricola corrispondente. Mentre la superficie atriale è, in generale, perfettamente liscia, quella auricolare è caratterizzata da trabecole carnee anastomizzate a rete.

La parete settale, cioè mediale, dell'atrio (fig. 8) è rivolta a sinistra ed indietro; essendo comune con quella dell'atrio destro, presenta anch'essa una zona membranosa, che evidentemente corrisponde al territorio occupato nell'atrio destro dalla fossa ovale; detta zona possiede al suo limite anteriore una sottile laminetta semilunare, *valvola del forame ovale*, che corrisponde allo sbocco del canalino obliquo adducente dall'atrio destro a quello sinistro, oppure è situata a livello del solco posto fra l'estremo anteriore della fossa ovale ed il lembo del Vieussens. La valvola del forame ovale ha spiccata importanza nello sviluppo del setto, avendo concorso all'occlusione del forame ovale.

La parete anteriore dell'atrio sinistro è puramente virtuale, perchè occupata interamente dall'ostio venoso sinistro, dal quale si protende verso il ventricolo l'apparato della valvola bicuspide.

2. *Ventricolo.* – La cavità è a forma conica ad apice volto in avanti, a sinistra e in basso. Il cono ventricolare è alquanto compresso in senso lateromediale, onde vi si

Fig. 9. Risultano ampiamente aperte le cavità ventricolari ed atriali del c., mediante una demolizione assai estesa della parete anteriore dell'organo. b.a.) Cuspide anteromediale. b.p.) Cuspide posterolaterale della valvola mitrale. p.a.) Muscolo papillare anteriore. p.p.) Muscolo papillare posteriore del ventricolo sinistro. S.V.) Setto interventricolare. A.S.) Atrio sinistro. A.D.) Atrio destro. S.a.) Setto interatriale. M.p.) Muscoli pettinati dell'atrio destro. c.t.) Cresta terminale. t.p.) Cuspide posteriore. t.m.) Cuspide mediale della valvola tricuspide. S.C.) Trabecolatura del sistema cavernoso della zona puntale. S.A.t.) Cade a livello del setto atrioventricolare, cioè della zona membranacea fra il ventricolo sinistro e l'atrio destro. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

Digitized by Google

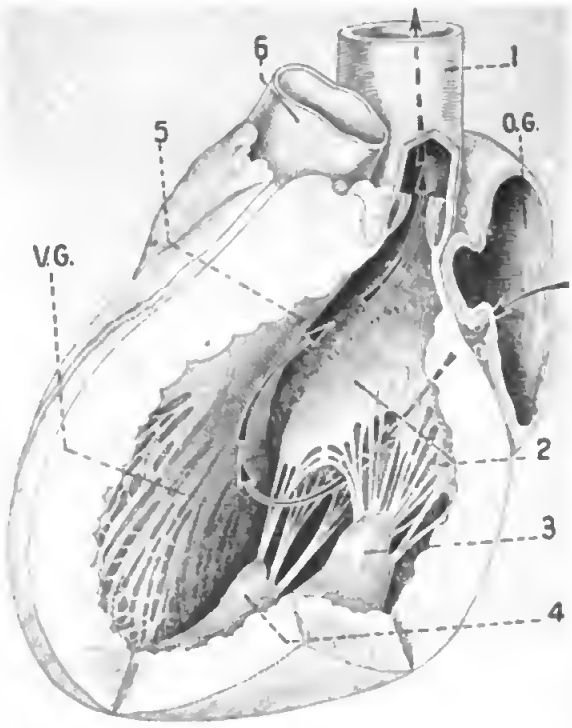


Fig. 10. Cavità del c. sinistro. O.G.) Atrio sinistro. V.G.) Ventricolo sinistro. 1) Aorta. 2) Cuspide anteromediale della valvola mitrale. 3) Muscolo papillare anteriore. 4) Muscolo papillare posteriore. 5) Rilievo determinato dal setto in corrispondenza della zona superiore del canale aortico. 6) Arteria polmonare. Le frecce indicano la direzione della corrente sanguigna che passa dalla regione atrioventricolare, o venosa, per inoltrarsi nella regione arteriosa. Le due regioni costituiscono una specie di U a branche aperte verso l'alto. (*Da Testut*).

possono essenzialmente riconoscere 2 facce, l'una corrispondente al setto, l'altra maggiormente estesa, comprendente la faccia sternocostale, quella polmonare, ed infine quella diaframmatica; ambedue le superfici sono concave, onde la sezione trasversa del ventricolo sinistro presenta forma circolare, anziché quella semilunare dell'adiacente ventricolo destro (fig. 4).

Alla base del cono è situato l'ostio venoso, che, munito della valvola bicuspide o mitrale, fa comunicare largamente l'atrio sinistro col ventricolo omonimo (figg. 4, 8, 9, 10). Nel settore anteromediale della base risiede l'ostio arterioso, che permette al sangue, immesso dall'atrio nel ventricolo attraverso l'ostio venoso, di prender la via dell'arteria aorta (figg. 8 e 10). La capacità media del ventricolo sinistro è di ca. 180 ml, perciò alquanto inferiore a quella del ventricolo destro.

Il piano nel quale giace l'ostio venoso sinistro è comune a quello dell'ostio venoso destro; l'asse dell'ostio sinistro è, pertanto, parimenti obliquo in avanti, a sinistra ed in basso.

Un anello fibroso circolare, il cui contorno misura ca. 102 mm, delimita l'ostio venoso e dà attacco ad un apparato valvolare, simile nelle generalità a quello dell'ostio venoso destro, ma risultante di due soli lembi, o cuspidi (ne deriva la forma di mitra episcopale rovesciata, onde il nome di valvola mitrale; figg. 8 e 10). La forma delle cuspidi è quadrangolare. Per la posizione si distinguono in anteromediale o aortica ed in posterolaterale; la prima è integrante della parete del canale aortico (v. sotto), la seconda è, invece, contigua strettamente alla parete cardiaca al confine fra la faccia polmonare e quella diaframmatica. Due piccole cuspidi accessorie possono risiedere nell'intervallo fra le principali.

Il margine libero di ciascuna cuspide è raggiunto da tendinetti, i quali vi si inseriscono con arcate anastomotiche fra tendinetti contigui (figg. 8 e 10) nel modo già visto per i margini dei lembi della valvola tricuspide. La superficie assiale di ambedue le cuspidi è perfettamente liscia, come quella dei lembi tricuspidali; a differenza dei lembi tricuspidali, la cuspide aortica ha, invece, una superficie parietale quasi del tutto liscia; la superficie parietale della cuspide posterolaterale è riccamente arabescata da corde tendinee, risalenti fino all'ostio, e cioè fino all'anello fibroso.

I tendinetti sono posti sulla continuazione dei muscoli papillari, i quali, in numero di 2, si originano dalla zona prossima alla punta della faccia sinistra. I due muscoli si trovano l'uno dirimpetto all'altro (figg. 6, 8, 10) e mentre il muscolo anterolaterale corrisponde, col suo corpo carnoso, all'intervallo fra i margini anteriori delle due cuspidi affiancate, l'altro, muscolo posteromediale, si trova nell'intervallo fra i margini posteriori delle cuspidi medesime.

Ciascun muscolo, nato con più radici, si risolve a breve distanza dal suo apice in vari coni secondari, ognuno dei quali si continua in un gruppo di tendinetti; il complesso dei tendinetti spettante al muscolo papillare anteriore, e così pure quello di pertinenza del muscolo papillare posteriore, si bipartiscono per raggiungere, con un numero di corde pressoché uguale, il margine sia dell'una che dell'altra cuspide, nonchè, come si è detto, la faccia parietale della cuspide posterolaterale e il segmento corrispondente dell'anello fibroso (figg. 8 e 9).

Nel territorio della punta, nella regione inerente all'origine dei muscoli papillari e, in minor grado, nella superficie diaframmatica, in quella polmonare e nella sternocostale, la parete interna del c. è, come nel ventricolo destro, assai irregolare per la presenza di trabecole carnee di 3° e di 2° ordine; nel complesso, peraltro, l'aspetto cavernoso è raggiunto nel ventricolo sinistro in grado meno cospicuo che nel ventricolo destro.

Dalla regione del ventricolo, che, facendo seguito all'ostio bicuspidale, giunge fino all'apice del ventricolo, si accede ad un'altra zona, posta medialmente e sul davanti della prima, che adduce all'ostio dell'arteria aorta (figg. 9 e 10). Questa zona, detta pertanto *canale aortico*, risulta delimitata dal concorso della parete settale, fortemente concava a sinistra ed indietro, e della superficie parietale della cuspide anteromediale o aortica; vi partecipa anche una stretta striscia della faccia sternocostale e cioè la zona di essa più prossima all'impianto anteriore del setto. La speciale posizione della cuspide aortica, prospiciente, con la sua faccia assiale, verso la regione venosa del ventricolo, e delimitante, d'altro canto, con la sua faccia settale il territorio posterolaterale del canale aortico, deriva dal fatto che l'impianto della cuspide medesima ha luogo in quel segmento (anteromediale) dell'anello dell'ostio venoso, nel quale esso è raddoppiato da un tratto (posterolaterale) dell'anello fibroso dell'ostio arterioso sinistro (figg. 19 e 20): il lembo aortico della valvola mitrale, quando l'ostio venoso è aperto, viene pertanto a trovarsi come un diaframma intercedente fra la regione venosa e quella arteriosa del ventricolo sinistro.

L'asse dell'ostio arterioso aortico è diretto in alto, verso destra ed un po' indietro. Esso è più fortemente

Digitized by Google

obliquo, in senso mediolaterale, dell'asse dell'ostio venoso, onde i due assi si incontrano ad angolo acuto nell'interno del ventricolo. Il piano dell'ostio arterioso sinistro, che guarda in alto, indietro ed a destra, è, d'altro canto, nettamente obliquo rispetto a quello dell'ostio arterioso destro, che guarda pure indietro ed in alto, ma verso sinistra (figg. 19 e 20).

L'ostio, circolare, misura in media 70 mm. L'apparecchio valvolare vi consta, come nell'ostio destro, di 3 lembi semilunari, denominati cuspidi semilunari aortiche; hanno caratteri generali identici a quelli delle cuspidi polmonari, delle quali sono alquanto più robuste. In ciascuna di esse, nel punto di mezzo del margine libero, si riscontra parimenti un *nodulo (dell'Aranzio)* ed a lato del nodulo le *lunule*.

La parete aortica è alquanto estroflessa di fronte alla concavità a nido di rondine di ogni cuspide; si hanno pertanto 3 seni semilunari aortici (fig. 20).

La posizione delle tre cuspidi è specularmente simmetrica dal lato dorsale rispetto a quella delle tre cuspidi polmonari (figg. 19 e 20): cioè vi si riconoscono 2 cuspidi anteriori (una destra ed una sinistra) ed 1 posteriore. La storia dello sviluppo ci informa esaurientemente nei riguardi della contrapposizione dei tre lembi aortici a quelli polmonari; infatti il vaso primitivo, *bulbo arterioso*, dal quale derivano la radice dell'aorta e quella dell'arteria polmonare, possiede 4 abbozzi di cuspidi: anteriore, posteriore, destra e sinistra; la sepimentazione del bulbo per mezzo di un setto frontale suddivide ciascuna delle due cuspidi, destra e sinistra, in una metà anteriore ed in una posteriore; in definitiva la radice di ciascuna arteria, la cui individualizzazione deriva appunto dalla sepimentazione frontale del bulbo, verrà a possedere un apparato valvolare, nel quale una coppia di cuspidi destra e sinistra sarà contigua alla coppia equivalente dell'altra arteria, mentre la cuspide anteriore dell'arteria polmonare risulterà contrapposta alla cuspide posteriore dell'arteria aorta.

Meccanismo delle valvole cardiache

Il meccanismo funzionale delle valvole atrioventricolari (fig. 11) consiste evidentemente nell'addossarsi reciproco delle facce assiali delle cuspidi, onde il sangue, sotto la pressione impartita dalla sistole ventricolare, non possa refluire nell'atrio, ma sia costretto a percorrere il segmento arterioso del ventricolo per prendere la via dell'ostio aortico o polmonare; la levigatezza della superficie delle facce assiali è pertanto necessaria affinché si realizzi la perfetta adesione delle cuspidi nel momento in cui vengono a combaciare. D'altro canto, una condizione favorevole per la progressione del flusso sanguigno è verisimilmente l'uniformità di superficie nella regione sulla quale più intenso si esercita l'urto sistolico della massa sanguigna, e cioè sulla parete del canale arterioso; vediamo pertanto come la superficie settale di ciascun ventricolo sia tipicamente liscia, a differenza dell'aspetto cavernoso della punta e della regione limitrofa; lo è parimenti la faccia parietale della cuspide anteromediale mitralica, mentre assai arabescata risulta la faccia parietale dell'altra cuspide, ben diversamente situata nei riguardi della direzione del flusso sanguigno.

D'altro canto, la presenza dei muscoli papillari e delle rispettive corde tendinee ha evidentemente il compito di impedire che, sotto la pressione sistolica, l'imbuto valvolare venga rovesciato verso l'atrio; il freno per le cuspidi, rappresentato dall'apparato muscolo-tendineo, non è, beninteso, statico, ma costantemente adeguato all'ampiezza del ventricolo, in grazia del proporzionato

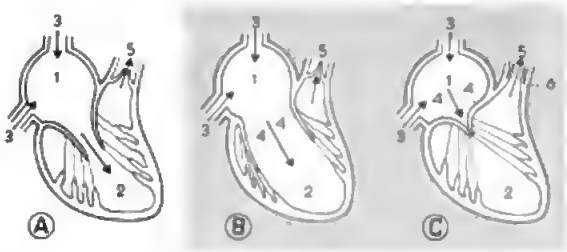


Fig. 11. Valvola dell'ostio venoso o atrioventricolare e valvole semilunari vedute su di una sezione frontale del c. destro. *A*) Valvole nella posizione intermedia. *B*) Durante la sistole atriale. *C*) Durante la sistole ventricolare. 1) Atrio destro. 2) Ventricolo destro. 3) Vene cave. 4) Cuspidi della valvola atrioventricolare. 5) Arteria polmonare. 6) Valvole semilunari. (*Do Testut, modificato*).

raccorciamento dei ventri muscolari producentesi nel momento sistolico.

Il meccanismo funzionale delle valvole semilunari si esercita allorché, iniziatasi la diastole del ventricolo, il sangue tende a refluire verso di esso; allora si dilatano i seni del Valsalva ed i lembi semilunari si pongono perpendicolarmente all'asse del vaso; il combaciamento delle lunule ed il mutuo addossarsi dei noduli realizzano la perfetta chiusura dell'ostio arterioso.

La chiusura delle valvole cardiache atrioventricolari e di quelle poste agli osti arteriosi è determinata, secondo Ceradini, da vortici centripeti, che si continuano per qualche istante dopo la chiusura delle valvole stesse e che, fin dal loro iniziarsi durante il deflusso del sangue dagli atri ai ventricoli, e poi dai ventricoli alle arterie, spingono i lembi valvolari a riunirsi e tendono a chiudere l'orifizio rispettivo.

Spessore delle pareti cardiache

1. *Atri.* – Le pareti degli atri sono nell'insieme molto sottili, assai più di quelle dei ventricoli, in alcuni punti quasi

Fig. 12. Taglio trasversale del territorio ventricolare a breve distanza dall'apice. Si apprezza il cospicuo divario fra lo spessore della parete del ventricolo sinistro (VS) e quello della parete del ventricolo destro (VD). S) Setto interventricolare. Il c. fu fissato in sistole. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

Digitized by Google

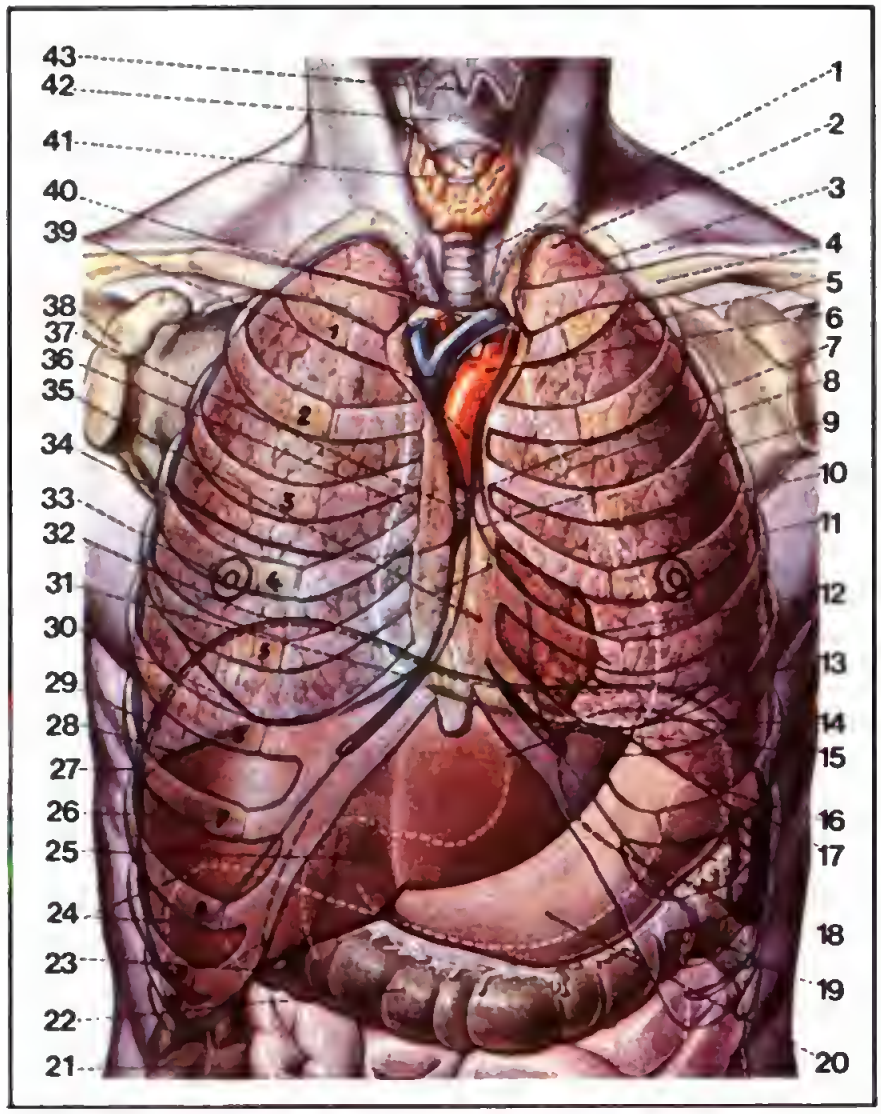


Fig. 13. Visceri toracici e territorio addominale sopraombelicale; *tratteggio bianco*: contorno dell'area pericardico-cardiaca e della radice dei grossi vasi; nell'addome, *con tratteggio bianco*, sono pure indicati il contorno gastro-duodenale e il profilo superiore del colon trasverso, nonché i limiti della flessura destra e sinistra e del colon discendente. 1) Trachea. 2) Apice del polmone. 3) Pleura. 4) Clavicola. 5) Polmone sinistro. 6) Arco dell'aorta. 7) Arteria polmonare. 8) Limite tra arteria polmonare e atrio sinistro. 9) Limite ventrale della pleura. 10) Limite tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. 11) Margine ottuso del ventricolo sinistro. 12) Fessura interlobare e margine anteriore del polmone sinistro. 13) Cupola del diaframma, sotto la quale è tratteggiato il contorno dello stomaco. 14) Apice del c. 15) Cardias. 16) Flessura sinistra del colon. 17) Angolo frenico-costale sinistro. 18) Milza e contorno della sua proiezione. 19) Limite del seno frenico-costale. 20) Stomaco. 21) Colon ascendente. 22) Colon trasverso. 23) Fondo della cistifellea. 24) Flessura destra del colon. 25) Piloro. 26) Fegato. 27) Angolo frenico-costale destro. 28) Margine inferiore del polmone. 29) Contorno epatico. 30) Fessura interlobare del polmone destro. 31) Superficie diaframmatica del c. 32) Cupola diaframmatica. 33) Capezzolo mammario. 34) Fessura interlobare accessoria del polmone destro. 35) Pericardio nell'intervallo libero dalla pleura. 36) Punto di sbocco della vena cava superiore nell'atrio destro. 37) Auricola destra. 38) Processo coracoideo della scapola. 39) Aorta e vena cava superiore. 40) Incisura giugulare dello sterno. 41) Ghiandola tiroide. 42) Cartilagini tiroidea e cricoidea. 43) Prominenza laringea. (*Da Pernkopf, modificato*).

trasparenti; lo spessore della parete dell'atrio sinistro prevale su quello dell'atrio destro. Nel setto interatriale, parete in comune dei due atri, la porzione muscolare circonda quella membranosa, corrispondente alla fossa ovale; lo spessore medio del setto è di 2,5 mm, ma esso nella fossa ovale, in specie al centro, è molto più esiguo. Durante lo sviluppo un ampio *forame ovale* mette in comunicazione i due atri; nell'ultimo tempo della vita fetale esso si va restringendo e dopo la nascita si oblitera.

2. *Ventricoli*. – Lo spessore della parete del ventricolo sinistro è circa triplo rispetto a quello del ventricolo destro (fig. 12), misurando il primo, in media, 15 mm, il secondo 5 mm; ciò è evidentemente in rapporto all'ampiezza notevolmente diversa del letto vascolare, nel quale il flusso sanguigno viene avviato dalla propulsione sistolica di ciascun ventricolo. Lo spessore del ventricolo destro digrada alquanto dalla base verso la punta; quello del ventricolo sinistro è più alto a breve distanza dal solco coronarico, diminuisce un po' verso di questo e maggiormente verso la punta.

3. *Setto interventricolare*. – Il setto, che è dovuto alla compartecipazione delle pareti affiancate dei due ventricoli (in proporzioni pari a quelle del rispettivo suindicato spessore), è, invece, più robusto all'apice del c. e si assottiglia progressivamente verso la base dei ventricoli. Il setto interventricolare è di natura muscolare, salvo una piccola area ellittica, in sede posterosuperiore, la quale è di costituzione fibrosa e risulta sottile e biancastra; ha nome di *parte membranacea* del setto interventricolare. Questa area corrisponde alla parte più alta della parete settale del canale aortico, nell'intervallo fra il margine d'impianto della cuspide destra e quello della cuspide posteriore; orbene a questo livello il ventricolo sinistro risale alquanto più in alto del ventricolo destro, onde la cavità del primo, attraverso il setto membranaceo, prospetta, sia verso il ventricolo destro, sia, ed in proporzione maggiore, verso l'atrio destro (figg. 9 e 24); la regione membranacea posta fra l'atrio destro ed il ventricolo sinistro fu denominata da Hochstetter *setto atrioventricolare*.

Al confine fra la parte muscolare e quella membranacea

Digitized by Google

del setto interventricolare trovano posto il braccio comune del fascio di His, nel tratto terminale del suo decorso, ed il braccio destro e quello sinistro del medesimo fascio nel loro tratto iniziale (v. sotto *struttura*: *apparecchio di conduzione*).

Capacità delle cavità cardiache

L'insieme dei dati riguardanti la capacità degli atri e quella dei ventricoli, l'ampiezza degli osti venosi ed arteriosi, maggiore, rispettivamente, per la tricuspide e l'arteria polmonare, in confronto alla bicuspide e all'arteria aorta, farebbe concludere che nelle cavità del c. destro viene accolta una quantità di sangue alquanto superiore a quella del c. sinistro. In verità la gettata sistolica destra, cioè la quantità di sangue immessa dal ventricolo nell'arteria corrispondente, è uguale a quella sinistra e cioè pari, secondo Koch, a 70-80 ml.

È dato pertanto arguire che la maggiore ampiezza del c. destro possa prestarsi a funzione di deposito di sangue nel caso di variazioni di pressione del piccolo circolo; particolarmente efficiente a questo proposito potrebbe risultare l'atrio destro, che, oltre ad essere più ampio dell'atrio sinistro, è anche dotato nella propria auricola di uno spazio supplementare più esteso. Sta il fatto che la muscolatura è nell'atrio destro più robusta che nell'atrio sinistro, onde è consentito a questa regione del c. di esercitare uno sforzo contrattile proporzionale alle possibili variazioni del suo contenuto sanguigno. D'altro canto la notevole sottigliezza della parete, e pertanto l'agevole distensibilità del ventricolo destro, possono condizionarvi un adattamento alle variazioni di portata ben più pronto ed esteso di quello suscettibile di verificarsi nel ventricolo sinistro.

Rapporti del cuore

Il piano sagittale mediano divide il c. in due parti di volume assai ineguale: ca. 1/3 della sua massa rimane a destra di detto piano, 2/3 rimangono a sinistra.

A destra del piano sagittale mediano (figg. 13, 14, 15) troviamo l'atrio destro (eccetto l'estremità della sua auricola), la metà destra dell'atrio sinistro ed una piccola parte del ventricolo destro, prossima alla base, per l'estensione di ca. 2,5 cm. A sinistra di detto piano resta naturalmente la metà sinistra dell'atrio sinistro con la sua auricola, l'estremità dell'auricola destra, tutto il ventricolo sinistro e la maggior parte del ventricolo destro.

La faccia sternocostale è rivestita dai lembi polmonari anteriori e dai margini anteriori delle due pleure (figg. 13 e 15). Questi scendono paralleli e strettamente affiancati al didietro dello sterno, dal livello della 2ª a quello della 4ª cartilagine costale; indi divergono, restando così in rapporto diretto con la parete toracica anteriore una limitata area cardiaca, di forma triangolare a base inferiore, spettante al ventricolo destro. Il margine pleurico sinistro diverge sensibilmente dalla linea mediana, mentre quello destro è quasi coincidente con essa fino alla base dell'apofisi xifoide dello sterno; pertanto l'area, nella quale la faccia sternocostale del ventricolo destro è a più diretto contatto con la parete toracica, corrisponde ad un triangolo rettangolo ed è così delimitabile: verso destra, dalla linea mediosternale nel tratto che intercede fra l'estremità inferiore del corpo dello sterno e il livello della 4ª cartilagine costale; in basso, da un segmento, lungo 4 cm, di una linea che, con obliquità di 15° sull'orizzontale, corre verso sinistra dal punto di mezzo dell'apofisi xifoide; il terzo lato del triangolo risulta dalla linea che congiunge l'estremo superiore e rispettivamente l'estremo laterale dei lati ora indicati.

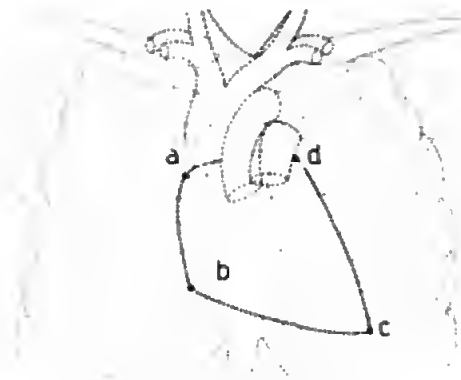


Fig. 14. Proiezione sulla parete toracica anteriore dell'area cardiaca e dei grossi vasi. *a) b) c) d)*: i 4 punti angolari dell'area cardiaca. Nei riguardi della corrispondenza fra i segmenti del tetragono e le varie regioni del c. v. testo. (*Da Testut, modificata*).

La parete toracica medesima, nel territorio pertinente al rapporto con la faccia anteriore del c., è costituita dal corpo dello sterno e dalle cartilagini costali, rivestite dorsalmente dai muscoli trasversi del torace, e, ventralmente, dai muscoli grandi pettorali.

Il margine anteriore del polmone sinistro, nel rivestire la faccia sternocostale del c., non decorre interamente rettilineo come il margine anteriore del polmone destro, bensì, a partire da un livello corrispondente al margine inferiore dell'estremità sternale della 4ª cartilagine costale, si incava profondamente nell'*incisura cardiaca*; dopo aver contornato l'incisura cardiaca (corrispondente alla fossa cardiaca della faccia mediastinica del polmone sinistro) il margine anteriore, nel 5° spazio intercostale, si incontra ad angolo acuto col margine inferiore, derivandone in tal guisa la *lingula palmonare* (fig. 13), che copre la punta del c. e la zona più prossima a questa della faccia anteriore del ventricolo destro. Il margine pleurico sinistro non accompagna quello polmonare nell'incisura, ma decorre rettilineo, divergendo, con l'obliquità suindicata, dal margine pleurico destro.

I vasi mammari interni decorrono applicati dorsalmente alle cartilagini costali a ca. 1,5 cm dal margine laterale dello sterno.

Infine è da ricordare che la faccia anteriore del c. è coperta dal timo, o dai suoi residui, procedendo cranialmente da un livello corrispondente all'origine dei grossi vasi (aorta ed arteria polmonare).

La *faccia diaframmatica* poggia sulla fogliola anteriore del centro frenico, e la sopravanza da ciascun lato; all'unione della fogliola anteriore con quella destra trovasi l'orifizio ovalare del diaframma per il passaggio della vena cava inferiore. Con l'intermezzo del diaframma il c. prospetta verso la cavità addominale e si pone pertanto mediatamente in rapporto col lobo sinistro del fegato (fig. 13); se quest'ultimo è poco esteso corrisponde al fondo dello stomaco.

La *faccia sinistra* (margine ottuso) è largamente accolta nella fossa cardiaca della faccia mediastinica del polmone sinistro. Il nervo frenico ed i vasi pericardico-frenici sinistri incrociano la faccia polmonare a breve distanza dalla punta.

Digitized by Google

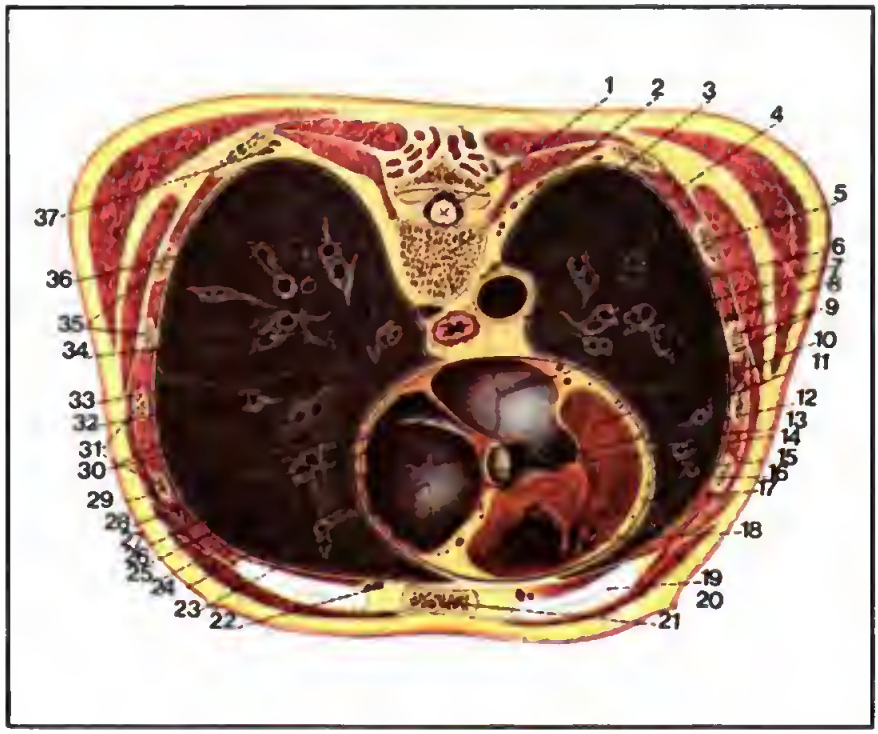


Fig. 15. Sezione trasversa della cavità toracica condotta all'altezza dei capezzoli mammari. 1) Midollo spinale. 2) Vertebra toracica. 3) Vena toracica longitudinale sinistra. 4) Lobo caudale del polmone sinistro; zona dorsale. 5) Aorta discendente. 6) Parte dorsale del mediastino. 7) Plica mediastino-polmonare. 8) Atrio sinistro. 9) Scissura interlobare. 10) Ventricolo sinistro. 11) Lobo ventrale del polmone sinistro: zona craniale. 12) Ostio venoso sinistro. 13) Nervo frenico sinistro. 14) Lembo semilunare ventrale dell'aorta. 15) Epicardio. 16) Porzione pericardiaca della pleura. 17) Cavità sierosa del pericardio. 18) Ventricolo destro. 19) Cartilagine costale. 20) Mammella. 21) Corpo dello sterno. 22) Vasi toracici interni. 23) Atrio destro. 24) Pericardio. 25) Miocardio dell'atrio destro. 26) Endocardio. 27) Setto interatriale. 28) Lobo ventrale del polmone destro: zona craniale. 29) Nervo frenico destro. 30) Rami bronchiali. 31) Coste. 32) Plica mediastino-polmonare. 33) Esofago. 34) Vena toracica longitudinale destra. 35) Coste. 36) Lobo dorsale del polmone destro: zona caudale. 37) Vasi intercostali. (*Da Sobotta, modificata*).

Il *margine acuto* corrisponde, per brevissimo tratto, alla faccia mediastinica del polmone destro; indi ha sede retrosternale e retrocostale (estremità della 5ª cartilagine sinistra): infine si nasconde, fino alla punta, dietro la *lingula* polmonare.

L'*apice*, come si è detto, è coperto dalla *lingula* polmonare; esso corrisponde alla 5ª costola ed al 5° spazio intercostale sinistro, in un punto situato su di una verticale tracciata alla distanza media di 8 cm dalla linea mediosternale.

La *base* prospetta direttamente indietro, e cioè verso il mediastino posteriore, soltanto nel segmento formato dall'atrio sinistro; ciò deriva dall'obliquità dell'asse longitudinale del c.

L'atrio sinistro, dunque, si mette in rapporto (figg. 15, 16, 17) anzitutto con l'esofago e con i nervi vaghi, che decorrono lungo i lati di quest'ultimo, disponendosi il vago sinistro a costituire il plesso esofageo anteriore, ed il vago destro il plesso esofageo posteriore, il che ha luogo appunto nella porzione inferiore dell'esofago toracico. L'esofago corrisponde precisamente all'intervallo fra la coppia delle vene polmonari di destra e quella delle omonime di sinistra e si descrive come frequente una leggera depressione da esso determinata sulla zona mediana del vestibolo dell'atrio sinistro.

Antistanti all'esofago, sotto la biforcazione della trachea, abbondano linfoghiandole, anche esse, pertanto, in rapporto col territorio della base cardiaca spettante all'atrio sinistro (fig. 17).

In un piano posteriore rispetto all'esofago e ai vaghi (figg. 15 e 17) si trovano l'aorta discendente, il condotto toracico e la vena azygos.

Il segmento di colonna vertebrale intercedente fra il corpo della V vertebra dorsale e la metà superiore dell'VIII corrisponde alla base del c.; Giacomini chiamò *vertebre cardiache* quelle comprese nel tratto di colonna testé indicato. La IV vertebra è la *sopracardiaca*; infatti un piano orizzontale che passi per il suo processo spinoso recide il tratto iniziale dei grossi vasi (eccezione fatta, beninteso, per la vena cava inferiore). La V vertebra è la *infundibolare*, poiché un piano condotto analogamente al precedente interessa l'ostio arterioso polmonare e le valvole semilunari aortiche. La VI è la vertebra *basale*, il cui piano di sezione interessa ad un tempo le quattro cavità cardiache (fig. 15). La VII è la vertebra *ventricolare*, il cui piano di sezione colpisce la cavità dei ventricoli. Infine la *vertebra della punta* è l'VIII.

Secondo Germe e Potain l'atrio sinistro proiettato sulla parete toracica posteriore sporgerebbe alquanto a sinistra della VI vertebra dorsale in direzione del margine vertebrale della scapola; il rapporto acquisterebbe speciale evidenza nei casi di dilatazione dell'atrio sinistro successiva a stenosi mitralica.

Il territorio della base cardiaca spettante all'atrio destro si pone in rapporto con il segmento medio della faccia mediastinica del polmone destro. Quivi la superficie atriale è incrociata dal nervo frenico e dai vasi pericardioo-frenici di destra.

I rapporti fin qui menzionati per tutte le varie parti del c. hanno ovviamente luogo con l'intermezzo del *pericardio* (v.).

Topografia toracocardiaca anteriore

A causa dell'obliquità dell'asse cardiaco le varie parti del c. distano differentemente dalla parete toracica anteriore: il margine acuto rappresenta la zona più ventrale dell'organo, il vestibolo dell'atrio sinistro è invece la porzione più dorsale di esso.

L'area cardiaca, proiettata sulla regione sternocostale, presenta una forma, secondo Giacomini, trapezoidale. Testut rende alquanto curvi i lati del tetragono ottenibile con la tecnica del Giacomini. La base del tetragono (fig.

Digitized by Google

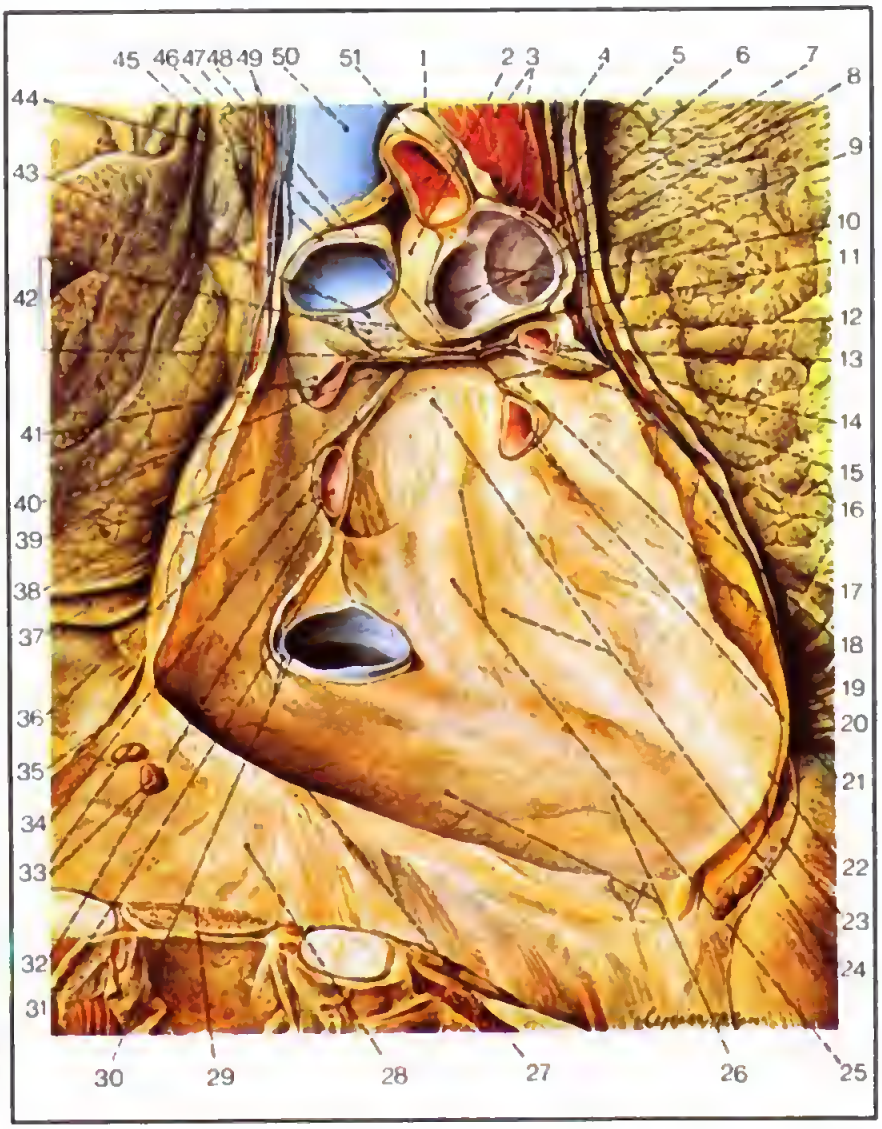


Fig. 16. Pericardio (porzione posteriore e diaframmatica) visto dal lato ventrale. I grossi vasi sono stati recisi a livello del pericardio; il c. è stato asportato e il sacco pericardico è stato aperto per mostrarne i settori arterioso e venoso. 1) Pericardio. 2) Seno trasverso del pericardio. 3) Plesso cardiaco superiore. 4) Nervo vago sinistro. 5) Epicardio dell'arteria polmonare. 6) Legamento arterioso. 7) Nervo ricorrente. 8) Arteria polmonare. 9) Pericardio. 10) Arteria polmonare sinistra. 11) Seno trasverso del pericardio. 12) Nervo frenico sinistro ed arteria pericardicofrenica. 13) Epicardio e vena polmonare sinistra. 14) Plica sinistra della vena cava superiore. 15) Mesocardio. 16) Lobo polmonare superiore sinistro. 17) Pleura mediastinica sinistra. 18) Pericardio. 19) Recesso laterale. 20) Lobo polmonare inferiore sinistro. 21) Epicardio e vena polmonare inferiore sinistra. 22) Pericardio. 23) Pleura diaframmatica. 24) Pericardio. 25) Rilievo esofageo. 26) Porzione diaframmatica del pericardio. 27) Pericardio (regione sterno-costale). 28) Diaframma (porzione sternale). 29) Sterno. 30) Epicardio e vena cava inferiore. 31) Mesocardio. 32) Epicardio. 33) Linfonodi mediastino-diaframmatici. 34) Vena polmonare inferiore destra. 35) Pleura diaframmatica. 36) Mesocardio. 37) Lobo inferiore. 38) Pericardio. 39) Lobo medio. 40) Recesso laterale del pericardio. 41) Vena polmonare superiore destra. 42) Mesocardio. 43) Arteria polmonare destra. 44) Lobo superiore del polmone destro. 45) Epicardio della vena cava superiore. 46) Pericardio. 47) Pleura mediastinica destra. 48) Mesocardio. 49) Nervo frenico destro e arteria pericardicofrenica. 50) Vena cava superiore. 51) Epicardio dell'aorta ascendente. *(Da Pernkopf, modificata).*

14) è data da una linea inclinata di 15° sull'orizzontale passante sul punto di mezzo dell'apofisi xifoide dello sterno; detta linea si estende per 4 cm a destra e per 9-10 cm a sinistra del piano mediano. Il lato destro è dato da una linea, che, dall'estremo destro della base, sale fino al margine superiore della 3ª cartilagine costale destra, ad 1 cm dal margine sternale. Il lato sinistro risulta da una linea obliqua, che raggiunge il 2° spazio intercostale sinistro in un punto equidistante fra la 2ª e la 3ª costola, posto a 2 cm dal margine sternale. Il lato superiore congiunge le estremità craniali delle due linee laterali.

L'angolo risultante dall'incontro della base di detta area col lato sinistro indica la posizione della punta del c. (fig. 14); questo angolo cade sulla 5ª costola o sul 5° spazio intercostale, all'indentro della linea mammillare, e precisamente, come sopra detto, a ca. 8 cm dalla linea mediosternale.

Il *battito cardiaco* nella posizione supina del soggetto si suole percepire nel 4° spazio intercostale, 2 cm medialmente alla linea che scende dal punto di mezzo della clavicola. Ciò deriva dal fatto che, al momento della sistole, si produce una prominenza emisferica nella parete anteriore del ventricolo sinistro, che batte contro la parete toracica nella sede ora menzionata, determinando l'impropriamente detto *urto della punta*.

La linea di base dell'area di proiezione corrisponde al margine acuto, e pertanto al ventricolo destro; il lato destro è formato dall'atrio destro, che occupa anche un breve tratto del lato superiore; nel rimanente quest'ultimo offre la proiezione del limite dorsale dell'atrio sinistro, al quale spetta, peraltro, anche il tratto più alto del lato sinistro; quest'ultimo fornisce, infine, la proiezione del margine ottuso e, pertanto, del ventricolo sinistro.

La proiezione degli orifizi del c., anch'essa di notevole interesse applicativo (figg. 14 e 18), è la seguente.

L'*ostio polmonare* è indicato da una linea lievemente inclinata in basso ed a sinistra, lunga ca. 22 mm, che taglia il lato sinistro dello sterno a livello del margine

Digitized by Google

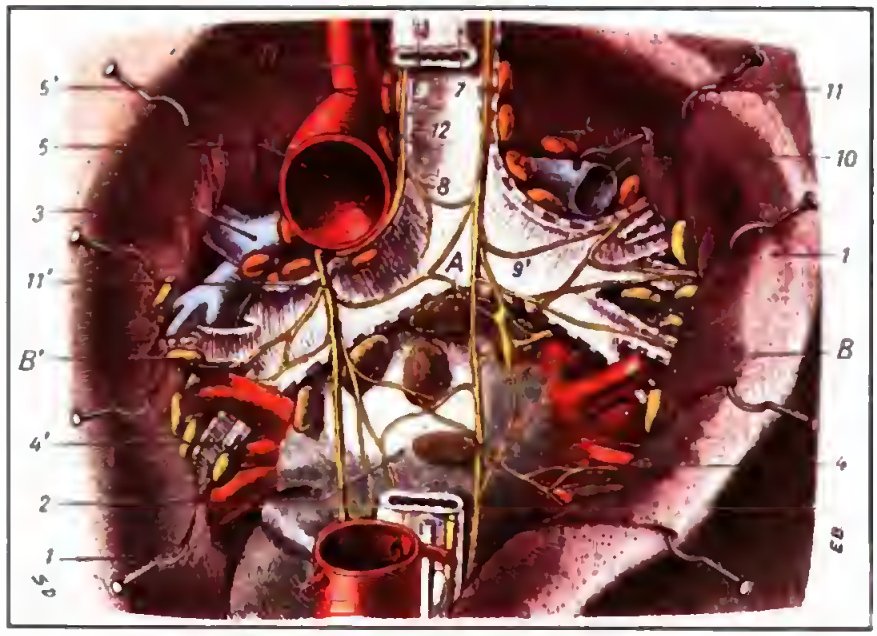


Fig. 17. Peduncoli polmonari ed organi del mediastino posteriore osservati dal di dietro. 1) Polmoni fortemente spostati in fuori. 2) Atrio sinistro. 3) Ramo sinistro dell'arteria polmonare. 4) e 4') Vene polmonari destre e sinistre. 5) Aorta. 5') Arteria succlavia sinistra. 6) Condotto toracico. 7) Esofago. 8) Trachea. 9) 9') Bronchi destro e sinistro. 10) Vena azygos. 11) 11') Nervi vaghi sinistro e destro. 12) Nervo ricorrente. A) Gruppo di gangli intertracheo-bronchiali. B) B') Gruppi interbronchiali destro e sinistro. C) Gruppo pretracheo-bronchiale destro. D) Gangli disposti lungo il nervo ricorrente. (*Da Testut e Jacob*).

superiore della 3ª cartilagine costale, correndo sullo sterno per un tratto leggermente più lungo che sulla costola.

L'*ostio aortico* è proiettato da una linea obliqua, lunga ca. 21 mm, che, partendo dal punto di mezzo dell'articolazione della 3ª cartilagine costale sinistra, si porta obliquamente alla linea mediosternale a livello della metà del 3° spazio intercostale.

L'*ostio venoso destro* e l'*ostio venoso sinistro* (Merkel) sono indicati da una linea, che parte dal margine inferiore della III costola sinistra ad un dito trasverso dallo sterno

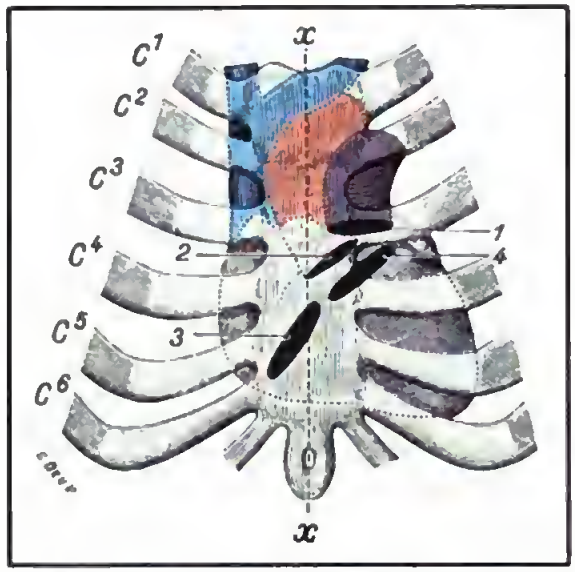


Fig. 18. Proiezione del c. e dei suoi orifizi. C^1-C^6: le sei prime coste. 1) Orifizio dell'arteria polmonare. 2) Orifizio aortico. 3) Orifizio atrioventricolare destro. 4) Orifizio atrioventricolare sinistro. x-x: linea mediosternale. (*Da Testut*).

e scende, lievemente curvilinea, in basso ed a sinistra fino a raggiungere l'articolazione della 6ª cartilagine costale destra; il segmento inferiore di questa linea, per la lunghezza di ca. 38 mm, indica la proiezione dell'ostio tricuspidale; il segmento superiore, per la lunghezza di ca. 34 mm, indica la proiezione dell'ostio mitralico.

L'*orifizio della vena cava superiore* è indicato dal margine superiore della 3ª cartilagine costale destra per 1 cm a partire dal margine sternale.

L'*orifizio della vena cava inferiore* dista 10 cm dalla parete toracica e pertanto è assai profondo. La sua proiezione cade a livello dell'articolazione della 5ª cartilagine costale destra, o, talora, della 6ª.

Fra gli osti valvolari, quello arterioso destro risulta il più alto e situato in un piano anteriore agli altri; in basso e alquanto indietro ad esso si trova l'ostio arterioso sinistro; infine seguono, più in basso, i due osti venosi, dei quali il sinistro è più craniale del destro, ma alquanto dorsale rispetto ad esso.

I dati fin qui riferiti sono pertinenti alla media di molte osservazioni, rispetto alla quale, però, possono aversi fluttuazioni condizionate da vari fattori. Si hanno, innanzitutto, differenze individuali nel volume del c. Nell'età infantile l'organo è situato alquanto più cranialmente che in quella senile; nella femmina e nel bambino l'area cardiaca è meno estesa che nel maschio adulto. Di più, notevole influenza esercita, al riguardo, il tipo costituzionale, sia per le fluttuazioni di volume dell'organo che per le caratteristiche di forma impartite dalla costituzione allo scheletro toracico. Infatti, mentre il tipo di c. *obliquo*, fin qui descritto, è proprio del torace normolineo, spetta al torace longilineo il c. *verticale* ed al torace brevilineo il c. *trasversale*; il c. verticale è, d'altro canto, tendenzialmente microsplancnico; quello trasversale, macrosplancnico. È ben nota, e fatta segno a notevole interesse clinico, la forma del c. detto « a goccia », il quale è come sospeso ai vasi della base, sì che la punta non raggiunge il diaframma durante l'inspirazione.

Secondo Perona e Rossi, che hanno condotto ricerche anatomoradiologiche in rapporto alla evoluzione organica, « i dati della morfologia del c. infantile, posti in relazione coi dati della morfologia del c. dell'adulto (conformemente

Digitized by Google

alla legge biologica stabilita dal Viola), dimostrano che il tipo microsplancnico a c. piccolo, verticale, presenta condizioni di iperevolutismo organico, mentre il tipo megalosplancnico a c. più sviluppato, obliquo, con maggior sviluppo della sezione destra, presenta condizioni di ipoevolutismo organico ».

Altre osservazioni radiologiche del Perona sul c. umano, con indirizzo costituzionalistico, dimostrano che la superficie del c., considerata in rapporto al valore del tronco (massa splancnica totale), aumenta nelle femmine, anche salendo ai gradi maggiori di detto valore (scala del Fici), mentre nei maschi si ha una diminuzione nei tipi pronunciatamente megalosplancnici; ciò, secondo il Perona, deriva dalla maggior frequenza con la quale nel maschio prevale il valore addominale su quello toracico, onde individui dotati di valore alto del tronco possono presentare un c. relativamente piccolo.

È evidente come la diversa inclinazione dell'asse cardiaco, legata al tipo costituzionale, ed ancora le fluttuazioni di volume e di posizione inerenti all'età, al sesso, ed a fattori individuali (professione, sport, etc.), debbano esercitare una notevole influenza nei riguardi della proiezione toracica del c., che, indubbiamente, si discosta, caso per caso, da quella propria del tipo medio ideale, al quale si è fatto riferimento nella precedente descrizione.

Struttura

Il c. risulta di 3 tonache sovrapposte: *epicardio*, *miocardio*, *endocordio*, delle quali la seconda è di gran lunga la più cospicua; inoltre è importante costituente della compagine cardiaca uno *scheletro fibroso*; vi si trova, infine, un *apparato valvolare*.

Epicordio

È il foglietto viscerale del pericardio; consta di una membranella trasparente, rivestita da un epitelio semplice, appiattito o cubico, a seconda che il c. si trovi, rispettivamente, in diastole o in sistole. La *tonoca propria* della membrana medesima è formata di connettivo provvisto di numerose e sottili fibre elastiche.

Il *connettivo subepicardico* separa l'epicardio dal miocardio ed è in continuità materiale con lo stroma collageno del miocardio; vi trovano posto i vasi e i nervi apprezzabili alla superficie cardiaca; vi si deposita in singole regioni tessuto adiposo.

G. Conti ha di recente dimostrato nell'epicardio umano un costante aumento delle fibre elastiche in rapporto all'età, fino a quella più avanzata; il processo è di entità assai più rilevante nell'atrio in confronto al ventricolo; le fibre elastiche appaiono nel bambino uniformemente distribuite, mentre nel giovane e nell'adulto tendono a disporsi in membrane od in plessi; a tarda età dette membrane si presentano sdoppiate o risolte in molteplici lamine secondarie. Lo stesso A. ha svelato nell'epicardio di singoli individui la presenza di elementi muscolari lisci.

Scheletro fibroso

Risulta di tessuto fibroso denso ed è disposto in modo da dare attacco alla muscolatura degli atri verso l'alto, a quella dei ventricoli verso il basso; presta, inoltre, inserzione ai lembi degli apparati tricuspidale e mitralico ed ai lembi degli osti arteriosi; vi fanno capo quei tendinetti di muscoli papillari, che, anziché arrestarsi sul margine libero o sulla faccia parietale delle cuspidi, risalgono fino agli anelli fibrosi.

Costituiscono lo scheletro fibroso le seguenti parti: trigoni fibrosi, anelli fibrosi, tendine del cono, setto membranaceo (figg. 19 e 20).

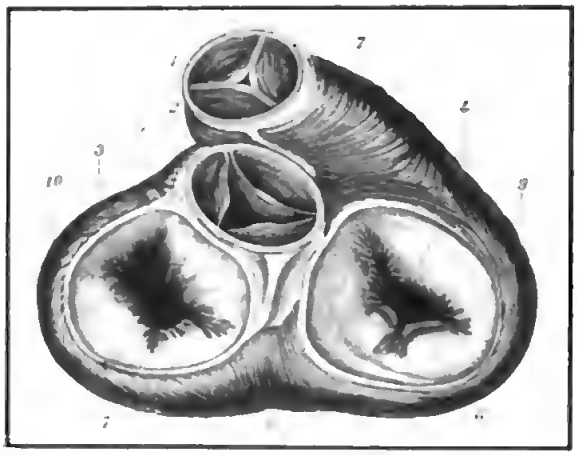


Fig. 19. Struttura del c.: scheletro fibroso in corrispondenza degli orifizi atrioventricolari e arteriosi. 1) Tronco polmonare. 2) Arteria aorta. 3) Orifizio atrioventricolare sinistro. 4) Orifizio atrioventricolare destro. 5) Trigono fibroso sinistro. 6) Trigono fibroso destro. 7) Parte sottile dell'anello fibroso dell'orifizio atrioventricolare sinistro. 8) *Idem* per quello destro. 9) Margine destro del c. 10) Faccia polmonare del c. (*Da Testut e Latarjet*).

Gli anelli fibrosi sono in numero di 4, due inerenti agli osti venosi e due agli osti arteriosi; si è già detto dei loro caratteri generali (forma, ampiezza) e del loro orientamento. Ciascun trigono è una masserella di connettivo, all'incirca triangolare; il trigono destro colma l'intervallo fra i due osti venosi e l'antistante ostio arterioso aortico, ed il sinistro occupa lo spazio intercedente in avanti fra l'ostio venoso sinistro e l'ostio aortico (figg. 19 e 20).

L'inserzione della cuspide aortica della valvola mitrale ha luogo appunto lungo il segmento nel quale gli anelli fibrosi tricuspidale ed aortico sono coalescenti fra loro e con le zone contigue dei trigoni fibrosi.

Una formazione accessoria dello scheletro cardiaco è il *tendine del cono*, striscia simittendinea, che, partendo dall'inserzione della cuspide semilunare destra aortica, si dirige in avanti, in alto, ed a sinistra, sulla superficie dorsale del cono dell'arteria polmonare; dà attacco a fibre miocardiche del cono e termina nell'intervallo fra le cuspidi posteriori di quella.

Il setto membranoso è integrativo dello scheletro del c., in quanto si continua cranialmente con l'anello aortico, intercedendo fra le linee di attacco delle cuspidi destra e posteriore ed assumendo, in alto, posizione di setto atrioventricolare (fra l'atrio destro ed il ventricolo sinistro; figg. 9 e 15), antistante e connesso al trigono fibroso destro.

La struttura degli anelli fibrosi venosi è quella di un tessuto fibroso denso, nel quale possono allogarsi lobuletti adiposi; gli anelli fibrosi degli osti arteriosi costituiscono una vera e propria *radice* della rispettiva arteria, cioè un breve tratto interposto, rispettivamente, fra il ventricolo sinistro e l'arteria aorta, fra il ventricolo destro e l'arteria polmonare.

Nella zona d'incontro fra il segmento radicolare e la parete arteriosa vera e propria, il manicotto di tessuto fibroso denso, che costituisce detta radice, provvisto di scarse fibre elastiche, è tagliato a becco di flauto a spese degli strati interni, mentre la media arteriosa appare tagliata a spese degli strati esterni.

La struttura dei trigoni risulta di connettivo denso

Digitized by Google

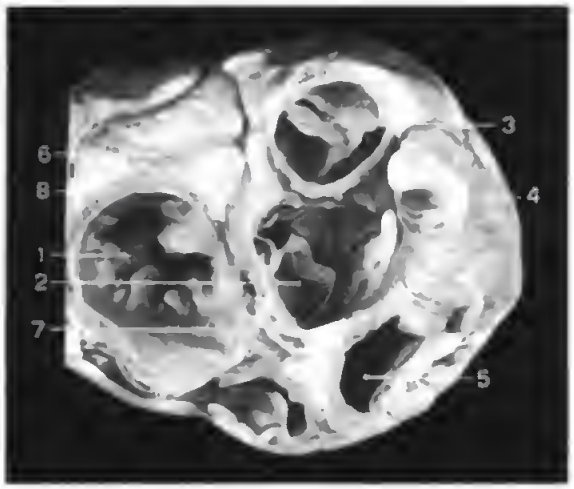


Fig. 20. Previa asportazione della maggior parte del territorio degli atri si dominano dall'alto l'ostio venoso sinistro e i due osti arteriosi. 1) Ostio arterioso sinistro: dal corrispondente anello fibroso si protende verso il ventricolo l'apparato valvolare mitralico. 2) Ostio arterioso aortico: dal corrispondente anello fibroso si protende verso l'alto l'apparato valvolare aortico, costituito dai tre lembi semilunari; l'indicazione cade a livello del lembo semilunare posteriore. 3) Ostio arterioso polmonare, munito come l'aortico, dei tre lembi semilunari del proprio apparato valvolare; l'indicazione cade sul lembo semilunare anteriore, in prossimità del margine libero. 4) Auricola destra. 5) Cavità dell'atrio destro. 6) Arteria coronaria sinistra. 7) Punto a livello del trigono fibroso destro. 8) Punto a livello del trigono fibroso sinistro. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

con scarsissime fibre elastiche, assenti nel bambino. Frammezzo ai fasci fibrosi giacciono isolate, od a gruppi, cellule di aspetto vescicolare, derivate dagli elementi mesenchimali del tessuto mucoso embrionale, sviluppatosi in seno alla primitiva gelatina cardiaca (v. sotto: *sviluppo*). Nei Solipedi si riscontra nella regione dei trigoni un nodulo cartilagineo; nei grossi Ruminanti, nella stessa sede, è presente un nodulo osseo (*osso del c.*). Nell'uomo in età senile il tessuto dei trigoni può essere sede di calcificazione.

Miocardio

La tunica muscolare del c. costituisce lo strato di maggiore entità, dal quale dipende lo spessore della parete cardiaca nelle diverse zone. Essa prende inserzione sugli anelli e sui trigoni, dirigendosi verso la base il complesso della muscolatura degli atri, verso la punta l'insieme della muscolatura dei ventricoli. Pertanto il sistema della muscolatura atriale e quello della muscolatura ventricolare, se si tiene unicamente conto delle modalità della rispettiva inserzione, sono fra loro indipendenti; la loro connessione anatomica e funzionale è peraltro assicurata dal sistema atrioventricolare, che, assieme al sistema senoatriale, costituisce l'apparecchio di conduzione dell'eccitamento del c.

1. *Muscolatura atriale*. – Vi sono fasci propri a ciascun atrio e fasci comuni; nell'atrio destro sono da ricordare: *a*) il *fascio terminale*, che muove anteriormente dal setto interatriale, forma la cresta terminale, e raggiunge la valvola di Eustachio; da esso lateralmente muove il sistema dei *muscoli pettinati*; *b*) i *fascicoli limbici* superiore ed inferiore, che contornano la fossa ovale; *c*) il *fascicolo del Lower*, corrisponde al tubercolo intervenoso. *Fibre anulari* in ciascun atrio risalgono a circondare il segmento prossimale delle vene che vi fanno capo. *Fibre verticali* formano gruppi di anse aperte verso gli osti atrioventricolari venosi e raggiungono in avanti, indietro e sui lati, gli anelli degli osti venosi medesimi, penetrando nella porzione basale delle cuspidi atrioventricolari.

Un *fascio trasversale* muove dal setto e dall'atrio destro, si porta trasversalmente sull'atrio sinistro a costituire il limite anteriore della base; si sdoppia a circondare l'auricola, indi raggiunge posteriormente il setto e gli anelli fibrosi degli atri.

Anche fra le fibre verticali anzidette, alcune, provenienti dal vestibolo dell'atrio sinistro, giunte dorsalmente, si irradiano verso l'atrio destro. I fasci posti a connessione degli atri hanno posizione in prevalenza superficiale rispetto a quella dei complessi propri a ciascun atrio.

Risulta (Bucciante) che il sistema delle fibre miocardiche anulari, poste a circondare lo sbocco atriale delle varie vene (cava superiore ed inferiore, vene polmonari, seno coronarico), si continua in direzione distale con altre fibre parimenti miocardiche a sede avventiziale, la cui direzione è longitudinale o con obliquità assai vicina all'asse maggiore del vaso (fig. 21). Sembra lecito assegnare un ufficio non trascurabile a questo dispositivo miocardico venoso: in analogia al significato della muscolatura liscia longitudinale della parete delle vene (Benninghoff, Bucciante), verisimilmente il mantello miocardico, accorciando con la sua contrazione il segmento venoso prossimale, esercita un'azione di propulsione, agevolante l'afflusso del sangue agli atri; è solo in una frazione di tempo immediatamente successiva che, simultaneamente alla sistole atriale, si esplica la contrazione delle fibre anulari degli osti venosi, del fascio trasversale dell'atrio sinistro e del fascio terminale dell'atrio destro, col risultato di ostacolare il reflusso sanguigno dall'atrio verso le vene e dalla regione atriale propriamente detta verso il seno delle cave, rispettivamente verso il vestibolo dell'atrio sinistro.

2. *Muscolatura ventricolare*. – È di fondamento alla conoscenza dell'architettura del miocardio dei ventricoli la formula del Winslow: « il c. è composto di due sacchi muscolari, contenuti in un terzo ugualmente muscolare ».

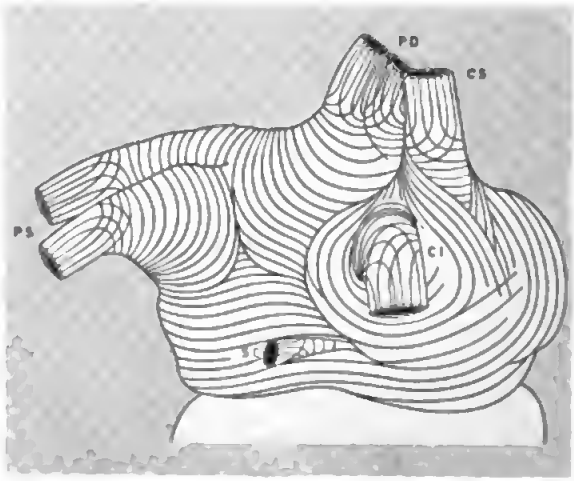


Fig. 21. Miocardio degli atri, veduto dalla faccia diaframmatica. CS) Vena cava superiore. CI) Vena cava inferiore. PD) Vene polmonari destre. PS) Vene polmonari sinistre. SC) Seno coronario. È schematicamente raffigurato come la muscolatura atriale circonda anularmente il segmento delle vene più vicino allo sbocco; distalmente i fasci circolari si continuano in altri ad andamento obliquo e longitudinale. (*Da Bonanni, modificata*).

Digitized by Google

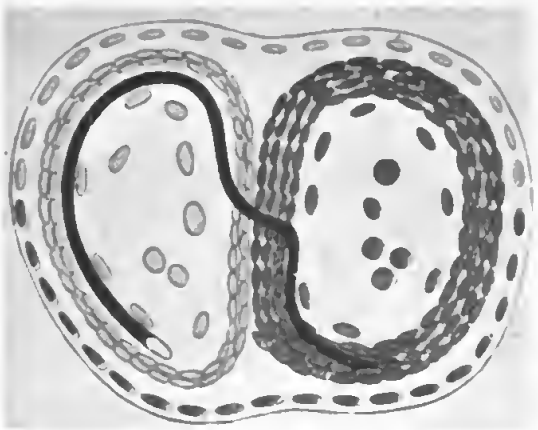


Fig. 22. Schema della disposizione delle fibre del miocardio ventricolare. I tratti grigio-scuri a quattro file indicano la muscolatura propria del ventricolo sinistro. I tratti grigio-chiari a due file indicano la muscolatura propria del ventricolo destro. I tratti grigio-scuri ad una fila indicano fibre comuni anteriori superficiali, che divengono fibre profonde del ventricolo sinistro. I tratti grigio-chiari ad una fila indicano le fibre comuni posteriori superficiali, che divengono fibre profonde del ventricolo destro. Il tratto nero continuo indica i fasci suturali. (*Da Bruni*).

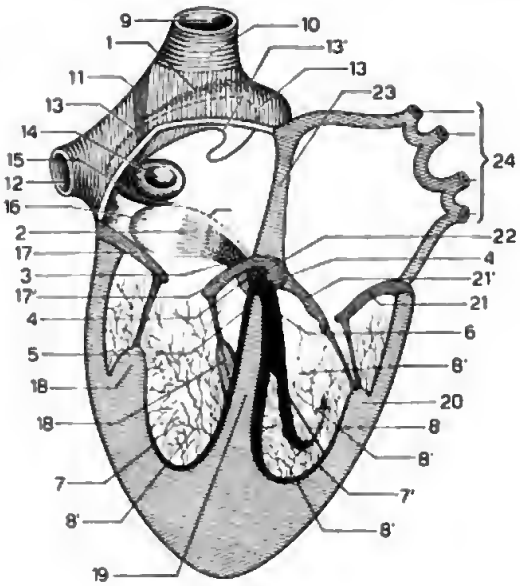


Fig. 23. Insieme del sistema di conduzione del c. (schema secondo W. Koch). 1) Nodo del seno di Keith e Flack. 2) Porzione atriale del nodo di Aschoff-Tawara. 3) Porzione ventricolare del nodo di Aschoff-Tawara. 4) Tronco del fascio di His. 5) Braccio destro del fascio di His. 6) Braccio sinistro del medesimo fascio. 7) 7') Riflessione del fascio di His verso i muscoli papillari. 8) Falsa corda tendinea. 8') Arborizzazione terminale del fascio di His. 9) Vena cava superiore. 10) Fibre circolari intorno al suo sbocco. 11) Fascio muscolare di Wenckebach. 12) Vena cava inferiore. 13) 13') Valvola destra e sinistra del seno. 14) Fossa ovale. 15) Valvola di Eustachio. 16) Valvola di Tebesio. 17) 17') Valvola tricuspide. 18) Muscoli del ventricolo destro. 19) Setto interventricolare. 20) Muscolo anteriore del ventricolo sinistro. 21) 21') Valvola mitrale. 22) Parte membranacea del setto interventricolare. 23) Setto interatriale. 24) Vene polmonari. (*Da Testut, ridisegnata*).

Pertanto possiamo riconoscere *fibre proprie* a ciascun ventricolo e *fibre comuni* od *unitive* dei due ventricoli. Le prime sono date da anse muscolari oblique, che, con le estremità, fanno capo agli anelli venoso ed arterioso del rispettivo ventricolo e, con la convessità, raggiungono, rispettivamente, il margine acuto ed il margine ottuso del c.; il sistema delle fibre proprie si arresta al terzo superiore nel ventricolo destro, scende alquanto più in basso nel ventricolo sinistro; ne risultano due tubi aperti in basso ed affiancati a canne di fucile.

Le fibre comuni si distinguono in 2 sistemi: il 1° è dato da fasci, che, dopo aver rivestito superficialmente la muscolatura delle fibre proprie, si approfondano attraverso il vano situato all'estremità del tubo miocardico proprio, e risalgono alla faccia profonda di quest'ultimo, in parte estrinsecandosi anche in seno alla cavità ventricolare, sì da costituire i muscoli papillari (fig. 22): i fasci che rivestono la superficie anteriore dei sacchi propri si approfondano nel ventricolo sinistro, ed assumono all'apice di questo una tipica disposizione a vortice; d'altro canto i fasci che rivestono la superficie posteriore dei sacchi propri si impegnano nell'apertura inferiore del sacco proprio destro e risalgono nella profondità di questo, con comportamento simile a quello dei fasci anteriori in corrispondenza del ventricolo sinistro.

Il 2° sistema di fibre comuni, o fibre *suturali*, risulta di fasci originatisi dall'anello venoso destro, i quali, attraversando il setto interventricolare, si incorporano nel sacco proprio del ventricolo sinistro, e terminano sull'anello fibroso atrioventricolare di quest'ultimo; se sono nate dal segmento anterolaterale dell'anello tricuspidale, decorrono per lungo tratto nello strato profondo del ventricolo destro prima di raggiungere il setto (fig. 22).

Per le caratteristiche strutturali del sincizio muscolare cardiaco: v. MIOCARDIO; MUSCOLARE TESSUTO. Ricorderemo qui che il materiale elastico dello stroma miocardico aumenta progressivamente e regolarmente in rapporto all'età; l'aumento è spiccatissimo nel miocardio dei ventricoli (Dogliotti).

Apparecchio di conduzione

Risulta del sistema senoatriale e del sistema atrioventricolare (figg. 23 e 24).

Il primo consta, innanzi tutto, di un trabecolato retiforme di fibre, aventi caratteri alquanto differenti da quelle del miocardio comune; questo trabecolato costituisce il nodo senoatriale (del Keith-Flack), del diametro di ca. 10 mm, posto al limite fra lo sbocco della vena cava superiore e la parete atriale antistante; un accumulo di fibre simili è stato riconosciuto anche sul lato sinistro dello sbocco della cava superiore. Dal nodo di Keith-Flack il tessuto del sistema senoatriale si continua lungo il solco terminale, onde intercede fra la porzione atriale primitiva e quella derivata dal seno delle vene. Il sistema senoatriale manda propaggini, che si continuano insensibilmente con le fibre del fascicolo terminale, dei fascicoli limbici, e del fascio trasversale dell'atrio sinistro; anche dal cumulo specifico, posto al lato mediale della cava superiore, fibre del sistema si irradiano nell'atrio sinistro. Per i caratteri distintivi delle fibre del sistema senoatriale v. MUSCOLARE TESSUTO.

Il nodo del seno è riccamente vascolarizzato; una arteriola voluminosa si trova al centro del nodo. Sono stati osservati nell'uomo gruppi di cellule gangliari simpatiche nel nodo del seno.

Digitized by Google

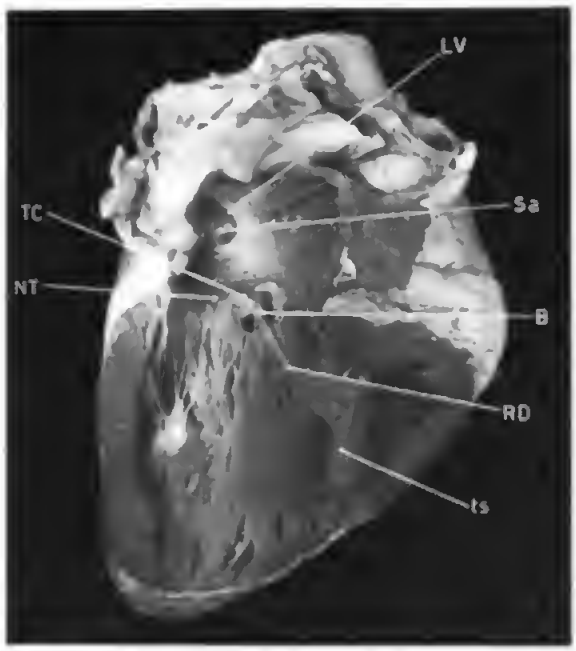


Fig. 24. Mediante un'ampia demolizione della parete anterolaterale del c. destro si apprezza la regione corrispondente al territorio settale, sia dell'atrio che del ventricolo destri. Sono altresì, previa dissezione dell'endocardio, posti in evidenza il il nodo del Tawara, il tronco comune e il ramo destro del sistema di His. NT] Nodo del Tawara. TC] Tronco comune. B) Punto di biforcazione del tronco, lievemente sollevato ad occupare il territorio del] setto membranoso interventricolare ed atrioventricolare, setto che, nel preparato, risulta demolito (la giusta posizione del punto di biforcazione corrisponde al margine inferiore di detto setto). RD] Ramo destro del sistema atrioventricolare; si apprezza come esso si incorpori largamente nella trabecola setto-marginale (ts). Sa] Setto membranoso interatriale (fossa ovale). LV] Lembo del Vieussens. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

Il sistema atrioventricolare (di His) risulta di un rigonfiamento iniziale, detto *nodo del Tawara* (o *nodo di Aschoff-Towaro* o *nodo senoventricolore*), del tronco comune e dei due rami destro e sinistro.

Il nodo senoventricolare (figg. 23 e 24) è posto fra la porzione dell'atrio destro derivata dal seno venoso ed i ventricoli; ha forma ovoidale, orientata col maggior asse (ca. 6 mm) nella stessa direzione dell'inserzione della cuspide mediale della valvola tricuspide; soggiace, appunto, alla linea di attacco di detta cuspide, in tutta prossimità dello sbocco del seno coronarico. Dorsalmente trapassa insensibilmente nel tessuto miocardico contiguo dell'atrio; in direzione opposta si continua nel tronco comune, lungo ca. 1 cm e largo 1-2 mm. Quest'ultimo si dirige in avanti e leggermente in basso, correndo in seno al trigono fibroso destro, sul lato destro del medesimo (figg. 23 e 24), ricoperto da un sottile strato di fibre miocardiche; in tal guisa raggiunge il setto membranoso interventricolare, del quale occupa il margine postero-inferiore, sempre dal lato destro. Raggiunto il limite anteriore del setto medesimo, si divide ad angolo acuto nei due bracci, restando compreso fra di essi il margine superiore della porzione muscolare del setto interventricolare.

Il *braccio destro*, cilindrico, spesso 1-2 mm, discende lungo la parete settale del ventricolo destro, si impegna nella trabecola settomarginale (fig. 24) e raggiunge, pertanto, il muscolo papillare anteriore, risolvendosi, in quest'ultima parte del suo tragitto, in una serie di diramazioni minori; queste, suddividendosi ulteriormente in ramuscoli finissimi, anastomizzati riccamente fra loro, si distribuiscono a tutta la superficie ventricolare in sede sottoendocardica, risalendo fino alla base del ventricolo.

Il *braccio sinistro* è nastriforme, appiattito, misurante in larghezza ca. 1 mm; scende lungo la parete settale del ventricolo sinistro in sede molto superficiale e, dopo un percorso di 2-4 cm, si divide nei due rami, anteriore e posteriore, i quali raggiungono la base dei muscoli papillari rispettivamente anteriore e posteriore; anche questi rami, in prossimità dell'apice del ventricolo, si risolvono in ramuscoli, che si uniscono replicatamente, e si distribuiscono a tutta la superficie ventricolare, risalendo in sede subendocardica, come nel ventricolo destro, fino alla base.

In ambedue i ventricoli gli elementi della rete subendocardica (*reticolo del Purkinje*) si continuano insensibilmente con le fibre del miocardio comune.

Dal ramo sinistro un piccolo ramo si impegna nella muscolatura del setto (Mahaim).

Tutto il sistema atrioventricolare è isolato dal tessuto ambiente da un involucro di tessuto connettivo. Nell'uomo i caratteri che distinguono le fibre del sistema da quelle del miocardio comune non sono molto spiccati: le prime sono più sottili, più ricche di sarcoplasma, a striatura trasversale poco distinta. Negli Artiodattili e nei Perissodattili (Ungulati) il tronco comune, i suoi rami e le diramazioni ulteriori, sono caratterizzati dalla presenza di tipici elementi globosi, *cellule del Purkinje* (v. MUSCOLARE TESSUTO).

Il fascio di His ha una vascolarizzazione assai scarsa in confronto alle altre regioni del miocardio. Fibre mieliniche ed amieliniche e cellule gangliari del metasimpatico vi furono dimostrate nei Ruminanti.

È negata dalla maggioranza dei ricercatori la connessione diretta, per mezzo, cioè, di trabecole di tessuto specifico, fra il sistema senoatriale e quello atrioventricolare. Questa connessione è, d'altro canto, assicurata dal trapasso graduale di fibre del sistema senoatriale in quelle miocardiche comuni dell'atrio medesimo, le quali, a loro volta, in prossimità del nodo del Tawara, assumono gradualmente le caratteristiche delle fibre del tessuto di conduzione atrioventricolare.

Le ricerche fisiologiche, segnatamente quelle elettrocardiografiche, dimostrano che, normalmente, lo stimolo cardiaco nasce automaticamente, e cioè indipendentemente dallo stimolo nervoso, nel nodo senoatriale (*pausarius, pacemaker* degli AA. angloamericani); da esso l'onda contrattile si diffonde agli atri, viene indi trasmessa al nodo senoventricolare per raggiungere, attraverso il braccio comune, i rami destro e sinistro ed il ramuscolo settale, il territorio dei ventricoli; poiché il reticolo di Purkinje, in corrispondenza del quale le fibre del sistema specifico trapassano gradualmente in quelle miocardiche comuni, risale dalla punta di ciascun ventricolo fino alla base di esso, è manifesto come la contrazione ventricolare parta dall'apice del c. per propagarsi in direzione della base.

Lo studio dell'ECG embrionale ha dimostrato che le variazioni elettriche del c. fin dai primissimi stadi coincidono perfettamente con quelle dell'animale adulto; Spadolini e Di Giorgio registrarono infatti nell'embrione di pollo alla 50ª h d'incubazione le onde P, R, T, producentisi con molta regolarità.

Olivo e Posteli hanno ulteriormente ampliato questo campo d'indagini; poterono dimostrare su minuscoli

Digitized by Google

frammenti coltivati *in vitro* di miocardio embrionale di pollo, in stadi d'incubazione precocissimi (14-15 somiti), che « le oscillazioni elettriche sono rappresentate da complessi di onde del tutto simili a quelle di reperto abituale nell'elettrocardiografia umana »; questo risultato fa difetto prima della differenziazione delle miofibrille e si rileva allorché nei medesimi espianti ha luogo *in vitro* la comparsa delle miofibrille; la scomparsa delle miofibrille, che ulteriormente si produce per lo sdifferenziamento degli espianti, riporta le manifestazioni elettriche a quelle di embrioni di 9-10 somiti (un'onda semplice, lenta, sinusoidale). In accordo a F. Fredericq gli AA. concludono che « l'onda R e l'onda T sono l'espressione elettrica degli attributi fondamentali del miocardio con un determinato rapporto cronologico reciproco. Gli ECG atriale e ventricolare *in toto* non sono, pertanto, che la somma delle piccole oscillazioni miocardiche elementari, di cui mantengono e riproducono le caratteristiche cronologiche e morfologiche ».

Apparato valvolare

Nelle cuspidi atrioventricolari a completo sviluppo si descrivono una lamina assiale ed una parietale; sia l'una che l'altra risultano di uno strato superficiale e di uno strato profondo. In sintesi: la lamina assiale è caratterizzata dalla ricchezza di materiale elastico, la lamina parietale è, invece, contrassegnata dalla struttura fibrosa densa.

La differente natura istologica delle due lamine valvolari può essere bene interpretata nel suo significato, tenendo presente come gli impulsi emodinamici agiscano sulle due facce delle cuspidi in guisa sensibilmente diversa; sulla faccia assiale scorre il flusso sanguigno gettato nel ventricolo dalla contrazione atriale, mentre sulla faccia parietale si esercita la pressione sistolica ventricolare; una delle peculiari proprietà dei fasci collageni, cioè la loro inestensibilità (Petersen, G. Levi), concede pertanto alla lamina parietale di adempiere col necessario rendimento meccanico all'ufficio di lamina indeformabile, contentiva della massa sanguigna ventricolare; il materiale elastico della lamina assiale conferisce d'altro canto a quest'ultima l'adeguata plasticità elastica, la cui importanza funzionale entra in giuoco nello scorrimento delle opposte superfici assiali durante il periodo del loro reciproco contatto.

I lembi delle valvole semilunari aortiche e polmonari prendono impianto in quel tratto intermedio fra il ventricolo e l'arteria vera e propria, che merita il nome di *radice arteriosa*. Si distinguono, in ciascun lembo, una lamina assiale, una lamina media ed una lamina parietale. Si rintracciano nella struttura dei lembi valvolari arteriosi caratteri assai simili a quelli descritti nelle cuspidi atrioventricolari, e cioè: nella lamina assiale ed in quella media, che viene da molti considerata una dipendenza della prima, predomina il materiale elastico, mentre nella lamina parietale, che sottostà alla pressione della colonna sanguigna durante la diastole cardiaca, la compagine è essenzialmente fibrosa densa.

In rapporto all'età e nelle condizioni di aumentata pressione arteriosa fu riscontrato nelle cuspidi semilunari e in quelle atrioventricolari aumento del materiale elastico (M. Cappellin).

La muscolatura atriale e quella ventricolare fanno parte della struttura delle cuspidi degli osti venosi solo nei periodi iniziali dello sviluppo; poi detta muscolatura si riduce, sì che nell'adulto essa è scomparsa o residua in tracce presso la base delle cuspidi.

Sia le valvole atrioventricolari che quelle semilunari

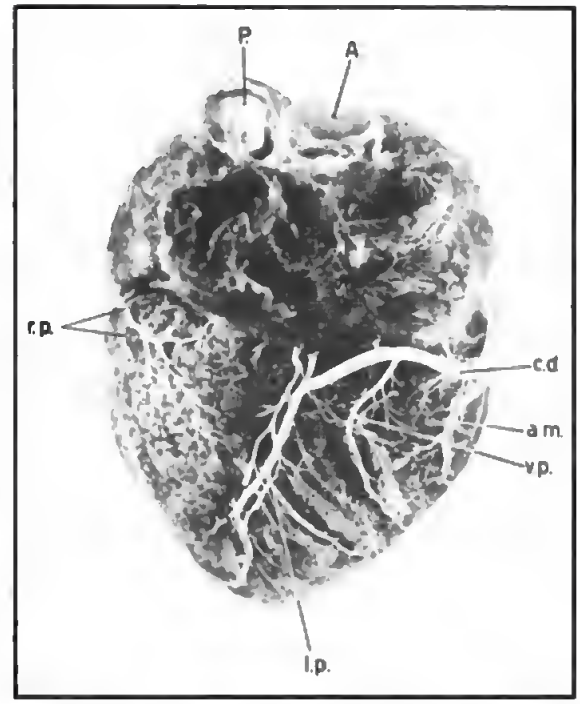


Fig. 25. Arteria coronaria destra, dimostrata in un preparato da iniezione sulla faccia diaframmatica del c.; e.d.) Tronco dell'arteria coronaria destra. a.m.) Ramo del margine acuto. v.p.) Ramo ventricolare destro posteriore. l.p.) Ramo del solco longitudinale posteriore. r.p.) Rami ventricolari posteriori dell'arteria coronaria sinistra. A) Aorta. P) Arteria polmonare. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

sono prive di vasi; se nelle prime in seno alla radice persiste tessuto miocardico, esso è, beninteso, accompagnato da vasi.

Endocardio

In forma di una membrana biancastra, splendente, liscia, tappezza le cavità cardiache, segue in tutta la loro superficie le trabecole carnee di vario ordine, e risale sui muscoli papillari, sui loro tendini, nonchè sulle facce opposte dei lembi valvolari atrioventricolari e su quella assiale dei lembi semilunari. È considerato il prolungamento nell'ambito del c. delle tuniche intima e media dei vasi, che affluiscono al c. o se ne dipartono (Favaro). Ha uno spessore diverso nei vari settori, cioè fra 50 e 500 μ. È più robusto nelle zone sulle quali il flusso sanguigno si esercita con maggiore intensità; prevale negli atri in confronto ai ventricoli. Vi si descrivono l'endotelio ed una tonaca propria; quest'ultima risulta di connettivo ricco di fibre elastiche, particolarmente abbondanti nello strato interno, mentre lo strato esterno è provvisto di elementi muscolari lisci isolati, o riuniti in fascetti. Uno strato subendocardico di connettivo lasso si interpone fra la tonaca propria endocardica ed il miocardio.

Il componente contrattile aumenta nell'endocardio parietale in rapporto all'età, soprattutto in quelle regioni degli atri che derivano da segmenti primitivamente venosi (Gasparini); tal fatto può essere riallacciato alle cospicue modificazioni strutturali dimostrate nelle vene nella senescenza fisiologica (Bucciante). Gasparini ha inoltre riscontrato, nel confronto fra c. ipoplasici ed ipertrofici, un

Digitized by Google

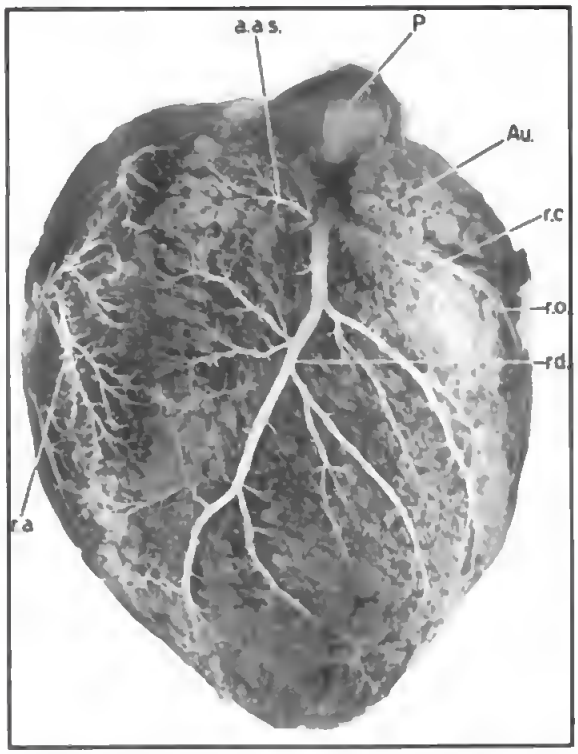


Fig. 26. Arteria coronaria sinistra, dimostrata in un preparato da iniezione sulla faccia sterno-costale del c. r.c.) Ramo circonflesso. r.d.) Ramo discendente anteriore, accolto nel solco longitudinale anteriore. r.o.) Ramo del margine ottuso. a.a.s.) Arteria adiposa sinistra. r.a.) Rami ventricolari anteriori dell'arteria coronaria destra. P) Arteria polmonare. Au) Auricola sinistra. (*Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

diretto rapporto fra la ricchezza degli elementi muscolo-elastici dell'endocardio e la robustezza del contiguo miocardio (parete degli atri); è evidente, pertanto, che sorge un adeguato tono muscolo-elastico nell'endocardio allorché esso risente impulsi emodinamici particolarmente cospicui.

Vasi

Il c. riceve sangue dalle due arterie coronarie, destra e sinistra, le quali si originano dall'aorta ascendente in corrispondenza dei seni del Valsalva destro e sinistro. I rami di ciascuna arteria, dapprima a sede subepicardica, penetrano nel miocardio, ove si distribuiscono riccamente, non oltrepassando lo strato subendocardico. La rete capillare miocardica è a maglie disposte secondo l'asse maggiore delle fibre muscolari.

L'arteria coronaria destra (fig. 25) rifornisce la maggior parte dell'atrio e del ventricolo destri, la metà posteriore del setto ed un tratto, in vicinanza di questo, della parete diaframmatica del ventricolo sinistro; contribuisce all'irrorazione del muscolo papillare sinistro posteriore. L'arteria coronaria sinistra (fig. 26) è destinata al ventricolo sinistro, alla metà anteriore del setto, e ad un tratto contiguo della superficie anteriore del ventricolo destro; contribuisce all'irrorazione del muscolo papillare anteriore destro. Esiste un'arteriola propria per il nodo senoatriale (derivante di solito dall'arteria coronaria destra); principalmente dall'arteria coronaria destra è rifornito il sistema atrioventricolare.

Lo Spalteholz ammette l'esistenza di anastomosi numerosissime fra i rami coronarici miocardici, anche di un certo calibro, derivanti, sia dalla medesima arteria che da ambedue le arterie coronarie; la portata di questa disposizione, che avrebbe molta importanza per assicurare la regolare irrorazione in caso di occlusione di qualche ramo, viene però limitata da altri ricercatori (Mouchet); le arterie coronarie, cioè, pur prive delle caratteristiche di *arterie terminali*, si comporterebbero come tali, data l'insufficienza delle anastomosi.

Conti ha dimostrato la presenza di anastomosi arterovenose del 1° tipo, contrassegnate, cioè, dal sorgere da un'arteria di una « collaterale » venosa, senza un segmento anastomotico intermedio fra i due vasi (quest'ultimo caratterizza invece le anastomosi arterovenose di 2° tipo). Egli ha pure rinvenuto arteriole miocardiche provviste di cuscinetti intimali ed altre dotate di cuscinetti pedunculati ampiamente sporgenti nel lume. È verisimile che questi dispositivi contribuiscano alla regolazione del flusso sanguigno, a seconda delle richieste funzionali più o meno intense da parte dell'organo.

Le *vene* miocardiche sono a parete sottilissima; i tronchi di raccolta a sede subepicardica raggiungono il seno coronarico ed in esse è ben rappresentato uno strato di muscolatura longitudinale, cioè a tipo propulsore; alcune piccole vene anteriori del ventricolo destro si aprono isolatamente nell'atrio destro; e parimenti le vene cardiache minime raggiungono, con i *foramina* ed i *faraminula* del Tebesio, le cavità degli atri e dei ventricoli.

La *ricca irroraziane linfatica* del c. (rete sottoendocardica, rete miocardica, rete sottoepicardica) vien raccolta da collettori affluenti in un linfonodo pretracheobronchiale e nei linfonodi posti nell'angolo di biforcazione della trachea.

Nervi

A formare il plesso cardiaco, dal quale derivano i nervi per il c., concorrono, da destra e da sinistra, anastomizzandosi fra loro, i rami cardiaci del nervo vago e quelli cardiaci del simpatico; gli uni e gli altri si distinguono in superiori, medi ed inferiori. La *porzione superficiale*, più ridotta, del plesso cardiaco, si trova al lato anteriore e sinistro dell'arco aortico ed è formata dai rami cardiaco superiore sinistro del vago e cardiaco superiore sinistro del simpatico; vi è annesso il ganglio cardiaco (dello Scarpa o del Wrisberg); la *porzione profonda* sta dietro e a destra dell'arco aortico: vi affluiscono tutti gli altri rami cardiaci vagali e simpatici. Alcuni rami, derivanti dal plesso, raggiungono direttamente gli atri o si distribuiscono alla parete dei grossi vasi ed al pericardio; la più gran parte del plesso si ripartisce nei *plessi coronari* destro o anteriore e sinistro o posteriore; dai plessi coronarici emanano i filamenti costitutivi di reti nervose: plesso subepicardico, plesso miocardico o fondamentale e plesso subendocardico.

Ganglietti microscopici, ed anche cellule gangliari isolate, si riscontrano in sede sottoepicardica; sono stati descritti anche fra i fasci del miocardio, ma le opinioni su tale ultimo reperto non sono concordi. G. Conti (1947) ha ritrovato costantemente gruppi di cellule simpatiche sotto l'epicardio nella faccia diaframmatica dell'atrio destro, presso lo sbocco del seno coronarico; egli ha veduto che, in accordo alla legge morfometabolica di G. Levi, queste cellule mostrano una spiccata complicazione dell'apparato dendritico e parafitario in rapporto all'età; di più, in c. affetti da aumento di volume per causa morbosa, ha riscontrato che le cellule gangliari mostrano un'accelerazione dei processi di complicazione morfologica: così un tre-

Digitized by Google

dicenne con c. ipertrofico presentava nelle cellule gangliari cardiache parafiti di complessità identica a quella delle cellule simpatiche cardiache di un cinquantenne con c. sano.

In corrispondenza di ciascuno dei plessi della compagine cardiaca si rintracciano terminazioni recettrici (fibre del vago) libere, od incapsulate in corpuscoli lamellari. Le fibre effettrici, nate da cellule del simpatico e del parasimpatico cardiaco, terminano, semplici o ramificate, con bottoncini, che sembrano varcare il sarcolemma delle fibre cardiache.

Il Vitali ha descritto in *Ovis aries* complessi di numerosissime fibre amieliniche, che avvolgono con fitti giri di spira le fibre di Purkinje; secondo l'A. spetta a questa disposizione un peculiare significato funzionale, quello di un apparato neuromuscolare cardiaco di natura afferente, che equivale ai propriocettori (fusi neuromuscolari) delle fibre muscolari scheletriche.

Sviluppo

Nell'embrione umano di 1,5 mm, in coincidenza al formarsi del primo somite, si apprezza bilateralmente il sorgere dell'abbozzo cardiaco, costituito, in ciascun lato del corpo, da una breve stria di cellule mesenchimali, angioblastiche, situate nella splancnopleura, nella regione della testa, ventralmente all'abbozzo del tratto caudale dell'encefalo.

Ciascuna stria, per il costituirsi di uno spazio interno, si trasforma in un tubo endoteliale, il cosiddetto *sacco endocardica*, rivestito dorsalmente dal mesoderma viscerale; quest'ultimo lo circonda ulteriormente dai lati mediale, laterale e ventrale, e si ispessisce a costituire il *mantello mioepicardico*, dal quale deriveranno il miocardio e l'epicardio. Al costituirsi del canale intestinale segue la confluenza dei sacchi endocardici in un unico tubo contornato dai mantelli mioepicardici; le pieghe, mesocardio dorsale e mesocardio ventrale, che uniscono l'abbozzo cardiaco alle pareti della cavità del corpo, sono di breve durata, segnatamente quella ventrale che scompare assai presto (fig. 27).

Pertanto il c. embrionale a questo stadio (2 mm, 8 paia di somiti) è un tubo rettilineo con un'*estremità craniale arteriasa* ed un'*estremità caudale venosa*; dalla prima si diparte il *tranco arterioso*; si connette con la seconda il *seno delle vene*, che raccoglie, ad un tempo, le vene vitelline, le vene ombelicali e, ulteriormente, le vene cardinali. Questo tubo cardiaco diviene pulsante in embrioni di pollo di 9-10 somiti (2° giorno d'incubazione), prima ancora della differenziazione delle miofibrille (Chiarugi, Olivo). L'intervallo fra il tubo endoteliale ed il mantello mioepicardico viene ad essere occupato da un tessuto con i caratteri del tessuto mucoso, che poi scompare nella maggior parte dell'organo, persistendo, peraltro, e anzi acquistando notevoli proporzioni, a livello del canale auricolare e del bulbo aortico, dove darà origine ai cuscinetti endocardici, dai quali deriveranno gli abbozzi delle valvole atrioventricolari e semilunari.

L'abbozzo cardiaco subisce un considerevole allungamento, ed in pari tempo acquista via via una posizione più caudale, portandosi al disotto della regione branchiale. Si incurva ad S con un segmento caudale, *parte venosa*, volto in dietro ed a sinistra, ed uno craniale, *parte arteriasa*, volto in avanti ed a destra; poi con lo spostamento in senso craniale del segmento venoso ed in senso caudale del segmento arterioso, e per il verificarsi di una rotazione intorno all'asse verticale dell'abbozzo, la porzione venosa di questo sarà situata dorsalmente e quella arteriosa ventralmente (fig. 28).

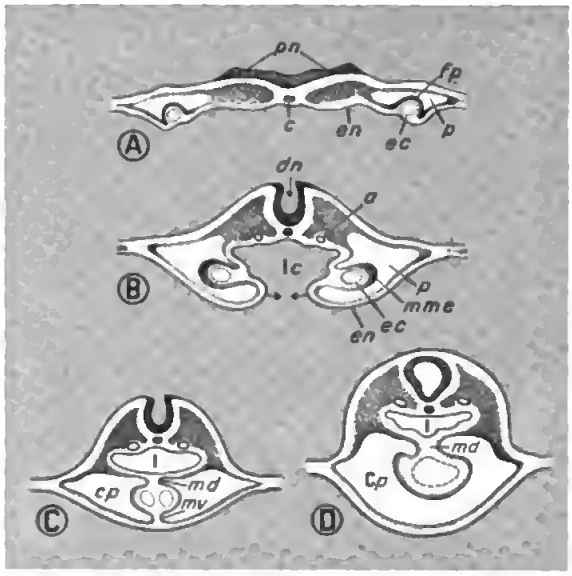


Fig. 27. Sezioni trasversali schematiche di embrione di coniglio in fasi successive, che dimostrano come il c. si sviluppi da abbozzi bilaterali, di forma tubulare, che si avvicinano e si fondono in un tubulo unico mediano. *A*): *pn*) placca nervea; *c*) corda dorsale; *p*) cavità parietale (pericardica primitiva) bilaterale; *en*) entoderma; *fp*) foglietto viscerale del pericardio applicato su (*ec*): tubulo endoteliale bilaterale, abbozzo del c. *B*): *dn*) doccia nervea, che in seguito si trasformerà nel canale nerveo; *a*) aorta; I*c*) intestino cefalico (a doccia); *mme*) mantello mioepicardico. Le altre indicazioni come in (*A*). *C*): I) intestino cefalico (a canale); cp) cavità parietale tuttora bilaterale; md) mv) meso dorsale e meso ventrale dell'abbozzo del c. rappresentato dai due tubuli bilaterali l'uno accosto all'altro. *D*) I due tubuli si sono fusi in uno; C*p*) cavità parietale divenuta unica per la scomparsa del meso ventrale del c.; il suo meso dorsale (*md*) lo congiunge alla parete dell'intestino. (*Da Chiarugi, ridisegnata*).

In coincidenza ed a seguito di questi mutamenti di forma e di sede vengono a distinguersi nell'abbozzo del c.: 1) l'*atria comune*, situato dorsalmente, ed al quale fa capo il seno venoso; 2) il *ventricola comune*, situato ventralmente, ed adducente al *bulbo arterioso*; 3) il *canale*

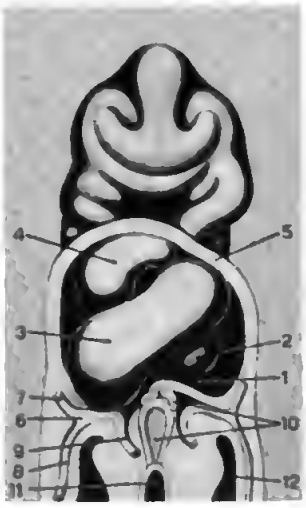


Fig. 28. C. di embrione umano della lunghezza di 2,15 mm veduto dall'avanti, messo allo scoperto con l'apertura della cavità pericardica. 1) Atrio. 2) Braccio venoso dell'ansa cardiaca. 3) Braccio arterioso della medesima. 4) Bulbo aortico. 5) Pericardio. 6) Dotto del Cuvier. 7) Vena cardinale superiore. 8) Vena ombelicale. 9) Vena onfalomesenterica. 10) Abbozzo del fegato nel setto trasverso, e, al disotto, dotto epatico. 11) Doccia intestinale. 12) Celoma. (*Da His, ridisegnata*).

Digitized by Google

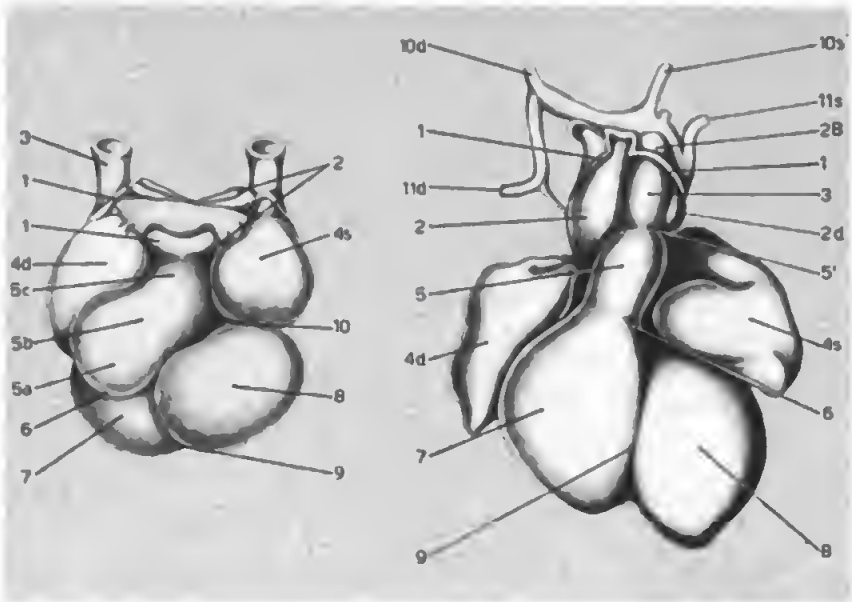


Fig. 29. Modelli del c. di embrioni umani. *A sinistra*: embrione della lunghezza di 4,53 mm. 1) Pericardio. 2) Archi aortici. 3) Vena cardinale destra. 4d) Auricola destra. 4s) Auricola sinistra. 5) Bulbo con i suoi segmenti: a, prossimale; b, medio; c, distale. 6) Solco bulboventricolare. 7) Ventricolo destro (metampolla). 8) Ventricolo sinistro (proampolla). 9) Solco interventricolare (interampollare). 10) Canale auricolare fra l'auricola ed il ventricolo di sinistra. *A destra*: embrione della lunghezza di 12 mm. 1) 4d) 4s) 5) 6) 7) 8) 9) come a sinistra. 2) Aorta ascendente. 2B) Dotto del Botallo. 3) Arteria polmonare; le arterie aorta e polmonare derivano da (5): bulbo arterioso. 5') Limite distale del bulbo con il tronco arterioso. 10d) 10s) Arterie carotidi destra e sinistra. 11d) 11s) Arterie succlavie destra e sinistra. (*Da Pernkopf e Wirtinger, ridisegnata*).

auricolare, delimitato esternamente dal solco omonimo, e reuniente l'atrio al ventricolo. In questo ultimo si riconosce un braccio discendente (*proampolla*) ed un braccio ascendente (*metampolla*), continuantesi nel tratto rigonfio, al quale segue il tronco arterioso; il solco bulboventricolare sta fra il braccio discendente e quello ascendente del ventricolo; la convessità dell'ansa, comune alla pro- ed alla metampolla, viene a corrispondere alla punta del c.; la cresta bulboventricolare, che corrisponde al solco esterno, sporge verso la cavità al limite fra pro- e metampolla.

L'atrio si accresce assai nel piano trasversale, onde esso si incurva da ciascun lato in avanti, prolungandosi nelle auricole e accogliendo nella regione mediana il bulbo ed il tronco arterioso (fig. 29); l'atrio medesimo, dapprima comunicante solo col braccio sinistro del ventricolo (proampolla), verrà poi, per peculiari spostamenti, ad aprirsi anche nel braccio destro (metampolla).

Le fasi di sviluppo fin qui ricordate mostrano nei vari tratti dell'abbozzo cardiaco una cavità impari; poi, a seguito dello stabilirsi della circolazione polmonare, si produce la sepimentazione dei successivi segmenti, e cioè, sia dell'atrio, sia del ventricolo, sia, infine, del bulbo e del susseguente tronco arterioso, in una metà destra ed in una metà sinistra.

Intorno alla 4ª settimana di sviluppo embrionale in corrispondenza della faccia posteriore dell'atrio comune si apprezza una cresta sporgente nella cavità atriale sulla linea mediana dell'abbozzo; ha nome di *setto interatriale primitivo* (*septum primum*), prolungantesi anche sulla parete anterosuperiore dell'atrio; accrescendosi questo setto si accosta al canale auricolare, restando al disotto del setto medesimo il *forame subsettale* (*ostium primum*; fig. 30).

Con lo spostarsi del forame atrioventricolare, divenuto a forma di fessura, verso destra, situandosi esso, pertanto, in un territorio intervallare fra la proampolla e la metampolla, per il fondersi, inoltre, dei cercini endocardici principali del canale auricolare (atrioventricolare) nella loro zona mediana, ed in conseguenza, infine, della coalescenza del margine del setto interatriale primitivo con i cuscinetti endocardici suddetti, per lo svolgersi, ripetiamo, di questi tre processi, il forame subsettale si chiude e ciascuna metà dell'atrio primitivo comunica con un proprio orifizio con la cavità ventricolare comune (fig. 30).

L'atrio destro e quello sinistro entrano, peraltro, prima che detti processi si siano espletati, in comunicazione mediante una discontinuità che si produce nella porzione posterosuperiore del setto interatriale e che ha nome di *forame ovale primitivo* (*ostium secundum*). Il setto interatriale medesimo, *setto primitivo* (v. sopra), contorna il forame dall'indietro all'avanti e dal basso in alto. In un tempo successivo dalla parete superoanteriore dell'atrio nasce il *setto secondario* (*septum secundum*), che viene ad essere situato a destra del setto primitivo; il margine libero concavo del setto secondario si sviluppa in direzione del margine semilunare del setto primitivo. Dal sovrapporsi e dal concrescere dei due setti il forame ovale primitivo viene ad essere ristretto e trasformato nel *forame ovale secondario*. Il setto primitivo medesimo diviene la *valvola del forame ovale*, che, prima della nascita, chiude parzialmente detto forame insieme al grosso margine del setto secondario; dopo la nascita, in rapporto al forte aumento della gettata sanguigna nell'atrio sinistro, la valvola del forame concresce col contorno del forame medesimo, attuandosi, in tal modo, l'occlusione di esso verso la 2ª-3ª settimana di vita extrauterina.

Il seno venoso si sposta col suo orifizio verso destra in guisa da sboccare nell'abbozzo dell'atrio destro. Il suo orifizio, allungato verticalmente, fa sporgenza nell'atrio medesimo ed è provvisto da ciascun lato di una piega valvolare; la piega destra e la sinistra si fondono in alto nel *setto spurio*. L'apparato valvolare del seno ha lo scopo di ostacolare il reflusso del sangue; d'altro canto cospicua importanza ha il lembo destro, poiché avvia verso il forame ovale il sangue affluente all'atrio, più precisamente quello recato dalla vena cava inferiore.

Il *setto del seno venoso*, sepimento incompleto che sorge nel seno, ne delimiterà una porzione destra, che verrà assimilata dall'atrio destro, ed addurrà a questo il dotto del Cuvier destro e la vena cava inferiore. La porzione sinistra formerà il seno coronarico e la vena obliqua dell'atrio sinistro.

Digitized by Google

Dal setto spurio e dal tratto superiore della valvola venosa destra si formerà la *cresta terminale*, che giacerà a delimitare la porzione primitiva dell'atrio da quella secondariamente assimilata e spettante al seno delle vene. Il tratto inferiore della valvola destra si scinderà in due segmenti: l'uno, a destra del setto del seno, diverrà la valvola di Eustachio; l'altro, a sinistra di quello, sarà la valvola di Tebesio. La valvola venosa sinistra si addosserà al setto interatriale, contribuendo alla sua organizzazione.

Nell'atrio sinistro avrà luogo parimenti l'assimilazione della vena polmonare e dei suoi due rami principali da parte dell'atrio primitivo; ne risulterà lo sbocco separato di due polmonari destre e di due sinistre nella cavità dell'atrio definitivo.

Nei riguardi della separazione in seno al ventricolo primitivo dei ventricoli destro e sinistro, in sintesi i fatti morfogenetici sono i seguenti. Allorquando la regione ventricolare ha assunto posizione ventrale, accolta nella doccia formata dal complesso atriale, la cresta *bulbo-auricolare* (che fa seguito al solco omonimo, posto nell'intervallo fra la regione atriale e l'antistante bulbo arterioso) scende verticalmente in direzione del solco fra proampolla e metampolla e pertanto ne risulta un setto *interventricolare primitivo*. La sua durata è, peraltro, transitoria, si riduce ben presto, ed il suo residuo si ritroverà cranialmente nella *cresta sopraventricolare* del c. a termine.

In pari tempo il *solco interventricolare* si presenta là dove inferiormente la proampolla immette nella metampolla (regione della punta); vi corrisponde in cavità il setto interventricolare definitivo, semilunare a margine concavo verso l'alto, che si avvicina progressivamente alla regione della base, restando, peraltro, temporaneamente pervio in alto a delimitare il *forame interventricolare* (fig. 30). Avrà luogo, poi, la fusione del setto medesimo in avanti con il residuo del setto interventricolare primitivo e con il margine anteriore del *setto del bulbo arterioso* (v. sotto); indietro con i cercini endocardici atrioventricolari, a loro volta coalescenti nel segmento mediano. Una piccola area del forame interventricolare è destinata a restare pervia più durevolmente e si chiuderà solo prima della nascita per l'accrescimento verso il ventricolo del setto del bulbo; si formerà, al suo posto, la porzione membranosa del setto interventricolare.

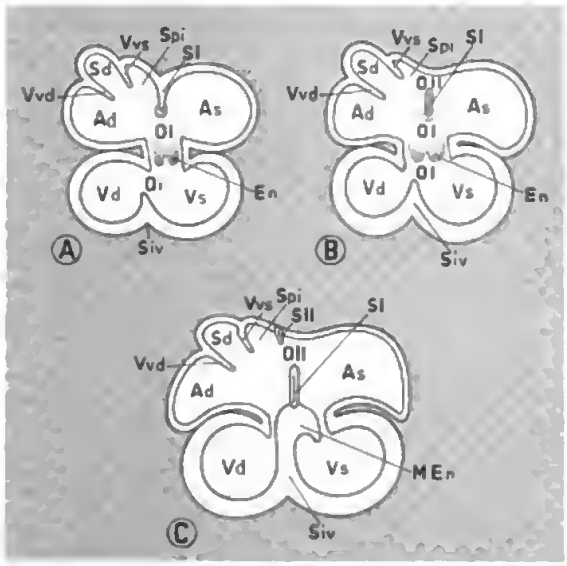


Fig. 30. Schemi che illustrano in 3 fasi successive, *A*, *B*, *C*, la formazione dei setti del c. in embrione di coniglio. Sd) Corno destro del seno delle vene. Vvd) Vvs) Valvola destra e valvola sinistra del seno. Ad) As) Atri destro e sinistro. SI) Setto interatriale primo. Spi) Parte intersettale dell'atrio destro. OI) Orifizio primo di comunicazione fra i due atri. En) Cercini endocardici nel canale auricolare. Vd) Vs) Ventricoli destro e sinistro. Oi) Orifizio interventricolare. Siv) Setto interventricolare. OII) Orifizio secondo di comunicazione fra i due atri. SII) Setto interatriale secondo. MEn) Parte membranosa del setto interventricolare e cercini endocardici nel canale auricolare. (*Da Born, ridisegnata*).

L'individualizzazione delle arterie polmonare ed aorta e la separazione dei rispettivi cono arterioso e canale aortico, integranti rispettivamente il ventricolo destro e il ventricolo sinistro, sono conseguenze del processo di divisione longitudinale del bulbo e del tronco arterioso. Esso ha luogo per il costituirsi del *setto del bulbo*, e del setto *aortico-polmonare*. Il setto del bulbo nasce dalla fusione dei cuscinetti endocardici longitudinali principali situati, l'uno anteriormente, l'altro posteriormente, in corrispondenza dell'estremità ventricolare del bulbo; essi ascendono, peraltro, con decorso spirale dal davanti all'indietro e da destra a sinistra, per un percorso pari a 3/4 dell'intera spira, onde il cuscinetto anteriore diverrà laterale destro, quello posteriore terminerà laterale sinistro; in sintesi: il setto del bulbo, alla sua terminazione distale, è diretto frontalmente. Il setto aortico-polmonare ascende anch'esso spiralmente nel tronco arterioso e lo suddivide nell'aorta e nell'arteria polmonare, mettendosi, d'altro canto, in connessione col setto del bulbo. La separazione dei due vasi è completata dall'approfondirsi di solchi superficiali, posti a livello delle linee contrapposte di inserzione del setto.

Per le malformazioni, la cui genesi è legata ad incompleta o imperfetta sepimentazione delle cavità cardiache, v. sotto, col. 1712 e segg.

Bibliografia

Abrahám A., *Microscopic Innervation of the Heart and Blood Vessels in Vertebrates Including Man*, 1968, Pergamon, Oxford.
Bargmann W., Doerr W., *Das Herz des Menschen*, 1963, Thieme, Stuttgart.
Benninghoff A., Goerttler K., *Trattato di anatomia umana*, 1973, Piccin, Padova.
Braus H., Elze C., *Anatomie des Menschen*, 1960, Springer, Berlin.
Broman J., *Ueber die Entwickelung des membranösen Pericardium und des Zwerchfells bei den Wirbelhieren. Ergebnisse d. Anat. u. Entwick.*, XX Bd, 1H, 1911, Wiesbaden.
Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1972, 10 ed., Vallardi, Milano.
Crelin E. S. *Anatomy of the Newborn*, 1969, Lea & Febiger, Philadelphia.
Gray H., *Anatomy Descriptive and Applied*, 1967, 34 ed., Howden, London, New York.
Lambertini G., *Manuale di anatomia dell'uomo*, 1970, Piccin, Padova.
Loreti F., *Elementi di anatomia generale e di embriologia del cuore, del pericardio e dei vasi sanguiferi*, 1971, 2 ed., Idelson, Napoli.
Mollard J., *Le nerf du coeur*, in *Rev. Gèn. Histol.*, III, 1908, Paris.
Orts Llorca Fr., *Anatomia umana*, 3 ed., Editorial cientifico-medica, Barcellona-Madrid.
Paturet G., *Traité d'anatomie humaine*, 1957, Masson, Paris.
Quain J., *Elements of Anatomy* (new ed. Schafer E. A. *et al.*), 1908, Longmans, London.
Renaut J., Mollard J., *Le myocarde*, in *Rev. Gén. Histol.*, III, 1908, Paris.
Rouvière H., *Anatomie humaine descriptive et topographique*, 1924, Masson, Paris.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 4 ed., 1965, UTET, Torino.

LUIGI BUCCIANTE

Digitized by Google

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Introduzione (col. 1671). - **Anamnesi** (col. 1671): *Anamnesi familiare e fisiologica. - Anamnesi patologica remota. - Anamnesi patologica prossima.* - **Esame obiettivo generale** (col. 1673). - **Ispezione e palpazione** (col. 1675). - **Percussione** (col. 1675). - **Ascoltazione** (col. 1677): *I due toni normali del cuore. - Toni aggiunti. - Rumori di soffio. - Influenza di alcune manovre e di alcuni farmaci sui rumori cardiaci. - Rumori cardiopolmonari.* - **Esami speciali** (col. 1695): *Esami poligrafici. - Determinazione della velocità circolatoria. - Cateterismo cardiaco e altre tecniche cruente. - Determinazione della portata cardiaca. - Determinazione della pressione venosa. - Esame del fondo dell'occhio. - Determinazione della capacità vitale. - Analisi di laboratorio. - Prove funzionali.* - **Diagnosi e valutazione del malato di cuore** (col. 1702). - **Semeiotica radiologica** (col. 1703): *Tecniche radiologiche. - Semeiotica radiologica del cuore normale. - Semeiotica radiologica del cuore patologico.*

Introduzione

La semeiologia del malato di c., la raccolta cioè dei sintomi e dei segni, che, criticamente elaborati, conducono alla diagnosi, consta, come di regola per qualsiasi infermità, di alcune tappe, generalmente successive: *a*) l'anamnesi, *b*) l'esame obiettivo, *c*) le indagini speciali di laboratorio. In questa esposizione verranno trascurati quei dati, soprattutto anamnestici, che fanno parte della normale tecnica dell'esame di ogni infermo; verrà richiamata invece l'attenzione su quei punti che hanno particolare interesse nel caso del malato di c.

La raccolta dei dati semeiologici deve mirare a condurre ad una diagnosi la quale sia completa da ogni punto di vista e precisamente comprenda : *a*) la causa della malattia (diagnosi etiologica); *b*) il tipo e il grado dell'eventuale lesione anatomica (diagnosi anatomica); *c*) il tipo e il grado dell'alterazione della funzione cardiaca (diagnosi funzionale); *d*) il grado di efficienza fisica dell'infermo (capacità funzionale); *e*) le altre eventuali malattie associate.

Quasi tutti i medici e gli ospedali specialmente interessati alla cardiologia fanno uso di cartelle cliniche nelle quali sono preindicati i dati da ricercare durante lo svolgimento dell'anamnesi e dell'esame obiettivo con evidente guadagno di tempo e minore pericolo di dimenticanze.

Anamnesi

Anamnesi familiare e fisiologica

Vanno anzitutto sempre ricercate le malattie cardiache, l'ipertensione arteriosa, la febbre reumatica, il diabete mellito ed inoltre eventuali malattie a carattere eredofamiliare.

Un attento esame anamnestico familiare fornisce spesso preziosi orientamenti diagnostici e prognostici e può chiarire altresì il legame (difetti enzimatici) della cardiopatia con altre affezioni generali associate (tesaurismosi, distrofie muscolari, etc.).

Nelle cardiopatie congenite inoltre si deve indagare sempre sulla consanguineità dei genitori e sulla possibile azione teratogena, in gravidanza, di sostanze tossiche (talidomide, sulfaniluree, etc.) nonché di malattie virali (soprattutto importante è la rosolia nei primi due mesi di gravidanza).

Nell'anamnesi fisiologica occorre ricercare l'abuso di alcol o di tabacco, il numero e l'epoca delle gravidanze, la permanenza protratta in ambienti fortemente umidi, etc.

Anamnesi patologica remota

Ricercare la presenza, il numero, la durata, la gravità e l'età di comparsa degli eventuali attacchi di reumatismo articolare acuto, di movimenti coreici, di febbricole prolungate di natura non chiara e di tonsilliti ripetute, tutti possibili fattori della cardiopatia reumatica. Indagare sulla presenza della sifilide, sull'età alla prima infezione, sulle cure praticate, sul comportamento della reazione di Wassermann, facendo ricorso nei casi dubbi al test di Nelson. Ricercare la presenza di affezioni renali, mediche o chirurgiche, capaci di provocare ipertensione arteriosa; di affezioni tiroidee; di malattie broncopolmonari; di affezioni setticemiche gravi; della scarlattina e della difterite. Particolare attenzione merita inoltre la ricerca anamnestica (completata da rilievi obiettivi) relativa ad anomalie o malattie congenite specie del sistema osteoarticolare e muscolare che vanno spesso associate a malformazioni cardiovascolari, alcune delle quali particolarmente frequenti. Ricordiamo la sindrome di Marfan (aneurisma dell'aorta spesso localizzato ai seni di Valsalva), quella di Ellis van Creveld (atrio unico), quella di Ehlers-Danlos (tetralogia di Fallot, aneurisma dissecante dell'aorta), le varie mucopolisaccaridosi (accorciamento delle corde tendinee con insufficienza valvolare) e soprattutto la sindrome di Turner (coartazione aortica) e il mongolismo (canale atrioventricolare comune) nei quali è ben noto l'errore cromosomico.

Anamnesi patologica prossima

I sintomi da ricercare soprattutto sono i seguenti.

1. *Affanno.* – Va ricercato con attenzione: se esso interviene a riposo o dopo sforzo, se vi è proporzione tra l'affanno a riposo e quello dopo sforzo, se vi sono crisi dispnoiche notturne, se queste si accompagnano a stridore respiratorio (broncospasmo) ovvero a rumore di gorgoglio con emissione dalla bocca di saliva schiumosa rosea (edema polmonare). Il tipo del respiro può consistere in una semplice accelerazione e maggiore profondità, ovvero in serie di respiri di profondità crescente e decrescente e separati da pause (Cheyne-Stokes) o, infine, in sospiri profondi e isolati (*dispnea sospirosa*) di origine psiconevrotica.

2. *Dolore toracico.* – Ne vanno ricercati la durata, la sede precisa, le eventuali irradiazioni, il carattere, e precisamente se sia oppressivo, puntorio, gravativo, urente, costrittivo, se esso si presenti a riposo o durante lo sforzo, se si modifichi col respiro o nei vari decubiti, se risponda o meno ad eventuale terapia.

3. *Palpitazioni.* – Possono insorgere a riposo o dopo sforzo, dar l'impressione di battito regolare o irregolare, iniziare o cessare improvvisamente o gradualmente (*cardiopalmo* [v.]; v. anche: NEVROSI).

Altri segni o sintomi da ricercare sono le *sincopi*, le *vertigini*, gli *edemi* (a proposito di questi è importante notare se sono più marcati alla sera ovvero continui), l'*insonnia*, la *debolezza*, la *tosse*, la *sudorazione fredda*, le *emottisi*, i *disturbi digestivi*, il dolore all'ipocondrio destro, la *febbre*, il comportamento delle urine e particolarmente la presenza di *nicturia*, *oliguria*, *crisi poliuriche*, etc.

Nelle cardiopatie congenite è importante indagare sulla presenza o meno della *cianosi* (v.), precisarne l'epoca di comparsa (se già presente alla nascita e comunque precoce o tardiva), l'intensità, i caratteri topografici (distrettuale o diffusa), la costanza ovvero l'accessionalità. Andrà ricercata inoltre la presenza di *squatting* o di altri particolari atteggiamenti assunti dal bambino per favorire l'ossigenazione ematica e l'utilizzazione periferica del-

Digitized by Google

l'ossigeno, e si indagherà accuratamente sulla possibile genesi ipossiemica di eventuali manifestazioni convulsive (v. sotto: *malformazioni congenite del c. e dei grossi vasi*). In tutti i casi è poi molto importante farsi un'idea precisa della capacità funzionale del malato, e cioè chiedere, cercando di precisare nel modo più esatto possibile, quanti piani di scale egli é in grado di compiere senza doversi fermare e con quale rapidità, e se l'arresto sia dovuto soprattutto a affanno, a dolore toracico ovvero a stanchezza.

Esame obiettivo generale

Già durante il colloquio che si è avuto con il malato ci si accorgerà dell'eventuale *affonno*. Si esamineranno poi:

1) la *costituzione corporeo*; 2) lo *sviluppo*; 3) lo *stoto di grovità*; 4) lo *stoto di nutrizione*; 5) il *decubito* (ortopnoico, genupettorale, accovacciato, etc.) che può essere espressione del particolare tipo di cardiopatia e della sua gravità (insufficienza ventricolare sinistra, pericardite, cardiopatia congenita, etc.); 6) la *focies*: *mitrolico*, caratterizzata da un colorito cianotico, particolarmente dei pomelli e delle labbra; *tricuspidale*, cianotica anch'essa, ma su di uno sfondo pallido e leggermente subitterico; *aortica*, di colorito pallido; *onginosa*, durante l'attacco, pallida e ansiosa; nell'*inforto*, ansiosa, cianotica, grigiastra e coperta di sudore; 7) il *colorito*, pallido, subitterico, cianotico. La cianosi (v.) va ricercata con particolare attenzione e ne va precisato il tipo (violacea, purpurea, grigia), la sede, se compaia durante lo sforzo o il pianto, e, nei limiti del possibile, la genesi centrale (da difetto di ossigenazione polmonare o da cortocircuito destro-sinistro) o periferica (da eccessiva desaturazione nelle condizioni di stasi o di bassa portata). Utile per stabilire l'origine centrale è la persistenza della cianosi dopo massaggio protratto del lobulo auricolare (metodo di Lewis) ovvero la dimostrazione di una saturazione arteriosa di O_2 inferiore all'85%; 8) la presenza di *noduli di Osler* e di *petecchie*, queste soprattutto nelle congiuntive; 9) la *formo delle dito e delle unghie*, che nei cardiopatici congeniti e nelle alterazioni croniche dei polmoni può essere deformata a bacchetta di tamburo e a vetro di orologio; 10) l'*edema*, presente di solito nelle parti più declivi degli arti inferiori; se il malato è degente a letto da tempo, esso si localizza in corrispondenza delle regioni adduttorie e al sacro; 11) la *temperoturo*, in alcuni casi di collasso, quali, per es., nell'infarto miocardico, sarà ricercata nelle cavità interne rettale od orale, poichè la temperatura cutanea può essere inferiore a quella reale a seguito della costrizione dei capillari superficiali; 12) l'esame dell'*apparato vascolare arterioso* consterà, dapprima, nell'esame del polso radiale, che andrà eseguito dai due lati, e di esso si apprezzerà la simmetricità ed il sincronismo, la frequenza (frequente o raro), il ritmo, la durezza o consistenza (duro o molle), l'ampiezza (grande o piccolo), la tensione (teso o ipoteso), la forma o durata (celere o tarda) e altri caratteri (dicroto, anacroto, alternante, paradosso per diminuzione nell'inspirazione, etc.); v. POLSO ARTERIOSO. L'assenza dei polsi radiali, specie nelle giovani donne, va correlata ad una particolare malattia dell'arco aortico o malattia di Takayasu (v. TAKAYASU, MALATTIA DI). Si dovranno ricercare anche le pulsazioni delle carotidi, delle arterie degli arti inferiori, dell'arcata femorale e del dorso dei piedi. In alcuni casi particolari sarà utile anche la ricerca del circolo collaterale dorsale, specialmente nelle regioni interscapolo-vertebrali (ricerca di un'eventuale coartazione dell'aorta). Per l'oscillometria v. OSCILLOMETRIA E OSCILLOGRAFIA. Infine lo stato delle vene andrà anch'esso osservato, tenendo conto della presenza

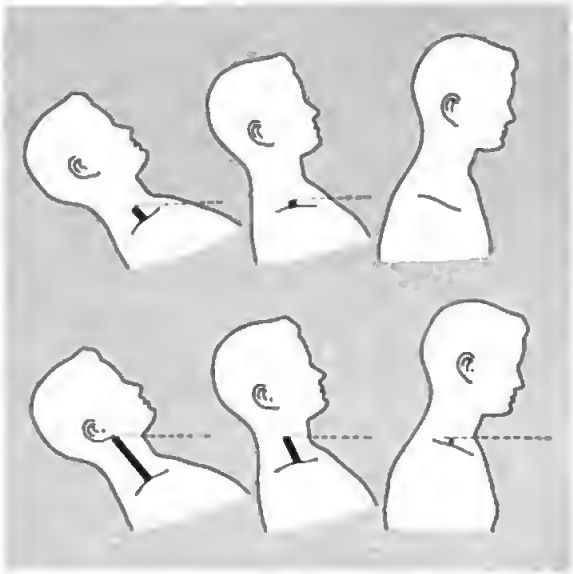


Fig. 31. *In alto*: schema che dimostra il grado di ingorgo della giugulare esterna, secondo l'inclinazione del tronco, quando non vi è stasi. *In basso*: ingorgo della giugulare esterna, in rapporto alla inclinazione del tronco, quando vi è stasi. (*Da Cossio, modificato*).

di varici, di ulcerazioni, di eczemi varicosi (v. anche: CIRCOLATORIO APPARATO, *semeiotico*).

L'*esame segmentario* terrà presente, oltre ai dati comuni all'esame di ogni infermo, anche e in special modo:

al *capo* la presenza di eventuali ectasie vasali, di esoftalmo, lo stato delle tonsille e la ricerca di infezioni dentarie;

al *collo* va esaminato con attenzione lo stato delle vene; se vuote o ripiene di sangue e se ripiene in decubito orizzontale, semiseduto o seduto (indice dell'aumento di pressione nella cava superiore: fig. 31), e se pulsanti o immobili. Le pulsazioni venose possono essere differenziate da quelle arteriose perché le prime presentano 2 o 3 ondulazioni per ogni battito cardiaco e perché scompaiono con leggera compressione digitale. Tra i più significativi rilievi patologici, meglio esplorabili con la flebografia, ricordiamo il polso venoso positivo con assenza del collasso sistolico (tipico dell'insufficienza tricuspidale e dello scompenso destro), l'onda *o* gigante (nella stenosi tricuspidale e polmonare) e l'assenza dell'onda *o*, tipica della fibrillazione atriale. Va inoltre ricercata l'eventuale danza delle arterie. Si potranno mettere in evidenza i segni di Olliver (tenendo sollevata in alto la laringe tra le dita, si avverte il suo ritmico stiramento in basso ad ogni sistole), di Cardarelli (pulsazioni della laringe sincrone col polso, se la si sposta a destra), di Grocco (percezione chiara dei toni cardiaci quando si ascolta sulla trachea), ricercando le eventuali pulsazioni o i soffi trasmessi al tubo laringotracheale con le opportune manovre. L'ascoltazione e la palpazione possono mettere in evidenza soffi e fremiti di origine venosa o arteriosa, sulle giugulari, carotidi, etc. Va anche ricercata la presenza di ipertrofia circoscritta o diffusa della tiroide.

Nell'*esame del torace* si ricercheranno i segni di stasi polmonare e di eventuali versamenti pleurici, più frequenti a destra che a sinistra, nei gravi stati di scompenso di circolo. Meritevoli di attenzione alcune deformazioni del torace (*pectus excavatum*, cifoscoliosi, etc.) respon-

Digitized by Google

sabili di disturbi cardiaci (soprattutto aritmie e c. polmonare) e la ricerca della dolorabilità alla pressione sulle articolazioni condrosternali (sindrome di Tietze) che può mentire una sintomatologia stenocardica.

All'*addome* si ricercherà la grandezza, la consistenza e la dolorabilità del fegato, la presenza di un eventuale ingrandimento della milza, la presenza di reticolo venoso e di ascite. Importante anche il rilievo di una pulsazione epatica espansiva (insufficienza tricuspidale) e la ricerca del reflusso epatogiugulare. Nelle sindromi ipertensive si ricercherà in sede paraombelicale la presenza di soffio arterioso da stenosi delle arterie renali.

Infine, l'esame obiettivo terminerà con la *determinazione della pressione arteriosa* (v. PRESSIONE SANGUIGNA).

Ispezione e palpazione

La regione precordiale può presentarsi prominente (*bozza precordiale*) per ingrandimenti del c. o per versamento pericardico. Prominenze circoscritte, pulsanti o no, possono aversi nella regione del manubrio sternale per aneurismi dell'aorta. Retrazioni sistoliche degli spazi intercostali sono un segno incerto di aderenze fra il pericardio e la parete toracica. L'itto della punta si scorge e si palpa di regola nel 4° o 5° spazio intercostale all'interno dell'emiclaveare. Lo spostamento verso l'esterno può essere dovuto semplicemente a una posizione orizzontale del c. Lo spostamento in basso, o in basso e all'infuori, indica di solito un ingrandimento dell'organo. L'itto puntale può essere più o meno esteso ed intenso (cupoliforme nella insufficienza aortica) e di esso si dovrà anche ricercare la spostabilità nei cambiamenti di decubito. La mancanza di spostamento dell'itto nel passaggio dal decubito laterale destro al laterale sinistro è generalmente indice di pericardite adesiva, ma può dipendere anche da forte ingrandimento del c. La palpazione può mettere in evidenza la presenza di fremiti e di impulsi e di essi va ricercata l'intensità, il rapporto con il ciclo cardiaco (sistolici, diastolici, presistolici), la sede rispetto ai focolai di ascoltazione o alle regioni topografiche del torace. È norma generale, per situare un fenomeno palpatorio o ascoltatorio nell'esatta fase della rivoluzione cardiaca, controllare contemporaneamente con le dita dell'altra mano le pulsazioni delle carotidi al collo: la tecnica, da alcuni seguita, di prendere come riferimento il polso radiale, può talora, per il ritardo dell'onda sfigmica, dar luogo ad errori.

Anche al di fuori dell'area cardiaca, su tutto il torace, sia anteriormente che lateralmente e posteriormente, vanno ricercati con cura eventuali impulsi e fremiti. Infine si ricercheranno eventuali punti o zone dolenti alla pressione.

Percussione

Mediante la percussione è possibile delimitare una zona detta di *ottusità assoluta*, ed una di *ottusità relativa* (fig. 32). La prima corrisponde alla superficie cardiaca posta a diretto contatto della parete toracica senza l'interposizione polmonare: va delimitata con percussione molto leggera, ha normalmente forma triangolare e si estende in senso orizzontale dal margine sternale sinistro verso sinistra fino a 5 cm dalla linea mediana, e, in senso verticale, dal margine inferiore della 3ª costola alla risonanza timpanica dell'epigastrio. La sue variazioni di ampiezza dipendono, generalmente, da modificazioni piuttosto dei polmoni che non del c. (nell'enfisema polmonare, per es., essa scompare, e si ingrandisce, invece, nella retrazione fibrosa dei polmoni), ma può anche ingrandirsi per aumento di volume del c. oppure per versamento pericardico.

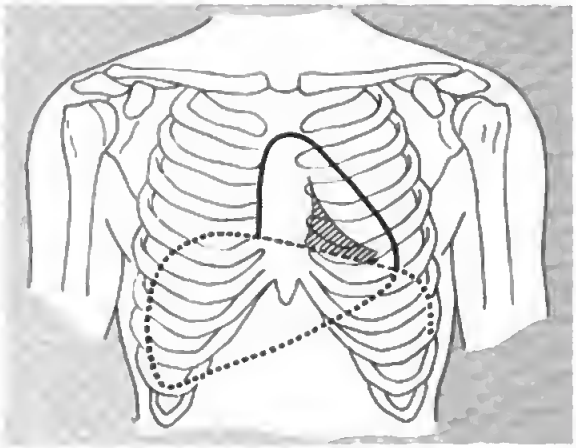


Fig. 32. Delimitazione dei margini cardiaci: limiti dell'ottusità relativa (tratto unito) e area di ottusità assoluta (area tratteggiata). Nello schema è stata inoltre rappresentata la proiezione del fegato e del diaframma (linea tratteggiata). (*Da Cossio, modificata*).

La zona di ottusità relativa corrisponde (o dovrebbe corrispondere) alla proiezione nella parete anteriore del torace dei limiti cardiaci nel piano frontale: va eseguita con percussione relativamente forte per i margini destro e sinistro e più leggera per la punta. Un metodo largamente usato è quello di Orsi-Grocco, nel quale la percussione è detta *palpatoria*, perché il polpastrello del dito su cui si percuote è fatto aderire fortemente alla parete toracica ed apprezza, mentre l'orecchio ode la variazione del suono plessico, un cambiamento palpatorio della vibrazione della parete stessa. Ecco i limiti che si ottengono normalmente con questi tipi di percussione (fig. 33).

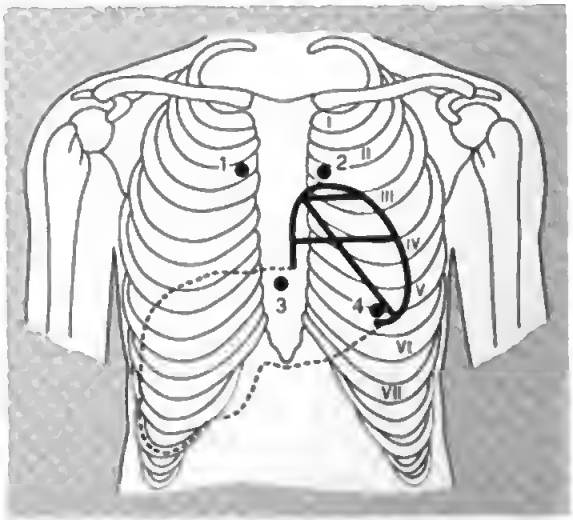


Fig. 33. Diametri cardiaci determinati con il metodo di Orsi-Grocco e focolai di ascoltazione. 1) Focolaio di ascoltazione dell'aorta. 2) Focolaio di ascoltazione dell'arteria polmonare. 3) Focolaio di ascoltazione della tricuspide. 4) Focolaio di ascoltazione della mitrale. Nello schema è stata inoltre rappresentata la proiezione del fegato (linea tratteggiata). (*Da Messini, modificata*).

Diametro obliquo (ventricolo sinistro: 8,5-9 cm). – Si proceda dall'alto al basso, lungo la marginale sinistra dello sterno sino a trovare ottusità (margine superiore della 3ª costola). Si fissi la punta (con la palpazione e la percussione raggiata). Si tracci una linea fra l'ipofonesi osservata lungo la marginale sternale e la punta.

Diametro trasverso (ventricolo destro: 7,5-8 cm). – Si percuota lungo la 4ª costola da sinistra verso la linea mediana; si uniscano i due estremi dell'ottusità, cioè, normalmente, estremo destro: all'unione del terzo medio col terzo sinistro dello sterno; estremo sinistro: un po' all'interno dell'emiclaveare sinistra.

Trotto orizzontale (1,5-2 cm dallo marginale sinistra). – Si percuota da sinistra in senso mediale lungo la 3ª costola sino ad incontrare l'ottusità.

Si delimiti poi l'angolo epato-cardiaco.

Riguardo alla *percussione* va notato che con essa non si ottengono dati corrispondenti alla reale forma dell'organo: i dati pereussori hanno valore relativo al metodo usato e corrispondente alla personale esperienza dell'osservatore. Se confrontiamo i due metodi ora esposti (metodo Orsi-Grocco e metodo dell'ottusità relativa) vediamo che il margine destro del c. normale, ad es., si trova col primo metodo all'unione del terzo medio col terzo sinistro dello sterno; col secondo metodo 4,5 cm a destra della linea mediosternale. Il rapporto fra la superficie cardiaca desunta dalla percussione e quella desunta dall'osservazione radiologica mostra di solito un'eccedenza del limite percussorio sinistro, e un'eccedenza del limite ortodiagrafico destro verso l'esterno. Con la pereussione è difficile apprezzare piccole variazioni di grandezza e di forma del c. e, allorehé si abbiano a decidere quesiti delicati, quali, ad es., il valore da dare ad un soffio sistolico in base alla grandezza del c. e si sospetti che esso sia soltanto minimamente ingrandito, è di gran lunga più prudente affidarsi all'esame radiologico. La percussione, invece, può essere utile per apprezzare notevoli variazioni di grandezza del c. e, in questo caso, allorehè non si disponga dell'esame radiologico, essa può fornire dati diagnostici ed anche elementi per la valutazione prognostica. Per la descrizione delle variazioni patologiche del reperto percussorio, si rimanda ai capitoli speciali relativi alle varie cardiopatie.

Ascoltazione

Si può praticare con l'orecchio nudo, con lo stetoscopio rigido o con il fonendoscopio ad imbuto o a membrana: i diversi metodi hanno una diversa sensibilità nei riguardi delle varie frequenze dei fenomeni ascoltatori e, precisamente: l'orecchio appoggiato sul torace e lo stetoscopio rigido permettono di percepire meglio i fenomeni di bassa frequenza (rullii e galoppi), mentre il fonendoscopio a membrana è più adatto per rilevare i rumori a frequenza elevata (soffi diastolici aortici; fig. 34).

L'ascoltazione viene normalmente eseguita sui classici focolai o punti di ascoltazione corrispondenti (fig. 33) agli orifizi valvolari (aortico, polmonare, mitralico, tricuspidale) e ricercando poi le irradiazioni di eventuali rumori (al collo, al dorso, alle ascelle, etc.). Di recente tali punti «fissi» di ascoltazione sono stati integrati con «aree» di ascoltazione della superficie toracica, che, in base a studi fisiolngici, e a rilievi di fonocardiografia endocardica, epicardica ed esterna, si sono dimostrati corrispondere meglio al significato dinamico dei fenomeni acustici e alle esigenze cliniche. Si è cercato così di superare la mancanza di corrispondenza topografica che può verificarsi a causa delle modificazinni morfovolumetriche e alle rotazioni del c. e dei vasi in condizioni fisiologiche e patologiche. Le nuove aree di ascoltazione sono state indicate con i nomi propri delle cavità cardiache (ventricolare sinistra e ventricolare destra; auricolare sinistra e destra) o dei vasi (area aortica e polmonare) ove i rumori prendono origine. Nella fig. 35, *A*, *B*, *C*, sono stati tracciati i loro limiti sulla superficie anteriore del torace in condizioni normali e rispettivamente in condizioni di dilatazione del ventricolo sinistro e del ventricolo destro. Nella fig. 35, *D* infine sono indicate le aree di ascoltazione poste sulla parete posteriore del torace e che si riferiscono rispettivamente all'aorta toracica discendente, all'atrio sinistro e all'arteria polmonare.

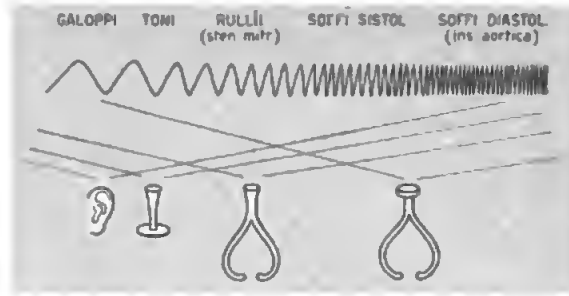


Fig. 34. Rappresentazione schematica della elettività di percezione delle varie frequenze e dei vari fenomeni ascoltatori a seconda del mezzo tecnico impiegato: in corrispondenza dei fenomeni ascoltatori è indicato il mezzo acustico più idoneo a percepirli. (*Originale Puddu*).

Durante l'ascoltazione è utile seguire un metodo che permetta, per così dire, l'isolamento dei dettagli acustici: si cercherà, cioè, di concentrare la propria attenzione successivamente su ognuno dei fenomeni sonori isolandolo mentalmente dagli altri che compongono il quadro complessivo, e soltanto dopo avere raccolto, analizzato e valutato, ad uno ad uno, tutti questi elementi si cercherà di ascoltare in modo, per così dire, sintetico, e si giungerà all'interpretazione diagnostica di tutto il complesso acustico in esame.

Si ricereheranno e si analizzeranno così, dapprima i 2 toni normali, apprezzando la eventuale assenza, l'intensità, il timbro di ognuno di essi su ogni focolaio ascoltatorio. Per situare esattamente i toni nel ciclo cardiaco, è talvolta utile palpare la carotide: il I tono coincide col polso carotideo. Si apprezzeranno le eventuali anormalità del ritmo. Si ricereheranno poi gli sdoppiamenti dei toni e i toni aggiunti (v. sotto). Si ricercheranno quindi gli eventuali rumori di soffio e di ognuno di questi si dovrà notare il tempo nel ciclo cardiaco, la sede di massima intensità e le irradiazioni, l'intensità, la frequenza, il timbro. Non di rado, per non lasciarsi sfuggire nessun fenomeno ascoltatorio, sarà opportuno ripetere l'ascoltazione, prima col fonendoscopio, poi direttamente con l'orecchio, ripeterla dopo aver fatto mutare il decubito al malato (sul fianco sinistro nella stenosi mitralica, in piedi o bocconi nella insufficienza aortica) e ripeterla ancora dopo aver fatto eseguire uno sforzo al paziente.

Raccolti tutti questi elementi, si giungerà, come si è detto, alla interpretazione sintetica e alla valutazione diagnostica dell'intero quadro ascoltatorio.

Facciamo seguire una breve esposizione dei principali fenomeni ascoltatori cardiaci normali e patologici.

I 2 toni normali del cuore

Il I tono è più forte alla punta e coincide con l'inizio della sistole ventricolare e la chiusura delle valvole atrioventricolari. Il II tono si ode più forte alla base: coincide con la chiusura delle valvole semilunari e con la fine della sistole ventricolare (fig. 36).

Digitized by Google

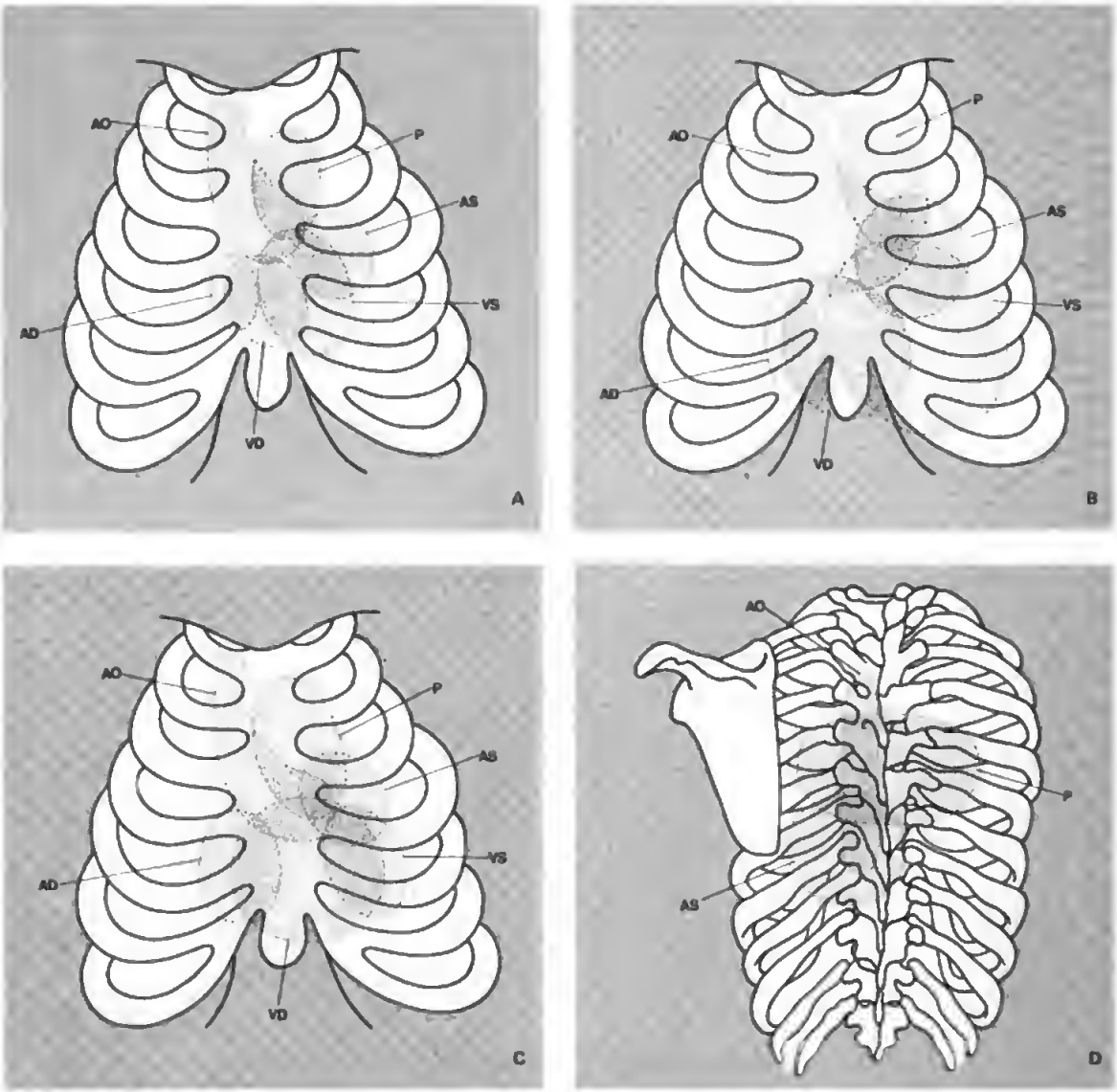


Fig. 35. Aree di ascoltazione nella regione precordiale. *A*) Per c. di dimensioni normali. *B*) In caso di dilatazione del ventricolo sinistro. *C*) In caso di dilatazione del ventricolo destro. *D*) Aree posteriori d'ascoltazione. AO) Area aortica. P) Area polmonare. AS) Area auricolare sinistra. VS) Area ventricolare sinistra. VD) Area ventricolare destra. AD) Area auricolare destra. (*Da Luisada, ridisegnata*).

L'intensità, sia del I che del II tono, può essere aumentata o diminuita anche in condizioni normali e dipende, in parte, non soltanto dalle condizioni cardiache, ma anche da quelle dei tessuti interposti tra il c. e la superficie di ascoltazione (zone di enfisema, adiposità della parete, etc.). Inoltre, anche condizioni fisiologiche come, per es., lo sforzo muscolare, un certo stato di eretismo cardiovascolare frequente nei giovani, possono provocare un notevole aumento di intensità dei toni cardiaci privo di significato patologico. D'altro canto, in alcune cardiopatie, come, per es., nella stenosi mitralica, il rinforzo, e particolarmente il timbro sonoro, pergamenaceo, del I tono, hanno un notevole significato diagnostico. Così pure un'accentuazione marcata del II tono ed il suo timbro metallico sul focolaio della polmonare o dell'aorta indicano uno stato di sclerosi delle valvole arteriose e/o un aumento di pressione nel circolo corrispondente.

Un particolare reperto, caratteristico del blocco atrioventricolare completo, è costituito da una accentuazione saltuaria del I tono (cosiddetto «colpo di cannone», fig. 38, *A*).

Il ritmo dei toni può essere regolare ovvero dimostrare le aritmie più varie: dalla fisiologica aritmia sinusale semplice, assai frequente nei bambini, alle extrasistoli, alla tipica aritmia dei blocchi, fino alla aritmia completa da fibrillazione atriale. Specialmente in caso di fibrillazione atriale è importante contare la frequenza del c. mediante l'ascoltazione della regione cardiaca

Digitized by Google

poiché, ivi valutata, la frequenza può essere molto più alta che al polso (*deficit*). La frequenza del c. al centro e non quella del polso deve, in questi casi, guidare la terapia digitalica.

I toni possono presentare degli sdoppiamenti, cioè essere ognuno costituito da due elementi acustici, ma non troppo distanti. Allorché si ha l'impressione che i toni siano costituiti da elementi acustici molto distanti, si tratta, in genere, di toni aggiunti (v. sotto). Lo sdoppiamento, sia del I che del II tono, può osservarsi fisiologicamente (fig. 37, *B*), ovvero essere espressione di condizioni patologiche, e la diagnosi differenziale ascoltatoria generalmente non è facile. Nel blocco di branca, talvolta, può ascoltarsi un caratteristico sdoppiamento abbastanza spaziato, sia del I che del II tono (fig. 38, *B*). Nella stenosi mitralica è anche frequente uno sdoppiamento con rinforzo del II tono sulla polmonare (fig. 37, *C*).

Toni aggiunti

Allorché ai due toni normali si aggiungono uno o più toni, si deve ricercare se il tono o i toni aggiunti sono situati nella sistole o nella diastole, se essi precedono il I tono o seguono il II, o se sono situati a metà dell'intervallo che separa i 2 toni normali. Inoltre va ricercato il carattere del tono aggiunto, se sia sordo o squillante, se esso assomigli più o meno al tono normale al quale è più vicino. I toni aggiunti possono essere: *a*) il III tono; *b*) lo schiocco di apertura della mitrale; *c*) i toni dovuti alla presenza di ritmi di galoppo; *d*) i toni aggiunti nella sistole; *e*) i ritmi a 4 tempi; *f*) le sistoli in eco; *g*) i toni generati dalle protesi valvolari o dai *pacemakers*.

1. *Terzo tono.* – Il III tono del c. (fig. 37, *D*) è un fenomeno normale costituito dalla presenza di un tono piuttosto sordo, protodiastolico, che segue a distanza di ca. 12-18 centesimi di sec il II tono, e che si osserva spesso in soggetti giovani e specialmente quando essi passano dalla stazione eretta al decubito supino, o dopo sforzo. È completamente privo di significato patologico. Esso è dovuto ad una specie di sobbalzo che la parete ventricolare presenta nella prima parte della diastole, allorché, dalla fase di riempimento rapido, si passa alla fase di riempimento lento (fig. 36).

2. *Schiocco di apertura della mitrale* (*fig. 39*). – È un rumore aggiunto, anch'esso nella protodiastole, che segue, in media, a 8 centesimi di sec di distanza il II tono, che si ode meglio all'interno della punta del c. e che è caratteristico della stenosi mitralica. Esso ha un carattere aspro e sonoro molto diverso da quello del III tono normale ed è dovuto ad un rumore prodotto dalla valvola mitrale sclerotica e indurita al momento della sua apertura o subito dopo. La maggiore o minore distanza dello schiocco di apertura dal II tono è indice del minore o maggiore stato ipertensivo dell'atrio sinistro, quindi della gravità della stenosi.

3. *Ritmi di galoppo.* – Sono costituiti dall'aggiunta di un tono, generalmente sordo ed accompagnato da una percezione palpatoria, situato nella diastole. Essi si distinguono in ritmi di galoppo presistolico, protodiastolico, mesodiastolico, a seconda della posizione del tono aggiunto rispetto ai toni normali, nell'intervallo diastolico.

Il *galoppo presistolico* è il più comune. Esso è dovuto alla comparsa di un tono aggiunto nella immediata presistole ed è costituito dal tono atriale. Questo esiste normalmente, ma non è mai udibile nel soggetto sano, e si osserva solamente sotto forma di piccole vibrazioni nel fonocardiogramma (fig. 37, *D*). Il tono atriale è dovuto

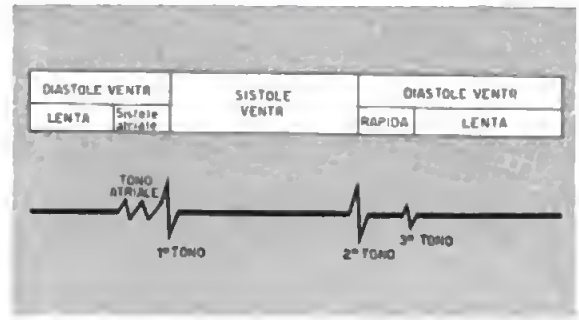


Fig. 36. I toni normali del c. e i loro rapporti con le fasi del ciclo cardiaco. (*Originale Puddu*).

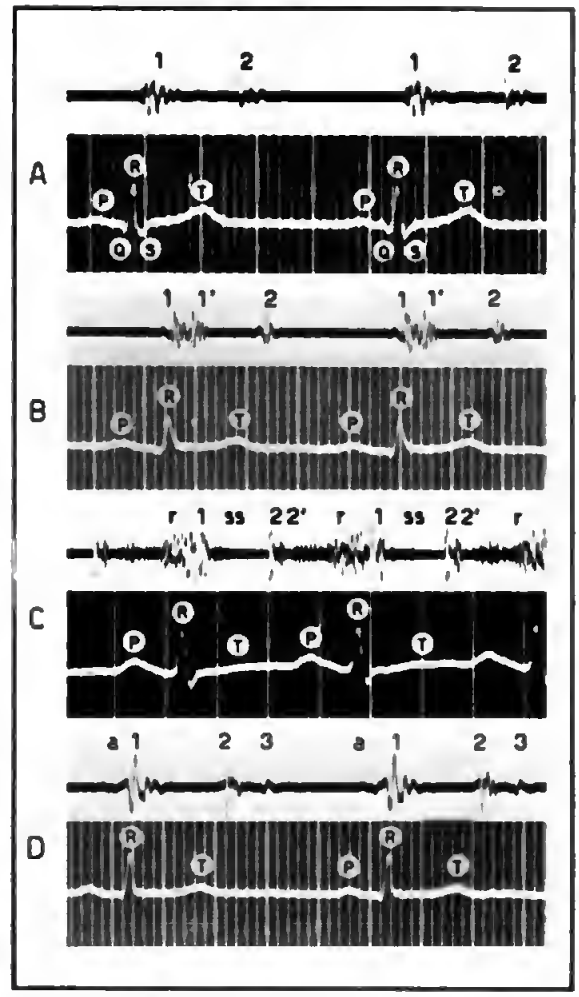


Fig. 37. *A*) *In alto*: FCG con il I (1) e il II (2) tono normali. *In basso*: ECG di un c. normale, con le onde P, Q, R, S, T. *B*) Sdoppiamento del I tono (1 e 1') in soggetto normale. *C*) Stenosi e insufficienza mitralica: rinforzo del I tono (1), sdoppiamento e rinforzo del II tono (2 e 2'), rullio diastolico con rinforzo presistolico (r) e leggero soffio sistolico (ss). *D*) C. normale: oltre al I tono (1) e al II tono (2) sono evidenti anche il tono atriale (a) e il III tono normale (3). (*Originale Puddu*).

Digitized by Google

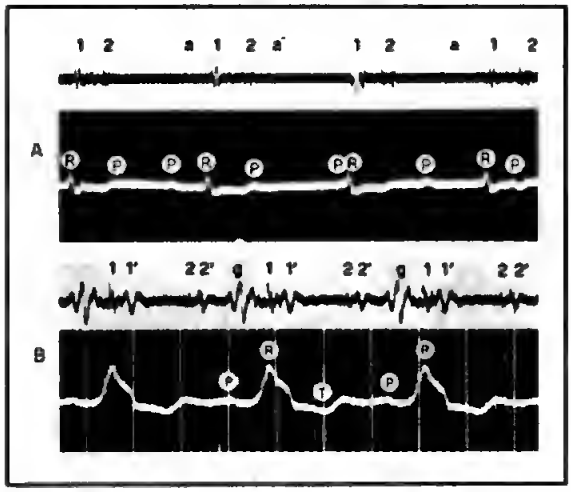


Fig. 38. *A*) « Colpo di cannone » e toni atriali (a) (« sistoli in eco ») nel blocco atrioventricolare completo. Si osservi la maggior ampiezza delle oscillazioni del I tono della III sistole del tracciato, per il sommarsi con il tono atriale. *B*) Ritmo a 5 tempi: raddoppiamento del I (1 e 1') e del II (2 e 2') tono per blocco di branca e galoppo (g). (*Originale Puddu*).

al contraccolpo della parete ventricolare per la rapida entrata del sangue prodotto dalla sistole atriale nell'ultimo periodo della diastole ventricolare (fig. 36). Esso diviene udibile e forma il galoppo presistolico, in particolari condizioni patologiche del miocardio (fig. 40, *A*), ovvero quando si allunga l'intervallo tra atrio e ventricolo per aumento del tempo di conduzione (fig. 40, *B*). Per la sua genesi, connessa con la sistole degli atri, questo tipo di galoppo è anche detto *galoppo atriale*.

Il *galoppo pratodiastolico* è costituito dalla presenza di un tono nella protodiastole, a distanza di ca. 10-12 centesimi di sec dal II tono (fig. 40, *C*): ha la stessa genesi del III tono normale e prende il nome di galoppo quando si osserva in condizioni patologiche. Poiché questo tipo di galoppo dipende dalla rapida dilatazione dei ventricoli all'inizio della diastole, esso è anche detto *galoppo ventricolare*.

Il *galappo mesodiastolico* può essere costituito sia da un tono aggiunto di origine atriale che da un tono aggiunto di origine ventricolare (origine uguale a quella del tono del galoppo protodiastolico), che vengono però a situarsi a metà della diastole allorché questa si accorci per una elevata frequenza del c. Ovvero, il galoppo mesodiastolico può essere dovuto ad un *meccanismo di sommazione*, cioè al coincidere del momento di riempimento

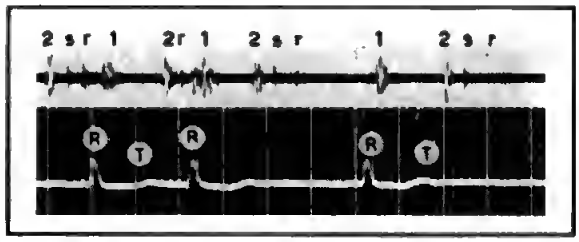


Fig. 39. Stenosi mitralica con fibrillazione atriale: I tono (1), rinforzo del II tono (2), bene evidente lo « schiocco » di apertura della mitrale (s), rullio protodiastolico (r). (*Originale Puddu*).

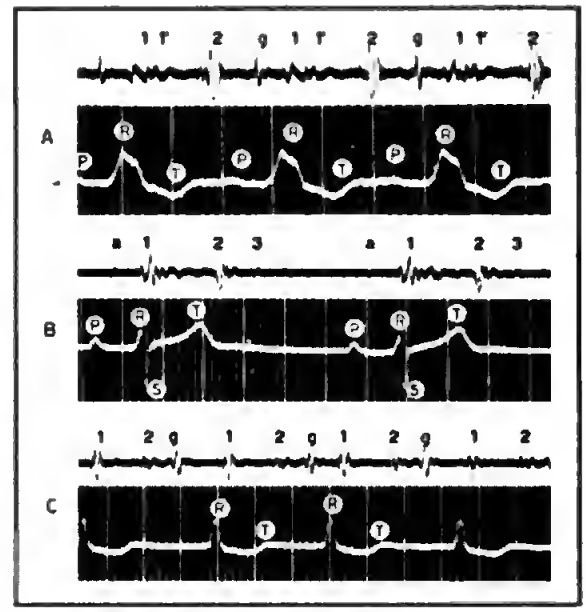


Fig. 40. *A*) Galoppo presistolico (g) e raddoppiamento del I tono (1 e 1') nel blocco di branca. *B*) Anticipo del tono atriale (a) per allungamento dell'intervallo P-R. Presenza del III tono (3). *C*) Galoppo protodiastolico (g) in un caso di fibrillazione atriale. (*Originale Puddu*).

diastolico rapido con la sistole atriale e quindi al sommarsi di due fenomeni acustici normali, e abitualmente non udibili, e che, appunto per il fatto della loro sommazione, divengono udibili allorché la diastole si accorcia in condizioni di tachicardia. Il tracciato della fig. 41 dimostra che durante il momento della frequenza maggiore del c. i due fenomeni, presistolico e protodiastolico, si avvicinano fino a che, sommandosi, danno luogo a un unico tono più forte e quindi udibile, mentre, durante il rallentamento, si dissociano, diminuiscono d'intensità e non sono più udibili.

I ritmi di galoppo vanno sempre ascoltati con l'orecchio direttamente appoggiato alla parete toracica perché, essendo fenomeni di bassa frequenza e accompagnati da una sensazione palpatoria, vengono meglio percepiti in tal modo e possono invece sfuggire all'ascoltazione praticata soltanto mediante il fonendoscopio.

Il significato clinico dei ritmi di galoppo può essere molto diverso. Il galoppo di sommazione ha scarso o nullo significato. Il galoppo presistolico ha un significato diverso a seconda della condizione patologica nella quale si osserva. Per es.: in una ipertensione di grado elevato esso ha uno scarso significato, mentre, in una affezione coronarica con pressione arteriosa normale, ha un significato piuttosto notevole. Più grave è il significato clinico del ritmo di galoppo protodiastolico. Si può affermare che il significato del galoppo è tanto meno grave quanto più l'età del paziente è avanzata. Soprattutto al disotto dei 40 anni il galoppo è generalmente segno di affezione cardiaca a rapido decorso (ipertensione maligna, miocardiopatia, sclerosi coronarica a rapida evoluzione). Durante uno stato di scompenso congestivo grave, la comparsa del galoppo significa un aggravamento del malato, ma esso può scomparire col miglioramento clinico. Durante una nefrite acuta la comparsa del galoppo significa un cointeressamento del c. grave, ma reversibile.

Digitized by Google

Come si è detto, il galoppo di sommazione ha scarso significato, perché esso è dovuto alla tachicardia; qualsiasi galoppo che si oda con una frequenza del ritmo al di sopra dei 120 va sempre valutato con molta cautela e raramente ha significato diagnostico grave. Così, durante stati febbrili accompagnati a tachicardia, la comparsa di un galoppo non è necessariamente segno di compromissione miocardica. Ricordiamo ancora una volta l'importanza di differenziare dal galoppo il III tono normale, frequentissimo nei bambini, frequente nei giovani e non raro in alcuni adulti vagotonici, perchè privo di significato patologico.

4. *Rumori aggiunti nella sistale.* – Durante la breve pausa sistolica si possono avere dei toni aggiunti, generalmente secchi e brevi, ben diversi dai galoppi (pseudogaloppo sistolico). Essi corrispondono: 1) ai clic protosistolici aortici o polmonari (rumori di alta frequenza e di breve durata, strettamente ravvicinati al I tono e contemporanei all'inizio dell'eiezione ventricolare) di frequente riscontro nei casi di sovraccarico ventricolare destro o sinistro specie se di tipo sistolico e con dilatazione postenotica del vaso; 2) al clic mesotelesistolico associato a soffio telesistolico, da prolasso della cuspide mitralica posteriore con vibrazione delle corde tendinee; 3) a rumori di altra origine: da briglie pleuropericardiche (fig. 42); da ectasia ventricolare postinfartuale; etc.

5. *Ritmi a quattro tempi.* – I ritmi a 4 tempi costituiti dalla presenza contemporanea dei 2 galoppi, presistolico e protodiastolico hanno significato prognostico particolarmente grave; vanno differenziati dai ritmi a 4 tempi dovuti a blocco di branca e costituiti da sdoppiamenti relativamente spaziati dei 2 toni normali. Tale differenziazione è accertabile solo con l'aiuto dei tracciati elettro- e fonocardiografici.

6. *Sistoli in eco.* – Sono costituite da deboli toni aggiunti udibili nei lunghi intervalli diastolici, con relazione di tempo variabile rispetto ai toni ventricolari e sono dovute alle sistoli atriali. Esse sono, al pari del rinforzo sporadico del I tono, del quale sopra si è parlato, un segno caratteristico del blocco completo (figg. 38, *A* e 43).

7. *Tani da protesi valvolari e da pacemaker.* – In tutti i tipi di protesi (sia a disco che a palla) l'elemento mobile, nell'impatto sul supporto metallico, provoca due distinti rumori nel momento di apertura e in quello di chiusura. Tali rumori per la loro forte intensità e l'alta frequenza hanno il carattere piuttosto di clic che di toni.

Nelle *protesi mitraliche* il *clic di chiusura* (CCM) cade sul primo tono con intervallo Q-CCM medio di 79 msec e ha una durata media di 40 msec. Il *clic di apertura* (CAM) cade in media 110 msec dopo la componente aortica del II tono; ha intensità minore e durata media di 25 msec. La durata dell'intervallo Q-CCM è tanto più breve e l'ampiezza del clic tanto minore quanto maggiore è la lunghezza del ciclo cardiaco precedente. Clic secondari diastolici possono riscontrarsi nel 50% dei casi, come pure soffi sistolici ed eccezionalmente diastolici (sempre brevi e di scarsa ampiezza e frequenza). Nelle *pratesi aortiche* il *clic di apertura* (CAA) cade 30-40 msec dopo il I tono; il *clic di chiusura* (CCA) costituisce invece il II tono aortico. Entrambi sono brevi (37 e 34 msec) e di ampiezza quasi uguale. Frequente il riscontro di clic sistolici secondari e, quasi costantemente, di soffio sistolico « in decrescendo » o « a diamante » (da ostacolo al flusso centrale, turbolenza, etc.).

Nelle *pratesi tricuspidali* il clic di chiusura (CCT) e di apertura (CAT) hanno una durata media di 20 msec; l'ampiezza è maggiore (circa doppia) per il CCT. Durata maggiore rispetto alle protesi mitraliche hanno gli intervalli Q-CCT (109 msec) e S2-CAT (124 msec).

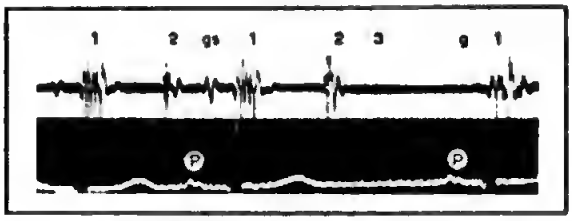


Fig. 41. Galoppo di sommazione (gs); quando il riempimento diastolico rapido (3) si sovrappone alla sistole atriale (g) si apprezza la comparsa del nuovo tono. (*Da Duchosal*).

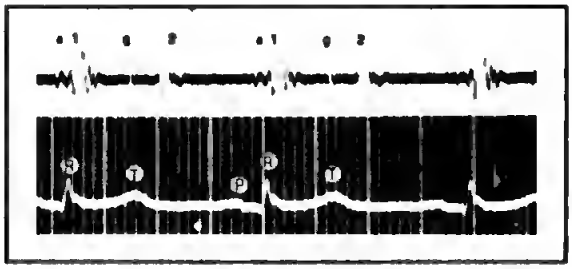


Fig. 42. Pseudogaloppo sistolico (g). (*Originale Puddu*).

La presenza di due o più protesi determina ritmi a quattro o più tempi ed esige, per l'identificazione dei singoli clic, vari punti di repere ottenibili con un esame poligrafico completo (fig. 44). Il cattivo funzionamento di una protesi (*ball-variance*) è denunziato nelle fasi iniziali da riduzione di ampiezza e ritardi nei clic di apertura (talora con una variabilità che simula una aritmia fibrillatoria) e dalla comparsa di soffi sistolici o diastolici da insufficienza valvolare nei distacchi parziali.

Il *tano da pacemaker* è un rumore aggiunto di alta frequenza che precede il I tono di 80-120 msec e coin-

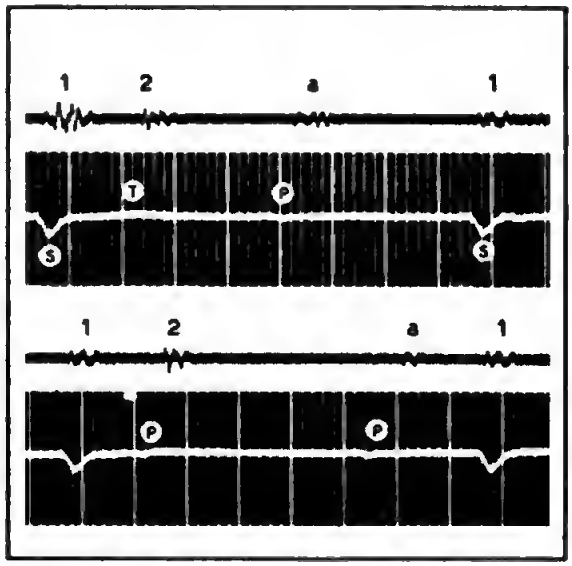


Fig. 43. Toni atriali, « sistoli in eco » (a), nel blocco atrioventricolare completo. (*Originale Puddu*).

Digitized by Google

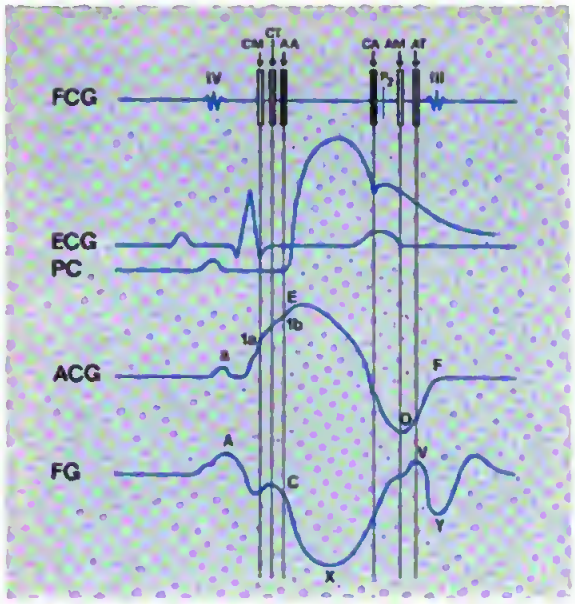


Fig. 44. I clic di apertura e chiusura da protesi mitralica (AM e CM), aortica (AA e CA) e tricuspidale (AT e CT), in rapporto agli eventi elettrocardiografici e fonomeccanografici. PC = polso carotideo; ACG = apicocardiogramma; FG = flebogramma giugulare. (*Da Giovannini e coll., ridisegnata*).

cide con l'impulso del ritmatore. Si ascolta meglio sulle aree mitralica e tricuspidale e si ritiene di genesi extracardiaca (da contrazioni della muscolatura intercostale per diffusione della corrente prodotta dal ritmatore elettrico).

Terminato lo studio analitico dei toni cardiaci, l'esame ascoltatorio passa alla ricerca dei rumori di soffio.

Rumori di soffio

Dei rumori di soffio va precisata la *cronologia* nei riguardi del ciclo cardiaco, la *durata*, l'*intensità*, la *morfologia*, il *timbro*, la *sede* e l'*irradiazione*. A seconda del tempo di comparsa rispetto al ciclo cardiaco essi si distinguono in *sistalici*, *diastalici* e sistolico-diastolici o *continui*. Rispetto ai toni, i soffi possono essere *immediati* se le oscillazioni del soffio seguono immediatamente quelle del tono che li precede, o *intervallati* se le oscillazioni iniziano dopo un tempuscolo libero. Per i soffi sistolici è importante precisare se terminano prima della comparsa del II tono ovvero se si prolungano fino alla componente aortica o fino alla componente polmonare del II tono.

Riguardo alla loro *durata*, essi possono occupare una parte che può essere la prima o l'ultima o l'intermedia di ognuna delle pause, ed in tal caso si parla di rumori protodiastolici, mesodiastolici, telediastolici o meglio presistolici, oppure protosistolici, mesosistolici, telesistolici. I soffi che occupano tutta la sistole o tutta la diastole si dicono rispettivamente *olosistolici* e *olodiastalici*.

Riguardo alla loro *intensità*, è utile dividere i rumori di soffio in 6 gradi, secondo una proposta di S. Levine; s'intende per soffio di grado I un soffio così debole che

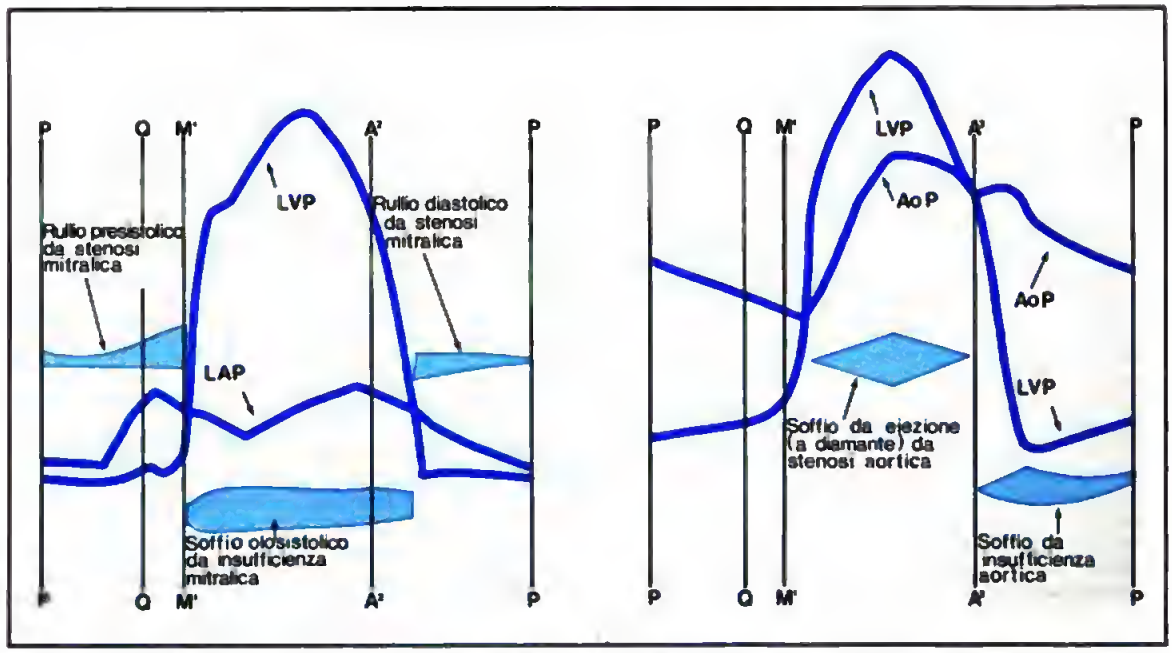


Fig. 45. Caratteristiche dei soffi, loro aspetto (crescendo, diminuendo, a diamante) e loro rapporto con le variazioni pressorie intracavitarie. P e Q indicano l'inizio dell'attivazione atriale e ventricolare. Il soffio dell'insufficienza mitralica inizia contemporaneamente al I tono (M') e si prolunga oltre il II, ovvero finché la pressione nel ventricolo sinistro (LVP) cade al disotto di quella atriale (LAP). Al contrario il soffio a diamante della stenosi aortica inizia dopo il I tono, cioè all'inizio dell'eiezione, aumenta e quindi diminuisce di intensità in rapporto al gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta (AoP), cessando subito prima del II tono aortico, quando cioè le pressioni si eguagliano. Il soffio dell'insufficienza aortica inizia contemporaneamente al II tono poiché è in questo momento che la pressione ventricolare sinistra cade al di sotto di quella aortica. Il rullio diastolico nella stenosi mitralica inizia tardivamente, quando la pressione ventricolare cade al di sotto di quella atriale. Il rinforzo presistolico è espressione della sistole atriale sinistra. (*Da Harrison, modificata*).

Digitized by Google

la sua esistenza possa essere discussa. Di grado 6 s'intende il soffio di estrema intensità che possa essere udito senza appoggiare l'orecchio al torace: tali soffi sono molti rari. Tra questi due gradi estremi ci sono le 4 gradazioni intermedie. Il soffio molto debole (2), il soffio debole (3), il soffio forte (4), il soffio molto forte (5). Tale classificazione dell'intensità dei soffi è molto utile, specialmente per il suo valore mnemonico.

È opportuno anche precisare la morfologia o configurazione globale dei singoli soffi, che può essere molto bene analizzata sul tracciato fonocardiografico. Al riguardo si distinguono i seguenti tipi di soffio: 1) « uniforme » (oscillazioni di ampiezza relativamente costante); 2) « in crescendo »; 3) « in decrescendo »; 4) « in crescendo-decrescendo » (« a losanga », « a rombo », « a diamante »); 5) « ineguale » (gruppi di oscillazioni di ampiezza e frequenza variabili).

A seconda del *timbro*, i soffi possono essere distinti in: dolci, aspri, pigolanti, musicali.

La sede dei soffi va precisata indicando il punto di massima intensità rispetto alle linee topografiche del torace e agli spazi intercostali: si distinguono comunemente soffi *della punta* e *della base*. Non di rado la massima intensità dei soffi non corrisponde alla proiezione anatomica dell'apparato valvolare dal quale hanno origine (molto spesso i soffi diastolici dovuti all'insufficienza aortica si sentono meglio lungo la marginosternale sinistra all'altezza del 3° e 4° spazio intercostale che non sul focolaio anatomico dell'aorta) ed a questo proposito ricordiamo l'importanza della precisa localizzazione di ogni soffio nelle aree di nuova *ascoltazione*, per una corretta interpretazione del loro significato ed origine.

Oltre alla sede di massima intensità va ricercata la *irradiazione* dei soffi, sia nelle zone circostanti al punto di massima intensità, che sul dorso, sui lati del collo, sotto le clavicole, verso la metà destra del torace.

È oggi largamente usata la distinzione dei soffi sistolici in due gruppi: i *soffi da eiezione*, mesosistolici, conformati a diamante, dovuti al passaggio di sangue attraverso un orifizio aortico o polmonare stenosato, con flusso e velocità più alti a metà della sistole, ed i *soffi da rigurgito*, olosistolici, di ampiezza uniforme, dovuti ad insufficienza mitralica o tricuspidale.

Anche i soffi diastolici possono essere distinti in soffi *da rigurgito* o arteriosi, legati a dilatazione degli anelli valvolari dell'aorta e della polmonare, o ad alterazioni delle loro cuspidi ed in soffi *da riempimento* dovuti a stenosi assoluta o relativa (da iperafflusso o ipercinesi) degli osti atrioventricolari. I primi iniziano immediatamente dopo il II tono e sono più o meno intensi, di frequenza elevata (alitanti), in decrescendo od anche in crescendo-decrescendo. I soffi diastolici da riempimento comprendono i rumori protodiastolici e mesodiastolici, cosiddetti rumori passivi atrioventricolari, di bassa frequenza, rullanti, ad inizio a breve distanza dal II tono ed i soffi presistolici, meglio definiti atriosistolici (veri rumori da stenosi organica), che hanno gli stessi caratteri (rullii a bassa frequenza) e sono più spesso in crescendo che non in decrescendo.

1. *Genesi dei rumori di soffio.* – I rumori di soffio sono dovuti a vibrazioni delle pareti del c. o dei grossi vasi o degli apparati valvolari, trasmesse fino alla superficie del torace. Mentre, abitualmente, il passaggio del sangue, durante il ciclo cardiaco, attraverso queste strutture, avviene in modo silenzioso, le seguenti condizioni possono generare il fenomeno vibratorio:

a) passaggio del sangue attraverso vie comportanti brusche e anormali variazioni di calibro (stenosi degli orifici valvolari, presenza di pervietà o comunicazioni anormali, reflussi anormali attraverso valvole insufficienti), dilatazioni delle cavità e dei grandi vasi;

b) presenza di strutture anatomiche capaci di dar luogo di per sé a vibrazioni (frammenti di lembi valvolari e di corde tendinee, rugosità delle superfici interne dei condotti);

c) mutamenti di velocità del sangue (ipertiroidismo, stati febbrili, variazioni della dinamica cardiaca, sindrome ipercinetica, etc.);

d) mutamento della quantità di sangue che passa attraverso vie di calibro normale (sindromi di iperafflusso);

e) modificazioni di viscosità del sangue (stati anemici).

2. *Significato diagnostico dei soffi cardiaci.* – Si distinguono abitualmente, nei riguardi del loro significato: soffi *organici*, *anorganici* e *funzionali*. Vi è però poco accordo sui criteri o definizione di questi appellativi.

Così, per es., i rumori dovuti a insufficienza valvolare relativa (veli valvolari sani, ma incontinenti per dilatazione del cercine o alterato meccanismo dei muscoli papillari) sono classificati da alcuni tra i rumori organici, da altri fra gli anorganici, da altri, infine, tra i funzionali. Alcuni considerano funzionali i rumori che si sentono nel c. sano. Altri fanno un'ulteriore categoria dei rumori *anemici*. Data questa mancanza di uniformità nei criteri di nomenclatura, data la impossibilità in cui spesso ci si trova di ricostruire la genesi di un rumore o soffio, anche in presenza di un evidente stato patologico del c., per rimanere il più possibile aderenti ai fatti piuttosto che alle costruzioni teoriche e per rispondere agli intendimenti pratici che debbono guidare l'adozione di una qualsiasi terminologia, ci sembra opportuna la seguente suddivisione dei soffi cardiaci.

a) *Soffi patologici.* – Essi sono dovuti certamente a una condizione patologica del c. o dei grandi vasi. Situato un soffio in questo gruppo, qualora si possa definirne l'origine, si dirà, per es., soffio (sistolico, grado 3, musicale), da insufficienza mitralica, da pervietà settale, da dilatazione ventricolare. Qualora ciò non sia possibile si dirà, invece, ad es.: soffio (sistolico, grado 2, aspro, etc.) patologico di origine incerta.

b) *Soffi innocenti.* – Essi sono dovuti a una condizione, nota o ignota, della quale con certezza non fa parte uno stato patologico del c. o dei grossi vasi. Si dirà, per es.: soffio (sistolico, grado 2, dolce, etc.) da stato febbrile, ovvero da stato anemico, da sindrome ipercinetica, etc., o anche di origine incerta.

c) *Soffi di significato incerto.* – Essi sono concomitanti con una condizione cardiaca di dubbia normalità. Il più delle volte questa categoria è solo provvisoria e negli esami successivi è possibile collocare il soffio in una delle due categorie precedenti.

d) Per quanto riguarda il *significato particolare dei vari rumori o soffi (sistolici, diastolici o continui) che si possono udire sul c. sano o malato*, facciamo ora seguire alcune brevi notizie, rimandando, per la più estesa trattazione, alla sintomatologia speciale delle varie cardiopatie.

1) *Soffi sistolici.* – Il soffio sistolico costituisce molto spesso un problema diagnostico di difficile soluzione: si possono seguire alcuni criteri di massima.

Per quanto riguarda la sede, il soffio sistolico alla punta è, in genere, privo di significato patologico (soffio innocente), allorché non supera il grado 2 di intensità. È generalmente indice di affezione organica (vizio mitralico o dilatazione del ventricolo sinistro) allorché raggiunge e supera il grado 3. Il suo significato è minore se s'irradia prevalentemente verso l'interno, mentre più importante è una forte irradiazione verso l'esterno. Quanto più è

Digitized by Google

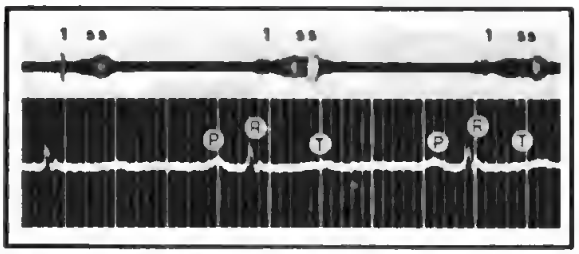


Fig. 46. Forte soffio sistolico « a getto di vapore » con timbro musicale (ss). (*Originale Puddu*).

aspro, tanto più è significativo. Non tutti i soffi musicali sono patologici: lo sono generalmente se molto intensi e olosistolici (fig. 46).

È generalmente « innocente » un soffio sistolico che occupa solo una parte della sistole e particolarmente quello mesosistolico (fig. 47).

Il soffio sistolico sulla polmonare (2°, 3° e 4° spazio intercostale a sinistra dello sterno) è quasi sempre innocente, specie nel bambino e nel soggetto ipertiroideo e nel malato febbrile, e facilmente può raggiungere in questi casi il grado 3 e perfino il grado 4 di intensità, ed assumere un certo carattere di asprezza, senza tuttavia acquistare valore patologico. Allorché è molto intenso ed aspro, esso deve far pensare alla possibilità di una stenosi della arteria polmonare.

Il soffio sistolico aortico è raro nel bambino, mentre lo è di meno nell'adulto e nella donna incinta, ed è frequente nel vecchio, anche in assenza di una lesione organica. Può essere dovuto ad asperità della superficie interna dell'aorta causata da placche ateromatose, ovvero a cambiamenti dei rapporti di posizione tra c. e aorta.

È molto importante, specie nel bambino, il confronto dell'intensità del soffio sistolico tra la punta del c. e il focolaio della polmonare: se l'intensità è maggiore alla punta il soffio è più sospetto in senso patologico; se è più intenso sulla polmonare è più probabile che si tratti di soffio innocente.

I soffi sistolici innocenti tendono a scomparire o ad attenuarsi col passaggio dal decubito supino alla posizione eretta. Assai meno importante il comportamento dei soffi dopo l'esercizio fisico; anzi l'esercizio fisico può far apparire soffi anche abbastanza intensi in c. perfettamente normali. Vanno infine ricordati, perché privi di significato morboso, i soffi cardiopolmonari capaci di scomparire nelle varie fasi del respiro.

Nella valutazione del significato e dell'origine di ogni soffio sistolico ha grande importanza il precedente di affe-

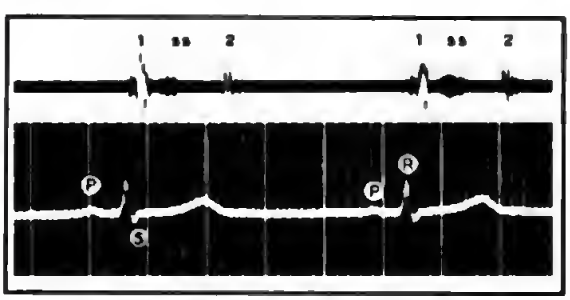


Fig. 47. Soffio mesosistolico « innocente » (ss). (*Originale Puddu*).

zioni reumatiche e l'ingrandimento, anche modesto, del c. La presenza di uno o di entrambi questi elementi farà considerare il soffio come molto sospetto e richiederà un controllo a distanza del paziente.

Nei casi di dubbia valutazione dei soffi sistolici puntali, si dovrà ricercare con molta attenzione, all'esame radiologico, un eventuale ingrandimento dell'atrio sinistro. Per i soffi sul focolaio della polmonare si osservino con molta attenzione la forma e le pulsazioni dell'arco medio e dei vasi degli ili polmonari.

Una particolare considerazione meritano i soffi sistolici apicali, che si osservano nei pazienti con infarto miocardico o con crisi anginose. In tali casi se il soffio non è aspro ed è soprattutto telesistolico « in crescendo » può essere semplicemente legato a disfunzione del muscolo papillare (compromesso dall'infarto o dall'ischemia) e pertanto transitorio e reversibile. Ben diverso invece il significato di un rumore sistolico postinfartuale forte, aspro ed associato a fremito. In questo caso è da prendere in considerazione la possibile rottura di un muscolo papillare o l'istituirsi di una pervietà interventricolare postinfartuale con rischio di rapida insorgenza di insufficienza cardiocircolatoria.

La valutazione di un soffio sistolico dipende molto più dalla presenza di altri elementi semeiologici locali o dalla complessiva diagnosi del caso che non dai propri caratteri. Così, per es., un soffio sistolico apicale può essere riferito ad insufficienza mitralica quando concomitino segni di stenosi della stessa valvola, e lo stesso soffio può essere definito innocente in un c. altrimenti normale. Nell'insufficienza aortica l'evoluzione di un soffio sistolico puntale può avere notevole valore prognostico nei riguardi delle condizioni di compromissione cardiaca, mentre la stessa evoluzione di un soffio sistolico durante un'affezione anemica può essere priva di ogni significato cardiaco. Del pari innocente è, per lo più, il soffio sistolico, alla punta o alla base, in corso di gravidanza.

Rimandando per una più precisa descrizione alla voce VALVOLARI CARDIOPATIE, ricordiamo che il significato dei vari soffi sistolici sicuramente patologici è il seguente:

a) soffio olosistolico alla punta, immediato, a getto di vapore: insufficienza mitralica da endocardite o relativa;

b) soffio olosistolico sull'appendice ensiforme, intenso, accentuantesi nella inspirazione: insufficienza tricuspidale;

c) soffio sistolico sull'aorta, intervallato e spesso preceduto da clic, breve, dolce, aspirato: stenosi sottovalvolare od orifiziale, o dilatazione, dell'aorta;

d) soffio sistolico sulla polmonare, intervallato, spesso preceduto da clic e con accentuazione inspiratoria: stenosi infundibolare od orifiziale o dilatazione del tronco della polmonare;

e) soffio sistolico sullo sterno all'altezza del 4° spazio intercostale con irradiazione trasversale ed accentuazione espiratoria: pervietà del setto interventricolare.

Sul piano fisiopatologico è utile la distinzione dei soffi sistolici in *soffi da rigurgito* e *soffi da eiezione* o da espulsione. I primi originano da flusso retrogrado tra distretti a regime pressorio diverso, attraverso vie anomale (tipico il soffio sistolico della pervietà interventricolare, generalmente « ineguale » ed olosistolico) ovvero attraverso vie normali divenute incontinenti (soffio dell'insufficienza mitralica e tricuspidale immediato, uniforme olosistolico ma talora anche protosistolico in decrescendo o telesistolico in crescendo). I soffi da eiezione sono dovuti a sproporzione tra volume del flusso (anterogrado) e dimensioni degli orifizi valvolari (stenosi aortica o polmonare, eccessivo flusso attraverso gli orifizi stessi). Si tratta in genere di soffi intervallati rispetto al I tono, spesso preceduti da un clic, ed a configurazione « a diamante », che terminano sulla componente aortica (stenosi aortica) o, rispettivamente, polmonare del II tono (stenosi polmonare).

Digitized by Google

2) *Soffi diastolici.* – Questi soffi hanno, di regola, significato patologico nel senso che indicano per lo più la presenza di una stenosi o insufficienza di un orificio valvolare.

Rimandando per una più specifica descrizione al capitolo sui vizi cardiaci (v. VALVOLARI CARDIOPATIE) ricordiamo qui che un soffio diastolico udibile sui focolai della base ovvero sulla linea marginosternale sinistra al 3° o 4° spazio, di carattere dolce e d'intensità decrescente dall'inizio verso la fine della diastole, è indice di un'insufficienza valvolare per lo più aortica e raramente delle polmonari. Talora il soffio diastolico aortico acquista una forte intensità e un timbro musicale: si può trattare allora di un'insufficienza aortica traumatica, luetica o dovuta ad endocardite batterica. Un soffio diastolico con massima intensità alla punta, per lo più con il carattere del rullio, cioè di frequenza bassa e aspra, iniziante poco dopo il II tono e con rinforzo nella presistole, è caratteristico della stenosi della valvola mitrale (fig. 37, *C*). Questo soffio può essere soltanto protodiastolico, specie nelle lunghe pause dell'aritmia completa, o soltanto presistolico nei casi di stenosi più lieve.

Il soffio diastolico dell'insufficienza aortica va ricercato col paziente in piedi o bocconi; quello della stenosi mitralica in decubito laterale sinistro.

I soffi diastolici, sia aortici o polmonari che mitralici, indicano, di regola, una lesione valvolare organica e permanente delle valvole. Eccezionalmente possono essere transitori, nel corso di un reumatismo articolare acuto. È possibile allora che siano dovuti a tumefazione infiammatoria transitoria dei lembi valvolari (rumore mitralico di Carey-Coombs).

In casi eccezionali si può ascoltare un rumore diastolico alla base per insufficienza funzionale della polmonare dipendente da ipertensione nel circolo polmonare; se la causa dell'ipertensione polmonare consiste in una concomitante valvulopatia mitralica, si parla di rumore di Graham-Steel.

Alla punta del c. può aversi, eccezionalmente, un rumore diastolico, identico a quello della stenosi mitralica endocarditica, e dovuto, invece, a stenosi mitralica relativa (da flusso torrenziale nella sezione atriale sinistra come nella persistenza del dotto di Botallo, nella pervietà interventricolare, nel blocco A-V, nella tireotossicosi, nell'anemia, etc.). Anche in caso di insufficienza aortica può essere udito alla punta un rumore presistolico prodotto da vibrazioni del pizzo aortico della mitrale sollecitato dal reflusso aortico e dalla contrazione atriale (rumore di Austin Flint).

3) *Soffi continui.* – Hanno la caratteristica di persistere sia durante la sistole che la diastole, inglobando i toni principali. Essi presentano una tipica configurazione in crescendo-decrescendo con acme coincidente all'incirca con il II tono e con massima attenuazione in tempo presistolico. Vanno tenuti distinti dai rumori doppi o di va e vieni che riconoscono differenti cause per le singole componenti.

Il rumore continuo è sostenuto da un flusso turbolento continuo tra due distretti cardiovascolari che presentano un regime pressorio diverso e persistente durante tutte le fasi del ciclo cardiaco. Il più tipico e noto esempio è quello che si riscontra nella persistenza del dotto di Botallo (rumore di Gibson). È un rumore continuo con rinforzo telesistolico-protodiastolico che si ode con massimo di intensità al 2°-3° spazio intercostale sinistro sulla margino-sternale, con caratteristico timbro (rumore di tunnel o di macchinario). L'inspirazione e l'iniezione di vasodilatatori lo attenua, l'espirazione ed i farmaci vasopressori lo accentuano.

Numerose altre condizioni patologiche congenite o acquisite possono causare rumori continui sia in sede cardiaca che extracardiaca. Ricordiamo il tronco arterioso comune, la finestra aortopolmonare, la rottura di un aneurisma del seno di Valsalva nella polmonare o nelle sezioni del c. destro, l'anomala comunicazione tra un'arteria coronaria ed il seno coronarico o le cavità del c. destro, la fistola arterovenosa polmonare congenita o acquisita, le comunicazioni tra arteria polmonare e aorta o suoi rami create chirurgicamente (operazioni di Potts e di Blalock). In tutte queste condizioni il rumore presenta caratteristiche diverse sia come sede di ascoltazione sia come localizzazione dell'acme nell'ambito del ciclo cardiaco, e può offrire modificazioni e varianti atipiche in rapporto alla differente situazione emodinamica che ne è alla base, ad eventi sopraggiunti ed a particolari manovre. Non sempre peraltro le situazioni su elencate presentano un classico rumore continuo poiché talora questo si palesa solo dopo particolari sollecitazioni funzionali o farmacologiche.

È importante differenziare i rumori descritti da quelli continui di origine puramente arteriosa e di origine venosa. I primi hanno generalmente un «crescendo» meno nettamente telesistolico e sono legati a circoli collaterali arteriosi superficiali (ad es. stenosi istmica dell'aorta) o profondi (ad es. circolo collaterale bronchiale) od anche a stenosi o compressione di un'arteria (sindrome dell'arco aortico; compressione dell'arteria polmonare, etc.).

Tra i secondi sono da ricordare i rumori venosi della tireotossicosi e soprattutto il cosiddetto *hum* venoso giugulare. Quest'ultimo è un soffio continuo, privo di significato patologico, che si ascolta con massima intensità fuori dell'aia cardiaca (regioni sopraclavicolari, specie la destra). Esso è dovuto a vortici che si formano nei bulbi venosi del collo, ha un'accentuazione prevalentemente diastolica e può essere facilmente diagnosticato poiché si attenua con la manovra di Valsalva e scompare comprimendo anche leggermente le giugulari.

Scarsamente influenzato dalla compressione sulle giugulari è invece l'*hum* venoso legato ad un ritorno totale anomalo delle vene polmonari nell'anonima sinistra ed anche nella vena epatica e nella cava inferiore. In questo caso comunque il soffio si accentua tipicamente nell'espirazione.

Influenza di alcune manovre e di alcuni farmaci sui rumori cardiaci

Per precisare in quale delle cavità cardiache ha origine un soffio può essere utile talora far ricorso ad alcune manovre o all'impiego di alcuni farmaci. La manovra di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa), ostacolando il ritorno venoso al c., determina una iniziale riduzione di intensità dei soffi ed una loro accentuazione subito dopo la sospensione della manovra. Il ripristino dei soffi di origine tricuspidale e polmonare è rapido (entro 1-2 sec) e precede di alcuni sec (4-6 sec corrispondenti al tempo necessario perché il circolo restaurato percorra i polmoni) il ritorno dei soffi generati nelle sezioni cardiache di sinistra.

L'inspirazione profonda (manovra di Carvallo) come pure il sollevamento a 80°-90° degli arti inferiori (manovra di Azoulaj), aumentando il ritorno del sangue al c. destro, accentuano i rumori tricuspidali.

Alcuni farmaci modificano i caratteri dei rumori cardiaci facendo variare le resistenze e il flusso nel circolo polmonare e sistemico. L'inalazione di una fiala di nitrito di amile, mentre riduce le resistenze periferiche e le pressioni ventricolare sinistra ed aortica, determina anche un aumento della velocità di circolo e del ritorno venoso al c. destro. In conseguenza, entro 20-30 sec si può osservare una transitoria (30-45 sec) attenuazione dei soffi

Digitized by Google

TAB. I. EFFETTO DELL'INALAZIONE DI NITRITO DI AMILE SUI SOFFI CARDIACI

Si accentuano i soffi da	Si attenuano i soffi da
1) Stenosi mitralica	1) Insufficienza mitralica
2) Stenosi aortica	2) Insufficienza aortica
3) Insufficienza polmonare	3) Persistenza del dotto di Botallo
4) Stenosi polmonare	4) Tetralogia di Fallot
5) Insufficienza tricuspidale	5) Rumore di Austin Flint
6) Stenosi tricuspidale	6) Pervietà interventricolare
7) Pervietà interatriale	
8) Stenosi subaortica ipertrofica	
9) Soffio sistolico innocente	

da insufficienza mitralica ed aortica, da pervietà interventricolare e da persistenza del dotto di Botallo, ed invece un aumento dei soffi da insufficienza tricuspicale e da stenosi aortica e polmonare (salvo che in caso di tetralogia di Fallot, nella quale il soffio si attenua). Il rumore diastolico dovuto a stenosi mitralica organica si accentua, mentre si attenua quello di Austin Flint. Nella tab. I sono riassunte le variazioni dei soffi cardiaci provocate dall'inalazione di nitrito d'amile.

Quando non esista controindicazione al loro uso può riuscire utile l'iniezione di farmaci che aumentano elettivamente le resistenze periferiche sistemiche (ad es. metossamina [Vasoxyl®] etc.). Vengono accentuati allora i rumori (del c. sinistro) da rigurgito mitralico ed aortico e si può rendere continuo un soffio (atipicamente solo sistolico) da persistenza del dotto di Botallo. La noradrenalina, aumentando le resistenze periferiche, sia polmonari che sistemiche, accentua anche il rumore da rigurgito tricuspidale; mentre la serotonina, che aumenta le resistenze del solo circolo polmonare, accentua soltanto il rumore da rigurgito tricuspidale (non quello mitralico) e quello diastolico polmonare (non l'aortico).

Rumori cardiopolmonari

Sono rumori di soffio, per lo più diastolici, talora sistolici, di breve durata, che mutano e scompaiono facilmente nei profondi atti respiratori. Sono probabilmente dovuti a rapide compressioni o detensioni del polmone situato accanto al c., causate dal movimento di questo. Sono privi di significato patologico.

Gli sfregamenti pericardici, aspri e brevi, hanno, per lo più, un rapporto variabile con il ciclo cardiaco e ricordano il rumore di una locomotiva. Sono dovuti al confricamento delle sierose pericardiche infiammate, vanno differenziati dai rumori pleuropericardici, dovuti a pleurite dei foglietti adiacenti al c. e che variano molto di più con i movimenti del respiro.

Esami speciali

Esami poligrafici

La registrazione dei tracciati carotideo, giugulare, dei movimenti precordiali, etc., fornisce dati utili per la valutazione del cardiopatico. Per la trattazione dell'argomento si rinvia alle voci CARDIOGRAFIA; ELETTROCARDIOGRAFIA; FONOCARDIOGRAFIA; POLSO ARTERIOSO; POLSO VENOSO.

Determinazione della velocità circolatoria

La velocità circolatoria può essere determinata con tecniche molto numerose e diverse, ed oggi, in maniera molto precisa, con la tecnica radioisotopica. Per l'uso clinico corrente si adoperano abitualmente due metodi.

a) Determinazione della velocità circolatoria braccio-lingua: si esegue iniettando rapidamente in una vena del braccio 2 o 3 ml di una soluzione di deidrocolato di sodio, oppure di una soluzione di solfato di magnesio al 25%.

Mediante un contasecondi si determina il tempo che intercorre tra l'inizio dell'iniezione e il momento in cui il malato percepisce, al livello della lingua, una sensazione amara, se si è usato il deidrocolato, ovvero una sensazione di forte calore, se si è usato il solfato di magnesio. Questo tempo esprime il tempo impiegato dalla sostanza iniettata a percorrere il tragitto compreso tra la vena del braccio, il c. destro, il circolo polmonare, il c. sinistro, le grandi arterie, fino a giungere ai capillari della lingua, un tragitto cioè, corrispondente all'*intera circolazione* meno il tratto capillari-vene periferiche. Esso è normalmente compreso tra 10 e 15 sec. Aumenta notevolmente nello scompenso di circolo.

b) Determinazione del tempo di circolo compreso tra il braccio e i polmoni. Si esegue iniettando rapidamente in una vena del braccio 0,4 ml di etere solforico mescolati con 0,6 ml di soluzione fisiologica. Mediante un contasecondi si calcola il tempo intercorrente tra l'iniezione e la comparsa nell'alito di un odore di etere avvertito dal paziente. Il tempo intercorso calcolato esprime il tempo impiegato dall'etere a percorrere il *circolo destro*, il circuito cioè compreso tra la vena del braccio, le grandi vene, il c. destro, l'arteria polmonare, fino a giungere ai capillari polmonari dove l'etere stesso viene eliminato. Normalmente il tempo di circolo braccio-polmoni è di 5-7 sec. Sottraendo il tempo braccio-polmoni (etere) dal tempo braccio-lingua (deidrocolato di sodio) si ottiene il tempo impiegato dal sangue a giungere dai capillari polmonari ai capillari periferici, a percorrere, cioè, il *circolo sinistro*. Il tempo del circolo sinistro aumenta isolatamente negli stati iniziali di scompenso del c. sinistro; il tempo braccio-polmoni (etere) aumenta nello scompenso destro isolato (c. polmonare). Di solito, però, lo scompenso cardiaco si accompagna ad aumento di ambedue i valori.

La determinazione del tempo di circolo, che si esegue di solito col metodo braccio-lingua, oltre che darci un indice dell'entità dello scompenso che, per lo più, è proporzionale al grado di rallentamento della circolazione, permette talvolta di differenziare condizioni simulanti uno scompenso cardiaco come, per es., stati dispnoici dovuti ad enfisema ed altre affezioni polmonari; stati edematosi e dispnoici dovuti alla gravidanza, etc., e di individuare le forme di scompenso ad alta portata (da ipertiroidismo, anemia, beri-beri, etc.).

Un particolare risultato fornisce la determinazione del tempo di circolo con l'etere in alcuni casi di cardiopatia congenita (tipica sensazione di fremito o formicolio in ambito sistemico, al viso, a seguito del passaggio dell'etere nel circolo generale attraverso *shunts* destro-sinistri). La prova dell'etere può essere praticata anche in corso di cateterismo cardiaco, per localizzare la sede dello *shunt*.

V. anche: CARDIOGRAFIA; CIRCOLATORIO APPARATO, *semeiotica*.

Cateterismo cardiaco e altre tecniche cruente

Il *cateterismo cardiaco*, l'introduzione cioè di uno o più sottili cateteri nel c., nei grandi vasi o nelle coronarie, attraverso una vena od un'arteria periferica, consente il prelevamento di campioni di sangue (per rilievi ossimetrici, metabolici, etc.), la misura delle pressioni nelle varie sezioni, e l'iniezione di indicatori colorati o marcati (isotopi) e soprattutto di mezzi di contrasto (cardioangiografia, coronarografia, etc.), per valutare qualitativamente e quantitativamente con grande precisione cardiopatie acquisite e congenite, valvolari, miocardiche e coronariche, onde giungere ad esatti giudizi diagnostici e prognostici, e ad adeguate indicazioni operatorie.

Digitized by Google

L'impiego di cateteri muniti di uno o più elettrodi collegati con elettrocardiografi consente di rilevare l'*ECG endocavitario* da vari punti della superficie interna del c.: tale tecnica si è rivelata preziosa per lo studio di molte disritmie e in particolare, attraverso l'esplorazione dell'attività elettrica del fascio di His, per lo studio dei blocchi atrioventricolari e di vie di conduzione anomale.

Mediante gli stessi elettrodi intracardiaci, collegati questa volta con un generatore di impulsi, è possibile stimolare l'atrio destro (*atrial pacing*), provocando un aumento artificiale ed esattamente dosato della frequenza cardiaca, allo scopo di studiare i disturbi di conduzione e di valutare la riserva coronarica.

Determinaziane della portata cardiaca

La portata cardiaca (Q) esprime la quantità di sangue espulsa dal c. nell'unità di tempo (gettata cardiaca × frequenza cardiaca) e costituisce un'importante spia dell'efficienza cardiaca. Viene utilizzata correntemente per il calcolo dell'indice cardiaco ($I.C. = Q/m^2$ di superficie corporea) al quale viene fatto più spesso riferimento data la correlazione esistente tra la portata e la superficie corporea. Serve inoltre per il calcolo del lavoro cardiaco, dell'entità degli *shunts*, etc.

Può essere determinata con metodi cruenti (metodo di Fick; curve di diluizione, etc.) e con metodi incruenti (inalazione di gas inerti; reinalazione della CO_2 espirata, etc.).

Se si utilizza il principio di Fick, la portata cardiaca (ml/min) si ottiene dividendo l'O_2 respirato nell'unità di tempo (calcolato in ml/min mediante uno spirometro in condizioni basali) per la differenza arterovenosa di ossigeno (tra il sangue venoso misto dell'arteria polmonare, prelevato mediante cateterismo cardiaco, ed il sangue arterioso aortico o brachiale). La formula è la seguente:

$$Q = \frac{O_2}{A_{O_2} - V_{O_2}} \quad \text{(valori medi tra 5,71 e 7,09)}$$

dove A_{O_2} e V_{O_2} sono rispettivamente le concentrazioni dell'O_2 (ml %) nel sangue arterioso e nel sangue venoso.

Con *il metodo della diluizione degli indicatori* si inietta in una vena (o nelle cavità destre del c.) una quantità nota di sostanza colorata (o di un radioisotopo) e poi, mediante un fotometro, si determinano le variazioni di concentrazione dello stesso su campioni di sangue prelevati in successione da un punto a valle (generalmente dall'arteria brachiale o femorale). In tal modo si può costruire su carta semilogaritmica una curva di diluizione dell'indicatore in funzione del tempo, dalla quale matematicamente (completando la parte finale della curva per estrapolazione a zero e dividendo l'area A [mm²] da essa sottesa per il segmento B [mm] di base) si ottiene la concentrazione media dell'indicatore e quindi la quantità di sangue fluita nell'unità di tempo attraverso il punto esplorato che rappresenta la portata cardiaca. Si utilizza all'uopo la seguente formula che tiene conto del tempo t (sec) di durata della curva e di una costante k di taratura dell'indicatore I (mg) previamente determinata:

$$Q = \frac{I \cdot 60 \text{ sec}}{(A : B) \cdot k \cdot t} \quad \text{(valori medi tra 5,72 e 7,25)}$$

I *valori medi* di portata cardiaca ottenuti con i due metodi suddetti sono lievemente maggiori con il metodo degli indicatori ma concordanti. In singoli casi tuttavia possono riscontrarsi significative differenze.

Tra i *metodi incruenti* ricordiamo quello che utilizza l'inalazione di una miscela di aria e *acetilene* (metodo di Grollman) per un periodo di 7 sec, e permette il calcolo della portata cardiaca in base alla solubilità del gas nel sangue e alla quantità di gas che viene assunto nell'unità di tempo.

In appendice è opportuno ricordare che la metodica della diluizione degli indicatori può essere utilmente impiegata per lo studio del volume cardiaco, e inoltre per il calcolo dei rigurgiti valvolari e per la individuazione e quantizzazione degli *shunts* nelle cardiopatie congenite.

Determinaziane della pressiane venosa

È una ricerca molto utile ai fini del giudizio sulla gravità di uno scompenso cardiaco e nella diagnostica di alcune cardiopatie (vizi tricuspidali, pericarditi, etc.); inoltre il rilievo della pressione venosa centrale mediante catetere di polietilene in atrio destro costituisce un ausilio indispensabile per la terapia degli stati di shock (v. PRESSIONE SANGUIGNA).

Esame del fondo dell'occhia

Oltre che nei pazienti con ipertensione arteriosa e arteriosclerosi (classificazione nei 4 stadi della retinopatia ipertensiva e di quella arteriosclerotica) può riuscire utile nelle cardiopatie congenite (rilievo di una cianosi retinica con vene nerastre, tortuose e dilatate nella stenosi polmonare con pervietà interventricolare; ovvero di arterie retiniche più sottili e più chiare delle vene, nella stenosi aortica) e nelle cardiopatie valvolari acquisite (embolia dell'arteria centrale della retina; rilievo di polso capillare, etc.). V. FUNDUS OCULI.

Determinazione della capacità vitale

È una ricerca utile in molti cardiaci perché fornisce un indice dello stato di congestione dei polmoni (v. RESPIRATORIO APPARATO, *semeiotica*).

Analisi di laboratorio

L'esame del cardiopatico non sarà completo se non si farà ricorso alle analisi di laboratorio che daranno indicazioni sulle alterazioni specificamente connesse al danno miocardico (dosaggio degli enzimi sierici, CPK, GOT, GPT, LDH e relativi isoenzimi, etc.) sui possibili fattori casuali e di rischio (sierodiagnosi, emocolture, etc.; test reumatici, quadro lipemico, etc.), sulle condizioni metaboliche generali (glicemia, uricemia, protidemia, quadro elettrolitico, etc.) e sullo stato funzionale di alcuni organi, quali fegato, reni, etc. (prove di funzionalità epatica e renale con le relative clearance, etc.) la cui conoscenza è necessaria per un più corretto inquadramento diagnostico e terapeutico. Da non dimenticare il dosaggio dell'emoglobina, perché uno stato anemico può simulare o aggravare i sintomi di una cardiopatia.

Le determinazioni dei gas del sangue e della gettata cardiaca, estremamente utili in particolari casi, tendono ad entrare nella pratica medica corrente. Anche il dosaggio di alcuni ormoni (catecolamine e loro metaboliti, ormoni corticosurrenali compreso l'aldosterone, angiotensina, serotonina, etc.) viene oggi praticato con sempre maggiore frequenza e risulta prezioso nella diagnostica e nella terapia cardiovascolari (ipertensioni arteriose, scompenso, etc.).

Prove funzianali

La necessità di cogliere i primi stadi di un'insufficienza cardiocircolatoria e di valutare l'efficienza del c. nei vari individui è sempre stata così sentita da portare all'introduzione di un numero notevolissimo di prove funzionali. In realtà il loro grande numero indica che nessuna di esse si è dimostrata sufficientemente adatta allo scopo. In pratica, già durante la raccolta dell'anamnesi e lo svolgimento dell'esame obiettivo, il medico esperto è capace di valutare, non soltanto il danno anatomico del c., ma anche l'entità di questo danno e la capacità funzio-

Digitized by Google

nale del soggetto. A questo proposito è particolarmente importante, come si è già detto, indagare insistentemente sulla quantità di sforzo che il malato è capace di compiere nella sua vita normale senza risentire disturbi.

Riferiremo soltanto alcune delle moltissime prove proposte con particolare riguardo a quelle che esplorano elettivamente la funzione cardiorespiratoria e la riserva funzionale coronarica e cardiaca. Tali prove risultano utili, oltre che per la valutazione funzionale del malato, anche per giudicare la sua possibilità di reinserimento nell'attività lavorativa.

1. *Prove di riserva funzionale cardiocircolatoria.* – Per lo studio della riserva funzionale cardiocircolatoria sono state proposte numerose prove basate sulle variazioni dei principali parametri cardiocircolatori indotte dall'apnea, dalle modificazioni posturali, etc., ma soprattutto dall'esecuzione di esercizi fisici. Lo sforzo fisico infatti aumenta il consumo di ossigeno da parte delle masse muscolari e comporta una serie di adattamenti funzionali cardiocircolatori e respiratori con aumento del lavoro cardiaco. Nel cardiopatico tali adattamenti sono consentiti solo entro limiti più o meno ridotti oltre i quali (*soglia critica*) si manifesta una serie di sintomi e segni clinici (angor, dispnea, ritmo di galoppo), elettrocardiografici (anomalie della fase di ripolarizzazione, aritmie, etc.), emodinamici (alterazioni della contrattilità miocardica, aumento delle pressioni telediastoliche ventricolari, insufficiente aumento della portata, etc.) e metabolici (eliminazione di lattati e di acidi grassi liberi nel seno coronarico, etc.) che tradiscono una ridotta capacità funzionale.

Le prove più comunemente impiegate comportano il rilievo delle modificazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, dell'ECG, del consumo di ossigeno, etc., al termine di uno sforzo (test di recupero) oppure durante l'esecuzione dello sforzo (test da sforzo propriamente detti).

Dei test del primo tipo fanno parte alcune prove classiche, tra le quali ricordiamo, per la loro semplicità, quella di Martinet (20 flessioni sulle gambe al ritmo di una ogni 2 sec); quella di Lian (corsa da fermo a passo di ginnastica per 1 min flettendo le ginocchia ad angolo retto e al ritmo di due falcate per secondo); e soprattutto la *prova dei due gradini* (*two step test*) proposta da Master sin dal 1929 e che consiste nel far salire e scendere due gradini alti ognuno 22,5 cm in 1 min e 30 sec, per un numero di volte proporzionato al sesso, all'età ed al peso del soggetto ed indicato in un'apposita tabella. La prova suddetta è ancora largamente usata nella pratica e conserva una certa validità come metodo di *screening* soprattutto nei suoi adattamenti (cosiddetto doppio o triplo Master) che tendono a far raggiungere ai pazienti valori di frequenza cardiaca vicini a quelli massimali, ritenuti necessari per esprimere un giudizio corretto sulla reale riserva funzionale cardiaca e coronarica. Questo scopo viene oggi più correttamente raggiunto mediante prove da sforzo calibrate condotte con l'ausilio di speciali dinamometri. Per mezzo di questi è infatti possibile far eseguire *prove isometriche*, consistenti in un lavoro statico (tipo *hand-grip test* o *test della mano serrata* su palla di gomma collegata ad un dinamometro a mercurio) e *prove dinamiche* basate sulla contrazione ritmica di alcuni gruppi muscolari su appositi apparecchi (cicloergometro, tappeto mobile a velocità e inclinazione variabili, ergometro a manovella singola o doppia, etc.) la cui calibrazione è agevole e riproducibile.

Le prove dinamiche sono generalmente preferite per motivi di ordine tecnico (maggiore rispondenza) e di sicurezza (minore incidenza di ipertensioni pericolose). L'esercizio fisico che esse comportano può essere compiuto con un singolo carico di lavoro mantenuto costante nel tempo ed uguale per tutti i pazienti (*prove rettangolari*) oppure con incrementi successivi del carico, che possono essere intramezzati da pause, ovvero continui (a scalini molto ripidi) o subcontinui (quando ciascun carico è mantenuto per alcuni minuti fino al raggiungimento dello stadio di consumo di ossigeno stazionario). Queste ultime prove a stadi multipli (*prove triangolari*) sono più facilmente adattabili a una popolazione eterogenea e vengono più comunemente impiegate, anche se richiedono un tempo maggiore.

Le *prove* sono dette *massimali* quando un lavoro di intensità crescente viene eseguito fino al raggiungimento di livelli di consumo di ossigeno (Vo_2max) e di frequenza cardiaca che non subiscono ulteriori incrementi, nonostante l'aumento della frequenza respiratoria e della ventilazione. Nel soggetto sano e di normale efficienza fisica, la frequenza cardiaca massimale è teoricamente di 220 battiti al min diminuiti degli anni di età. Nella pratica clinica vengono preferite — perché meno rischiose per i cardiopatici — le *prove sottomassimali* che vengono interrotte quando il soggetto ha raggiunto valori di frequenza cardiaca corrispondenti al 70-85% della frequenza cardiaca massimale teorica (fig. 48), risultando ugualmente valide per il calcolo indiretto della Vo_2max.

Un test submassimale al cicloergometro viene condotto in adeguate condizioni basali e ambientali a un ritmo di 50-60 pedalate al min, iniziando con un basso carico (proporzionato all'età, al sesso e al peso del paziente) e indicato in speciali tabelle (in media 25 W/min per i bambini e le donne e 50 W/min per gli uomini adulti), incrementandolo successivamente (x 2; x 3; etc.) ad intervalli regolari (in genere di 3-5 min) in modo da far raggiungere per ogni carico il livello di equilibrio del consumo di ossigeno (*steady state*), che viene misurato sempre nell'ultimo minuto unitamente alla frequenza cardiaca e alla pressione arteriosa. È sufficiente ottenere quattro misure in *steady state* della quantità di ossigeno consumato e della frequenza cardiaca a carichi di lavoro diversi, per costruire una linea di progressione tra i valori dalla quale calcolare, estrapolando alla massima frequenza cardiaca teorica (od anche per una frequenza cardiaca fissa di 170/min), il consumo massimo di ossigeno (Vo_2max espresso in ml/min/kg) ed il massimo lavoro espletato (Wmax in W/min). Questi ultimi due dati consentono un giudizio sull'efficienza cardiocircolatoria dell'individuo esaminato, espressa in base al confronto con i valori medi riscontrati nei soggetti di uguale peso, età e sesso.

Il monitoraggio e la registrazione dell'ECG, durante l'esercizio e per alcuni minuti dopo di questo, aumentano la sicurezza e la sensibilità della prova, consentendo il rilievo di alterazioni transitorie che altrimenti sfuggirebbero e la tempestiva interruzione della prova stessa al verificarsi di disritmie o di segni di ischemia. Vari tipi di elettrodi e derivazioni speciali sono stati proposti per rendere migliore e più agevole la registrazione dell'ECG durante l'esercizio fisico (riducendo le interferenze estranee e l'influenza delle variazioni di posizione del cuore, esaltando l'ampiezza del QRS e delle depressioni del tratto ST). Se si usa un sistema toracico bipolare, si può disporre l'elettrodo del braccio sinistro in V_5, l'elettrodo del braccio destro sul punto simmetrico dell'emitorace destro (C_5C_5R) o sul manubrio dello sterno (C_5M) e l'elettrodo indifferente sull'apofisi xifoide, ovvero sulla nuca, sulla fronte, sul braccio destro, etc., a seconda della convenienza. Potendo usare più derivazioni, è opportuno preferire DI-DII-(aVF) e V_2-$(V_4)_r$-V_5, eventualmente con gli elettrodi degli arti superiori posti sotto le clavicole e gli elettrodi della gamba sinistra e indifferente situati insieme sulla colonna vertebrale a livello delle creste iliache. L'uso di sistemi telemetrici rende inoltre possibile l'eliminazione dei cavi di connessione con l'apparecchio registratore e quindi più agevole l'attività fisica del paziente. La frequenza cardiaca può essere ricavata rapidamente dall'ECG o dal monitor — con l'aiuto di formule che utilizzano l'intervallo di tempo tra pochi battiti cardiaci (6-10) — o mediante l'uso di cardiotachimetri. Il controllo della pressione arteriosa può essere fatto col metodo classico del bracciale, limitatamente, per motivi tecnici, ai valori sistolici. Ricordiamo che di norma durante l'esercizio fisico i valori pressori si elevano rapidamente e possono raggiungere cifre dell'ordine di 300 mm Hg; valori più elevati e soprattutto il rilievo di ipotensione paradossa possono costituire indicazione ad una tempestiva interruzione della prova.

Durante l'esecuzione delle prove da sforzo possono essere utilmente valutati altri importanti parametri cardiocircolatori quali il cosiddetto « polso o equivalente di ossigeno » (espresso dal quoziente tra consumo di ossigeno e frequenza cardiaca), la differenza arteriovenosa in ossigeno ed inoltre, facendo anche ricorso ai metodi cruenti, il comportamento della portata, della pressione nell'aorta e nelle cavità ventricolari (di particolare importanza quella telediastolica ventricolare sinistra), misure dalle quali è possibile calcolare infine il lavoro compiuto

Digitized by Google

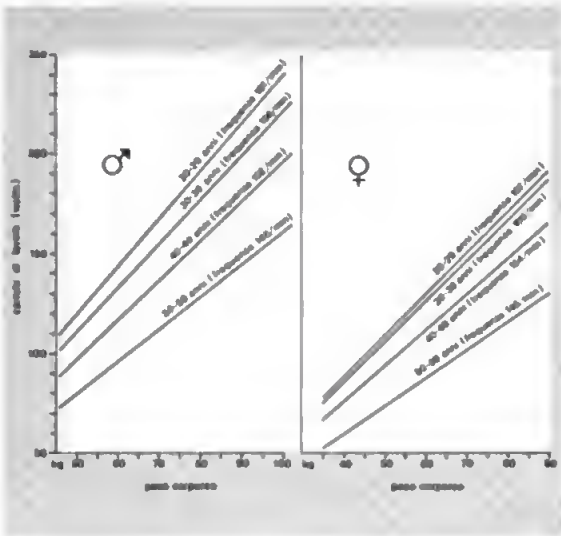


Fig. 48. Test cicloergometrico. Carichi di lavoro (in watt) corrispondenti al 75% del massimo potere aerobico medio normale per soggetti di differente età, sesso e peso cnrporeo con indicazione della frequenza cardiaca attesa (eccedenze di t0 o più battiti al min sono indice di ridotta efficienza cardiorespiratoria). (*Da Lange Anderson K. e coll., ridisegnata*).

dal ventricolo sinistro (W_1 = portata × pressione arteriosa media aortica).

2. *Prove di riserva funzionale coronarica.* – Le prove surriferite, compreso il test di Master, condotte in modo idoneo a realizzare una condizione di sforzo sottomassimale, sono utilmente impiegate per il depistage dei soggetti coronaropatici mediante lo studio delle modificazioni dell'ECG durante lo sforzo ed al termine dello stesso (per almeno 6 min). Particolare importanza rivestono le alterazioni del segmento ST (depressioni dell'ordine di 0,t mV e di oltre 0,08 sec, con interessamento del punto J ed in forma di retta orizzontale o anche di falce; più di rado sopraslivellamento del tratto stesso associato a depressione nelle derivazioni opposte) e dell'onda T (negatività di tipo ischemico, positivizzazione paradossa), la cui comparsa dopo sforzo, unitamente al dolore anginoso, costituisce la documentazione più classica dell'insufficienza coronarica. Anche quando l'ECG di base è alterato e in presenza di un danno coronarico stabilizzato, la prova da sforzo costituisce un mezzo prezioso per valutare la riserva funzionale e le eventuali modificazioni della stessa, in seguito a trattamenti medici o chirurgici, sulla base delle variazioni della soglia (carico di lavoro ovvero consumo di ossigeno) alla quale insorgono le alterazioni suddescritte.

Analoghe alle precedenti sono altre prove di studio della riserva coronarica che si basano sulla registrazione di tracciati elettrocardiografici prima e durante la respirazione di una miscela composta del 90% di azoto e il 10% di O_2 per 20 min (*prova dell'ipossia*) od anche durante infusione venosa di amine vasoattive (*prova con isoproterenolo*) fino ad ottenere un incremento della pressione arteriosa pari al t50% dei valori basali.

È da ricordare infine la tecnica dell'induzione artificiale di una tachicardia sopraventricolare a mezzo di uno stimolatore atriale (*atrial pacing*) fino al raggiungimento della frequenza cardiaca che scatena dolore anginoso. Questo test comporta uno sforzo soltanto per il c. e non per l'organismo *in tota* e non si associa ad aumento del ritorno venoso e quindi della portata cardiaca, né a mutamenti del consumo di ossigeno generale e delle catecolamine circolanti. Ha il requisito della costanza e riproducibilità del dolore in un dato paziente per un identico livello di consumo di ossigeno miocardico (*livello di angina* derivato dall'indice tempo-tensione) anche se in qualche paziente risulta meno sensibile del test di esercizio fisico.

Oltre a queste prove può essere utile studiare il comportamento del polso e della pressione arteriosa in alcuni casi: *a*) dopo stimolazioni farmacologiche (iniezione di Veritol®, Hydergina®, etc.); *b*) con le prove posturali secondo Schellong (dopo 8-10 min di ortostatismo una caduta pressoria superiore a 20 mmHg ed un aumento di frequenza oltre 15-20 battiti/min è indice di incapacità regolativa del circolo); *c*) con la prova dei lacci venosi agli arti (spiccata tachicardia e ipotensione nei soggetti con labilità circolatoria); *d*) con la prova di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa) o quella analoga di Flack (insufflazione forzata in un tubo ad U calibrato contenente Hg): un aumento di t0 o più pulsazioni ovvero della pressione sistolica per oltre 5 sec durante la prova è indice di stasi polmonare, e la mancata insorgenza di ipertensione diastolica e di significativa bradicardia dopo la prova stessa sono indici d'insufficienza ventricolare sinistra.

Per gli altri esami strumentali necessari per una corretta diagnosi cardiologica si rinvia alle singole voci (v. CARDIOGRAFIA; ANALISTOCARDIOGRAFIA; ELETTROCARDIOGRAFIA, etc.).

Diagnosi e valutazione del malato di cuore

Raccolti tutti i dati anamnestici, obiettivi e di laboratorio che abbiamo descritto, essi vanno analizzati ad uno ad uno, valutati nella loro entità, liberati di tutto ciò che può essere in essi dovuto ad affezioni di altri organi. Riuniti, infine, nella sintesi critica, essi ci condurranno alla diagnosi esatta del cardiopatico. Tale diagnosi andrà formulata secondo un metodo descrittivo completo per darci, nella enumerazione diagnostica, tutto il quadro della malattia da cui il paziente è affetto. Avremo così, come si è detto nell'introduzione a questo capitolo, dapprima la formulazione della diagnosi etiologica, intendendo con ciò la formulazione della causa che ha prodotto la malattia da cui il malato è affetto (per es.: cardiopatia reumatica, ipertensione arteriosa, disturbo endocrino, etc.). Formaleremo poi la diagnosi anatomica, intendendo con ciò il tipo di alterazione anatomica del c. o dei vasi (per es., insufficienza mitralica, infarto miocardico, stenosi della polmonare, etc.).

Si avrà poi la formulazione del disturbo della funzione cardiaca, intendendo con ciò, per es., l'enunciazione della eventuale aritmia presente o del disturbo funzionale, quale la palpitazione o il dolore anginoso o l'accesso dispnoico.

Infine dovremo stabilire la capacità funzionale del malato, e cioè il grado di lavoro che egli è capace di compiere senza disturbi o con disturbi più o meno importanti, fino all'incapacità di compiere il minimo lavoro fisico e alla necessità dell'assoluto riposo.

La classificazione proposta nel 1964 dalla New York Heart Association distingueva i cardiopatici in quattro classi di capacità funzionale.

Classe I: malati con cardiopatia che non è causa di alcuna limitazione dell'attività fisica. L'ordinaria attività fisica non provoca eccessiva fatica, né palpitazione, né dispnea, né dolore anginoso.

Classe II: malati con cardiopatia che è causa di lieve limitazione dell'attività fisica. Questi pazienti stanno bene a riposo, ma l'ordinaria attività fisica comporta fatica, palpitazione, dispnea, o dolore anginoso.

Classe III: malati con cardiopatia che è causa di notevole limitazione dell'attività fisica. Questi pazienti stanno bene a riposo, ma un'attività fisica anche inferiore a quella ordinaria provoca fatica, palpitazione, dispnea, o dolore anginoso.

Classe IV: malati con cardiopatia che è causa di inca-

Digitized by Google

pacità di compiere qualsiasi attività senza insorgenza di disturbi. Sintomi di insufficienza cardiaca o coronarica possono essere presenti anche a riposo e si accentuano quando viene compiuta qualsiasi attività fisica.

Nella 7ª edizione della « Nomenclatura e criteri di diagnosi » della N.Y.H.A. pubblicata nel 1973, questa classificazione funzionale è stata soppressa e in sostituzione di essa è stata proposta una nuova classificazione che comporta un giudizio sulla situazione cardiaca e sulla prognosi, basato, oltre che sui sintomi soggettivi, anche sui dati obiettivi clinici e di laboratorio e sulle possibilità di risposta alla terapia. La nuova classificazione è la seguente:

Stato cardiaco	*Prognosi*
1) Non compromesso	1) Buona
2) Leggermente compromesso	2) Buona con la terapia
3) Moderatamente compromesso	3) Mediocre con la terapia
4) Gravemente compromesso	4) Riservata nonostante la terapia

Questa nuova classificazione offre senza dubbio alcuni vantaggi, ma non riteniamo opportuno abbandonare la precedente che ha avuto ampio consenso e viene tuttora largamente usata.

Terminando questo capitolo riteniamo opportuno richiamare ancora una volta l'attenzione sulla cautela con cui ogni sintomo e ogni segno deve essere vagliato prima di attribuire ad esso l'esatto suo valore: critica dei sintomi nei riguardi della coloratura funzionale e della sopra- o sottovalutazione, per l'elemento psicogeno che il fattore psichico, sempre presente, aggiunge al fattore organico. Critica dei segni, o almeno di alcuni dei segni, per l'intervento sempre presente, e talora di grande peso, del fattore neurovegetativo in tutte le risposte delle regolazioni organiche allo stato morboso.

Bibliografia

Criteria Committee of the New York Heart Association, *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 1964, 6 ed.; 1973, 7 ed.; Little, Brown, Boston.

Dioguardi N., Sanna G. P., *Semeiotica fisica*, 1970, Universo, Roma.

Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.

Giovannini A. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1972, 2, 882.

Harrison T. R. *et al.*, *Principles of Internal Medicine*, 1966, 5 ed., McGraw-Hill, New York.

Lange Andersen K. *et al.*, *Fundamentals of Exercise Testing*, 1971, ed. WHO, Geneva.

Luisada A. A., *Coeur Med. Interne*, 1969, 8, 3

McKusik V. A., *Cardiovascular Sounds in Health and Diseases*, 1958, Williams & Wilkins, Baltimore.

Mezzasalma G., Morpurgo M., *Recenti Progr. Med.*, 1967, 42, 101.

Yang S. S. *et al.*, *Dal cateterismo cardiaco ai parametri emodinamici*, 1974, Pensiero Scientifico, Roma.

VITTORIO PUDDU E MANLIO DI LORENZO

Semeiotica radiologica

Nel considerare l'indagine radiologica del c., non si può prescindere dall'analizzare unitamente a questo anche il peduncolo vascolare ed il circolo polmonare che, particolarmente in condizioni patologiche, chiariscono e completano il quadro cardiaco.

Tecniche radiologiche

Le tecniche radiologiche fondamentali per lo studio dell'apparato cardiovascolare sono la radioscopia e la radiografia.

Il contrasto tra la luminosità dei campi polmonari e l'opacità densa ed uniforme dell'ombra cardiovascolare consentono alla *radioscopia* (v. RADIOLOGIA) possibilità di analisi molto precise e dettagliate. La situazinne topografica delle cavità cardiache e dei grossi vasi della base determina la necessità di esaminare l'apparato ruotando il soggetto sul suo asse longitudinale, così che il raggio incidente, evidenziando il profilo cardiaco in ogni punto del suo perimetro, consente lo studio di tutte le sezioni del c. e del peduncolo vascolare. Associando alla radioscopia l'opacizzazione dell'esofago con pasto denso al solfato di bario, possono essere studiati i rapporti di quello con il c. e i grossi vasi, specie atrio sinistro ed aorta, fornendo elementi di grande utilità, particolarmente in presenza di quadri patolngici.

All'esame radioscopico si osservano la forma, il volume, la posizione del c. e dei grossi vasi e genericamente si analizza la sua pulsatilità. Le apparecchiature fornite di amplificatore elettronico di luminosità consentono alla radioscopia possibilità analitiche di gran lunga superiori.

La *radiografia* (v. RADIOLOGIA) del c. si pratica in posizione eretta (o per lo meno seduta), ed alla distanza focale di 2 m (onde evitare un eccessivo ingrandimento dell'organo in conseguenza del decorso divergente delle radiazioni). I radiogrammi si eseguono in 4 proiezioni standard: sagittale dorsoventrale (DV), con paziente aderente con il petto alla cassetta radiografica; obliqua anteriore destra (OAD), con paziente girato di 45° e spalla destra addossata alla cassetta radiografica; obliqua anteriore sinistra (OAS) con paziente girato di 45° e spalla sinistra sulla cassetta, e laterale sinistra con paziente girato di 90°, braccia in alto sopra la testa e fianco sinistro sulla cassetta.

I radiogrammi vanno assunti in apnea modicamente inspiratoria e con tempi di posa brevissimi (0,01-0,02 sec).

Pur restando la radioscopia e la radiografia (teleradiografia) le tecniche fondamentali che costituiscono la base di ogni indagine, la radiologia dispone attualmente di tecniche complementari alle quali si ricorre per uno studio più approfondito ed analitico.

La *stratigrafia* (v.) è in particnlare utile nello studio delle calcificazioni pericardiche e valvolari, oltre che nell'accertare particolari aspetti patologici (ectasie di grossi vasi o di singole cavità cardiache, spostamenti, deviazioni, etc.).

La *roentgenchimografia* (v.) (piana, lineare, o secondo il metodo analitico di Cignolini) è utilizzata per lo studio delle pulsazioni proprie delle cavità cardiache e dei grossi vasi e quindi è devnluta, unitamente alla radioscopia, allo studio dei caratteri funzionali degli stessi.

Questa si realizza interponendo tra soggetto e pellicola una griglia, costituita da una lamina di piombo sulla quale sono disposte delle fessure trasversali a distanza fissa di 12, 24 o 36 mm. La griglia può scorrere uniformemente verso il basso per un tratto che corrisponde alla distanza tra le fessure (*chimografia a griglia mobile o piana*), oppure, restando ferma la griglia, scorre verso il basso la pellicola radiografica (*chimografia a griglia fissa o lineare*). Nel primo caso, attraverso le fessure della griglia vengono riprodotte sulla pellicola le oscillazioni marginali di tutto il profilo cardiovascolare, che saranno fissate sulla pellicola nel momento funzionale in cui si trovano al passaggio della fessura. Nel secondo caso invece viene registrato soltanto il movimento marginale del profilo cardiovascolare che si trova all'altezza della fessura.

Le immagini fissate sul radiogramma costituiscono il tracciato chimografico e l'alternarsi di sporgenze e rientranze corrispondenti alla posizione del profilo nei vari momenti vengono definite *cuspidi chimografiche*, il cui aspetto è caratteristico per ogni sezione del c. e per i grossi vasi.

Mentre nella chimografia piana l'ombra cardiaca conserva sul radiogramma la sua configurazione generale e, per effetto del movimento della griglia, ogni punto del profilo cardiovascolare viene riprodotto una sola volta, nella chimografia lineare, in conseguenza della fissità della fessura e del movimento della pellicola, con la riprnduzione dell'oscillazione marginale di un sol punto del profilo cardiovascolare, l'immagine non è più riconoscibile, ma sul chimogramma si osserva un caratteristico aspetto a gradinata del profilo.

Nel metodo di Cignolini la griglia è scomponibile ed i vari segmenti di essa vengono fatti coincidere sotto radioscopia con i settori dell'ombra cardiovascolare che si vogliono ana-

Digitized by Google

lizzare. La pellicola si sposta verso il basso con velocità e distanza maggiori che nella chimografia lineare, ottenendo un conseguente maggiore sviluppo del tracciato chimografico e quindi una migliore capacità di analisi.

L'*elettrochimografia* è una moderna tecnica per lo studio della pulsatilità del c. e dei grossi vasi e consiste nella rappresentazione grafica delle variazioni di densità radioscopica derivate dal movimento di un tratto del profilo cardiaco ed ottenuta con una cellula fotoelettrica collegata ad un sistema amplificatore. Tale tecnica peraltro non fornisce risultati che differiscano da quelli che si ottengono con la chimografia classica.

La *roentgencinematografia* (v.), attualmente resa di facile agibilità dagli amplificatori di brillanza, è soprattutto indicata per lo studio del circolo e del movimento. Viene usata con grande frequenza nei centri cardiologici, in particolar modo in occasione di esami angiocardiografici.

L'*angiocardiografia*, che consiste nell'iniezione rapida di un contrastn iodato ad alta concentrazione in una vena periferica, in genere del braccio destro, o direttamente nelle cavità cardiache per mezzo di un catetere, rende possibile l'opacizzazione delle singole cavità e dei grossi vasi. Questa tecnica e la sua importanza diagnostica, in particolar modo nei vizi congeniti di c., vengono trattate sotto la voce CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA.

Tra le metodiche di esplorazione dell'apparato cardiovascolare si debbono per completezza considerare alcune metodiche contrastografiche trasparenti di applicazione non molto frequente ed esclusiva di reparti specializzati, alle quali si ricorre per risolvere determinati e particolari quesiti diagnostici.

Il *pneumomediastino* che consiste nell'insufflazione gassosa delle logge mediastiniche e che ha prevalentemente lo scopo di analizzare con maggior dettaglio il peduncolo vascolare e dissociarlo da eventuali masse mediastiniche.

Il *pneumopericardio* di rarissima applicazione (di più facile esecuzione in presenza di versamento pericardico) e che può definire la sede intra- od extrapericardica di masse non dissociabili dall'ombra cardiaca e la loro eventuale appartenenza al miocardio.

Per uno scopo simile possono essere usati il *pneumoperitoneo* ed il *pneumotorace*.

Un metodo contrastografico radiopaco che dovrebbe essere usato abitualmente è l'*esofagografia*. La sede dell'impronta dell'arco aortico, le compressioni e gli spostamenti dell'esofago in determinate condizioni patologiche, forniscono quadri radiologici di grande utilità diagnostica (v. ESOFAGO).

Semeiotica radiologica del cuore normale

La semeiotica radiologica del c. e dei grossi vasi si avvale dello studio dei caratteri morfologici, topografici, dimensionali e funzionali dell'apparato.

Nell'individuo normale l'immagine cardiovascolare assume morfologia diversa in dipendenza della costituzione, della fase respiratoria e della stazione (eretta od orizzontale). Nel normotipo il c. presenta una situazione obliqua verso sinistra, è verticale e mediano nel longilineo, trasversale ed adagiato sul diaframma nel brachitipo.

Analizzando i radiogrammi assunti nelle classiche proiezioni standard si osserva:

a) nella proiezione sagittale dorsoventrale (DV) (fig. 49, *A*) l'ombra cardiovascolare presenta due margini (destro e sinistro) sui quali si disegnano 2 archi a destra e 3 a sinistra, che corrispondono a sezioni cardiache e vascolari ben individuate. A destra il 1° arco superiore corrisponde all'aorta ascendente; nei giovani, per la minore ampiezza dell'aorta, tale arco può corrispondere alla vena cava superiore, l'immagine della quale talvolta si prolunga in alto verso la clavicola con quella della vena anonima. Il 2° arco è formato dall'atrio destro che incrocia in basso il diaframma. Sull'angolo cardiofrenico destro si proietta talvolta l'immagine della vena cava inferiore.

Sul profilo sinistro il 1° arco è formato dalla porzione orizzontale dell'arco e dal tratto iniziale dell'aorta discendente; il 2° arco, poco sporgente, è la proiezione del cono e del tronco dell'arteria polmonare. Talvolta tale arco è diviso in due parti da una incisura poco profonda: in tal caso la porzione superiore corrisponde all'arteria polmonare, l'inferiore alla auricola sinistra. Il 3° arco, più sporgente, è formato dal ventricolo sinistro. Il contorno inferiore del c., dato dal ventricolo destro, non è analizzabile se non nella evenienza della presenza di aria sottodiaframmatica. In alcuni casi il seno cardiofrenico sinistro è occupato da una tenue opacità triangolare dovuta a tessuto grasso posto tra pericardio e pleura diaframmatica.

b) Nella proiezione obliqua anteriore destra (OAD) (fig. 49, *B*) la colonna vertebrale si trova a sinistra dell'osservatore ed anche in questa proiezione si distinguono due margini dell'ombra cardiaca: sul margine sinistro (a destra dell'osservatore) si disegnano 3 archi poco pronunciati e determinati, dall'alto in basso, dalla porzione ascendente dell'arco aortico (questa proiezione è infatti particolarmente utile per la valutazione del calibro di tale segmento), dal cono infundibolare della polmonare e dal ventricolo sinistro. Un piccolo tratto del profilo, tra la proiezione del contorno ventricolare sinistro e quella dell'infundibolo della polmonare, è determinato dal ventricolo destro. Il margine destro dall'alto in basso è costituito dall'arco aortico, dalla cava superiore e dall'atrio destro. Tra i due archi, che sono poco pronunciati, può sporgere in parte l'atrio sinistro (che si rende peraltro molto evidente in condizioni patologiche). In qualche caso in questa proiezione è visibile l'aorta discendente al davanti e lungo la colonna vertebrale. Sull'aorta ascendente si proietta il ramo sinistro dell'arteria polmonare preso d'infilata e delimitato nel suo contorno inferiore dal bronco sinistro iperluminoso.

c) Nella proiezione obliqua anteriore sinistra (OAS) (fig. 49, *C*) il quadro è inverso al precedente con colonna vertebrale a destra e c. a sinistra dell'osservatore. In alto sono ben visibili l'arco aortico e l'aorta discendente, per lo più sovrapposta alla colonna vertebrale. Il profilo sinistro è determinato dall'alto in basso dall'arteria polmonare, dall'atrio sinistro e dal ventricolo sinistro che, nella sua porzione più sporgente, si sovrappone alla colonna vertebrale. Sul profilo destro si riconosce l'aorta ascendente, quindi un arco uniforme, la cui porzione superiore corrisponde all'atrio destro e quella inferiore al ventricolo destro.

d) La proiezione laterale sinistra (fig. 49, *D*) è utile soltanto per lo studio dei profili anteriore o sternale e posteriore o vertebrale del c., in quanto sia il peduncolo vascolare che i vasi dell'ilo non forniscono elementi utili all'analisi. Il profilo anteriore corrisponde in tutta la sua lunghezza all'infundibolo polmonare, il posteriore è costituito da due archi, il superiore corrisponde all'atrio sinistro e l'inferiore al ventricolo sinistro.

L'interpretazione eminentemente soggettiva del profilo cardiovascolare può essere completata da un elemento obiettivo rappresentato dalla misurazione dei *diametri cardiaci* sul teleradiogramma DV. Tali diametri ovviamente variano nel normale a seconda del sesso, dell'età, del peso, dell'altezza e del tipo morfologico. Sono stati proposti metodi diversi e tracciati diametri svariati, corrispondenti a determinate sezioni del c., ma oggi si ritiene che quelli che si possono tracciare con più facilità e precisione, e che consentono una valutazione di insieme delle dimensioni del c., sono: *a*) il *diametro longitudinale* o di lunghezza, che unisce il punto di inserzione aorto-atriale a destra (D) alla punta del c. (SI); *b*) quello *trasverso* che si ottiene dalla somma di due emidiametri: *emidiametro*

Digitized by Google

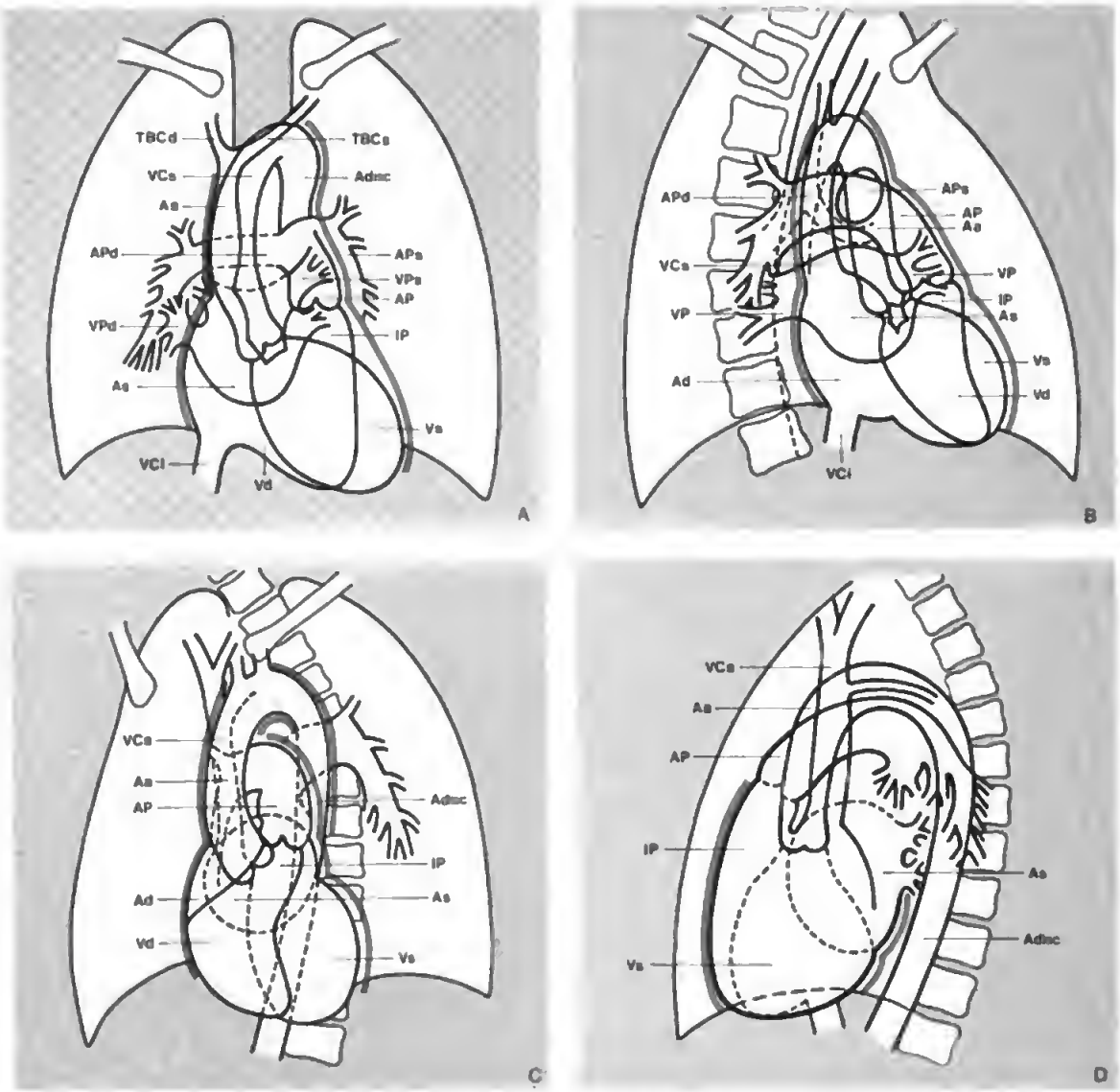


Fig. 49. Schemi del profilo cardiovascolare nelle 4 proiezioni standard. *A)* Proiezione dorsoventrale (DV). *B)* Proiezione obliqua anteriore destra (OAD). *C)* Proiezione obliqua anteriore sinistra (OAS). *D)* Proiezione laterale sinistra; Ad) atrio destro; As) atrio sinistro; Vd) ventricolo destro; Vs) ventricolo sinistro; Aa) aorta ascendente; Adisc.) aorta discendente; IP) infundibolo polmonare; AP) arteria polmonare: APs, ramo sinistro; APd, ramo destro; VCs) vena cava superiore; VCi) vena cava inferiore; VP) vene polmonari: VPs, vene polmonari sinistre; VPd, vene polmonari destre; TBCd) tronco brachiocefalico destro; TBCs) tronco brachiocefalico sinistro.

trosverso destro rappresentato dalla perpendicolare alla linea mediana dal punto più sporgente dell'atrio destro ed *emidiametro trasverso sinistro* rappresentato dalla perpendicolare che unisce la parte più sporgente del ventricolo sinistro alla linea mediana (fig. 50). I valori medi di tali diametri sono nell'uomo 13-15 cm per il longitudinale, 12-15 cm per il trasverso; nella donna 12-14 cm il primo e 11-13 cm il secondo.

Un'altra misurazione può tornare utile, specie per la valutazione delle dimensioni del c. rispetto alla costituzione del soggetto, ed è quella che considera i rapporti tra *diametro trasverso cordioco* (DTC) e *diometro trasverso polmonare* (DTP): quest'ultimo si ottiene sul teleradiogramma assunto in apnea espiratoria, con una orizzontale che unisce i punti estremi dei campi polmonari, tracciata all'altezza dell'angolo cardiofrenico destro (fig. 50). Il rapporto di questi 2 diametri è di circa la metà del DTC rispetto al DTP nel normotipo, maggiore della metà nel brachitipo, minore della metà nel longilineo.

Semeiotico radiologico del cuore patologico

La semeiologia radiologica del c. patologico si basa sulla osservazione delle modificazioni dei caratteri di normalità precedentemente descritti.

Digitized by Google

Le alterazioni del c. possono essere distinte in topografiche, di forma, di volume, di densità e funzionali.

La *topografia* del c. può subire modificazioni senza che vi sia una malattia propria dell'organo, per anormali condizioni scheletriche o di altri visceri, per cause sia di natura congenita che acquisita: scoliosi e cifoscoliosi con deformazione della gabbia toracica; *situs viscerum inversus*; anormale situazione del diaframma per gravidanza, ascite, tumori addominali, *eventratio*, enfisema, etc.; per situazioni patologiche intratoraciche come pleuriti, tumori, pneumotorace (che spostano il c. controlateralmente), atelettasia, fibrotorace, esiti di pneumonectomia (che attraggono l'ombra cardiaca).

La *forma* può essere modificata da un ingrandimento *in toto* o di singole sezioni: in quest'ultimo caso il c. assume delle configurazioni patognomoniche (mitralica, aortica). Tra le modificazioni di forma possiamo distinguere: 1) *c. a pallo*, che si osserva prevalentemente nei vizi congeniti (pervietà del setto interventricolare, persistenza del dotto di Botallo), ma anche nei vizi acquisiti (insufficienza polmonare, vizi mitralici, aneurisma della polmonare); 2) *c. a scarpa*, caratteristico della configurazione aortica; 3) *c. a zoccolo*, con concavità dell'arco medio di sinistra e sollevamento della punta per ipertrofia del ventricolo destro, caratteristico della tetralogia di Fallot; 4) *c. triangolare*, tipico dei vizi mitralici ma che può osservarsi anche nella pericardite essudativa (nella quale manca la pulsatilità) e nella miocardite (in cui la pulsatilità è presente, ma molto debole e superficiale).

Come le alterazioni morfologiche, anche le *alterazioni del volume* del c. possono interessare l'organo *in toto* o nelle singole sezioni. Tralasciando di considerare la ipoplasia vera del c., che costituisce una evenienza rarissima, è opportuno prendere in esame gli ingrandimenti totali che sono più facilmente riconoscibili, anche se piccoli ingrandimenti possono sfuggire all'analisi. Nella valutazione del volume del c. è opportuno tenere presente che nel neonato e nel bambino il c., relativamente alla gabbia toracica, è sempre più grande che nell'adulto e disposto trasversalmente. Gli *ingrandimenti totali* possono conseguire sia ad una ipertrofia che ad una dilatazione. Nel primo caso si osserva un'immagine cardiaca che conserva la sua forma, con maggiore evidenza degli archi caratteristici del suo profilo, sia nei cambiamenti di posizione che nelle variazioni della pressione endotoracica, e con pulsazioni ben evidenti. Nel secondo caso invece l'immagine cardiaca appare slargata, flaccida, con scarsa evidenza degli archi caratteristici, adagiata sul diaframma, con pulsazioni appena accennate. È necessario peraltro non dimenticare che le due forme sono spesso associate al momento della osservazione radiologica. Un ingrandimento totale può verificarsi nelle degenerazioni del miocardio (alcolismo, arteriosclerosi, etc.), in evenienza di gravi malattie infettive, in vizi cardiaci (*cor bovinum*), nel versamento pericardico.

L'esatta valutazione della variazione del volume di cavità singole è talvolta essenziale nel riconoscimento di un vizio che, attraverso le turbe emodinamiche ad esso proprie, ha determinato l'alterazione della singola cavità. Considereremo quindi le varie sezioni. L'*atrio destro* è ben analizzabile sia nella proiezione sagittale che nelle due oblique. L'aumento di volume di tale sezione è quasi sempre associato ad un ingrandimento del *ventricolo destro*, che è analizzabile nella proiezione OAD con il conseguente spostamento in alto ed all'esterno della punta (c. « a zoccolo »). L'aumento di volume dell'atrio sinistro determina nella proiezione sagittale una maggiore prominenza dell'arco medio di sinistra per spinta sulla polmonare e, quando esso sia fortemente ingrandito, sporgenza sul profilo destro che determina una caratteristica immagine a doppio contorno atriale. Utilissime le proiezioni OAD ed OAS con esofagogramma: l'esofago appare compresso e spostato posteriormente e verso destra all'altezza dell'atrio. Con la stratigrafia sarà possibile evidenziare uno slargamento dell'angolo interbronchiale. L'aumento di volume del *ventricolo sinistro* è bene evidenziabile nella proiezione sagittale ed OAS, con un'accentuazione dell'arco ventricolare sinistro, punta arrotondata ed abbassata.

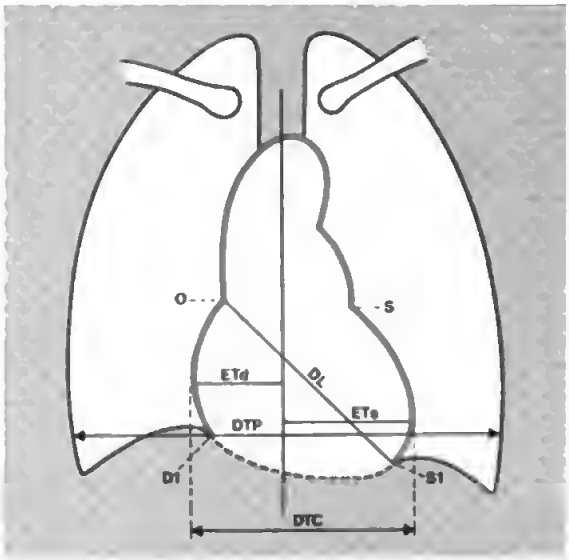


Fig. 50. Schema dei principali diametri cardiaci. D-S1) Diametro longitudinale (DL). ETd) Emidiametro trasverso destro. ETs) Emidiametro trasverso sinistro. DTC) Diametro trasverso cardiaco. DTP) Diametro trasverso polmonare. (V. anche testo).

Le modificazioni del volume e della forma delle singole cavità cardiache, più o meno associate, consentono di risalire all'alterazione circolatoria che le ha determinate e quindi alla natura del vizio. Sebbene sia più esatto nell'analisi radiologica dell'apparato cardiovascolare descrivere partitamente ed isolatamente le alterazioni che eventualmente ne scaturiscano, tuttavia esistono delle *configurazioni radiologiche* sufficientemente caratteristiche, le più frequenti delle quali sono quella mitralica e quella aortica. La *configurazione mitralica* è caratterizzata da un aumento di volume del ventricolo destro, conseguente ad un ostacolo al deflusso per stasi del piccolo circolo, da una dilatazione più o meno notevole dell'atrio sinistro, che determina un evidente spostamento all'indietro e verso destra dell'esofago, da un allungamento e sporgenza dell'arco della polmonare per slargamento del cono e dell'arteria polmonari. Il disegno vascolare degli ili è sempre accentuato ed essi sono vivacemente pulsanti. La *configurazione aortica* è caratterizzata da un allungamento del ventricolo sinistro con spostamento in basso e a sinistra della punta, in conseguenza del sovraccarico di sangue nel ventricolo stesso, dipendente dalla insufficienza delle valvole aortiche. La contemporanea ipertrofia del ventricolo determina uno slargamento dello stesso (che spinge verso destra anche il 2° arco destro), con punta arrotondata: il c. assume il cosiddetto aspetto « a scarpa ». Il peduncolo vascolare è sempre slargato.

Digitized by Google

La *densità* omogenea dell'ombra cardiaca si accentua uniformemente in presenza di un aumento di volume *in toto*. Quando invece sia una sola sezione ad essere ingrandita, l'aumento della densità è limitato alla singola cavità: ciò è particolarmente evidente per l'atrio sinistro, la dilatazione del quale si manifesta con una immagine ovalare più opaca posta al centro dell'ombra cardiaca nella proiezione dorsoventrale.

Variazioni di densità facilmente individuabili ed analizzabili per la loro forma sono le *calcificazioni cardiovascolari*: si distinguono *calcificazioni pericardiche* più o meno estese fino alla forma cosiddetta « a corazza », e *calcificazioni cardiache*, per lo più valvolari (aortiche e mitraliche), talvolta delle arterie coronarie e, molto più raramente, del miocardio e dell'endocardio. Particolare indicazione trova l'esame stratigrafico per la evidenziazione e la localizzazione delle calcificazioni.

La densità del c. può anche risultare diminuita all'altezza della punta in presenza di infarto con conseguente ischemia (punta pallida del Perona).

Nella *semeiotica funzionale* del c., se la radioscopia, specie con amplificatore di brillanza, può fornire utili informazioni sull'ampiezza, sulla frequenza, sul tipo e sulla regolarità della pulsazione cardiaca o la modificazione della stessa in rapporto alla sede (nel senso di una più o meno marcata accentuazione in conseguenza di situazioni patologiche nelle sedi dove normalmente la pulsazione è poco visibile), senza dubbio la *chimografia* consente uno studio più analitico delle alterazioni della pulsatilità, in base alle variazioni di forma, sviluppo e successione cronologica delle cuspidi. Con tale metodo è anche possibile riconoscere la mancanza di contrazione in qualche tratto del profilo cardiaco.

È opportuno ancora esaminare brevemente le *variazioni a carattere patologico che si riscontrano a carico dell'aorta e del circolo polmonare, conseguenti a turbe emodinamiche da vizio cardiaco*. Tali variazioni fanno parte integrale del quadro radiologico del vizio e contribuiscono alla definizione diagnostica.

Per l'aorta consideriamo le principali seguenti variazioni: 1) *destroposizione*, che bene si evidenzia con l'opacizzazione dell'esofago e che costituisce un reperto patognomonico della tetralogia di Fallot; 2) *ectasia dell'arco aortico*, specie nella porzione ascendente, che associata all'ipertrofia del ventricolo sinistro, nella insufficienza aortica, dà luogo alla caratteristica configurazione indicata come c. « a scarpa »; 3) *ipoplasia del cappuccio aortico*, talvolta solo apparente, come in alcuni c. mitralici, nei quali la distensione del tronco dell'arteria polmonare maschera in parte l'immagine dell'arco, ma altre volte reale come in alcuni vizi congeniti. Senza dubbio l'esplorazione contrastografica consente una diagnostica molto più precisa delle alterazioni aortiche, come nella *coartazione* nella quale non è possibile all'esame diretto evidenziare il tratto stenotico. È però possibile anche con l'esame diretto definire il quadro patologico sia per la spiccata ipertrofia del ventricolo sinistro sia per le caratteristiche incisure a piccolo raggio che si evidenziano sui margini inferiori di un numero variabile di costole e conseguenti alla dilatazione delle arterie intercostali, che fanno parte del circolo collaterale.

Per quanto riguarda le alterazioni del circolo polmonare legate a vizi cardiaci sono soprattutto da considerare i quadri radiologici di iperafflusso e di ipoafflusso. L'*iperafflusso polmonare* è rappresentato radiologicamente da una dilatazione dell'arteria polmonare che si esprime sul teleradiogramma con un allungamento e prominenza dell'arco medio di sinistra (vivacemente pulsante all'esame radioscopico), da una marcata accentuazione del disegno vascolare degli ili polmonari e da un aumento di volume del c. destro. Il quadro consegue ad un aumento della portata del piccolo circolo, causato da difetti settali atriali o ventricolari o dalla persistenza del dotto di Botallo. Dilatazioni dinamiche dell'arteria polmonare conseguono a vizi mitralici, a malattie polmonari (causa del cosiddetto c. polmonare), ed alla insufficienza ventricolare sinistra.

Il quadro radiologico dell'*ipoafflusso polmonare*, conseguente ad una riduzione della portata del piccolo circolo per stenosi dell'arteria polmonare, è caratterizzato da una concavità dell'arco medio di sinistra (scarsamente pulsante), da una ipoplasia del disegno vascolare degli ili polmonari, da una abnorme chiarezza dei campi polmonari (che tali si mostrano per la sottigliezza del disegno polmonare) e da una ipertrofia del ventricolo destro.

Per l'angiocardiografia e il cateterismo del c., v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1189).

Bibliografia

Crane A. W., *Amer. J. Roentgen.*, 1961, 3, 512.
Evans W., *Cardioscopy*, 1952, Butterworth, London.
Grilli A., *Campendio di radiologia medica*, I, 1968, Universo, Roma.
Hodges P. C., Eyster J.A.E., *Amer. J. Roentgen.*, 1924, 12, 261.
Hodges P. C., Eyster J.A.E., *Arch. Intern. Med.*, 1926, 37, 707.
Holzmann M., in Schinz H. R. *et al.*, *Trattato di roentgendiagnostica*, VI, 1953, Abruzzini, Roma, p. 2625.
Laudry Ch., Cottenot P. *et al.*, *Radiologie clinique du coeur et de gros valsseaux*, 1939, Masson, Paris.
Lian C., Marchall M., *Presse Méd.*, 1936, 1, 841.
Meldolesi G., *Diagnostica radiologica differenziale dell'apparato cardiovascalare*, 1955, Universo, Roma.
Palmieri G. G., *Trattata di semeiotica radiologica e diagnostica radiologica differenziale*, 1960, Vallardi, Milano.
Pezzi C., *Radiologia clinica del cuore e dei grossi vasi*, 1928, Cooperativa farmaceutica, Milano.
Routier D., Heim de Balsac R., *Presse Méd.*, 1934, 41, 1642.
Teschendorf W., *Trattata di diagnostica differenziale radiologica*, II, 1955, Abruzzini, Roma, p. 589.

MAURIZIO MAURIZI ENRICI

MALFORMAZIONI CONGENITE DEL CUORE E DEI GROSSI VASI

SOMMARIO

ETIOLOGIA col. 1713

PATOGENESI col. 1714

FISIOPATOLOGIA GENERALE E CLASSIFICAZIONE col. 1717

Generalità (col. 1717). - **Classificazione anatomofunzionale delle cardiopatie congenite** (col. 1718).

SINTOMATOLOGIA GENERALE col. 1723

Sintomi legati alla desaturazione in O_2 del sangue arterioso (da shunt) (col. 1723). - **Sintomi legati al sovraccarico sistolico e/o diastolico delle varie sezioni cardiache** (col. 1725). - **Altri sintomi clinici** (col. 1727).

INDAGINI STRUMENTALI INCRUENTE NELLA DIAGNOSTICA DELLE CARDIOPATIE CONGENITE col. 1729

Tecniche poligrafiche (col. 1729). - **Radiologia** (col. 1735).

PRINCIPALI MALFORMAZIONI CONGENITE col. 1741

Pervietà interventricolare (col. 1741): *Fisiopatologia*. - *Quadro clinico*. - *Cateterismo cardiaco e angiocardiografia*. - *Storia naturale*. - *Trattamento*. - **Pervietà interatriale** (col. 1747): *Fisiopatologia*. - *Quadro clinico*. - *Cateterismo cardiaco e angiocardiografia*. - *Storia naturale*. - *Trattamento*. - **Persistenza del canale arterioso** (col. 1749): *Fisiopatologia*. - *Quadro clinico*. -

Digitized by Google

Coteterismo cordiaco e angiocordiografia. - Storio naturale. - Trattamenta. - **Difetti dei cuscinetti endocardiaci (canale atrioventricolare)** (col. 1755): *Fisiopatalogia. - Quadro clinico. - Cateterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Sbocco anomalo delle vene polmonari** (col. 1758): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Cateterismo cordiaco e angiocardiografia. - Storia noturale. - Trattamenta.* - **Sbocco anomalo parziale delle vene polmonari** (col. 1761). - **Stenosi polmonare isolata** (col. 1762): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Coteterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Tetralogia di Fallot** (col. 1766): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Coteterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trottomento.* - **Tronco arterioso comune** (col. 1770): *Fisiopatolagia. - Quadro clinico. - Coteterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattomento.* - **Coartazione aortica** (col. 1773): *Coartazione aortica con ventricolo sinistra sistemico. - Coartozione aortico con ventricoli sinistro e destro sistemici.* - **Stenosi aortica congenita** (col. 1780): *Fisiopatalogia. - Quadra clinica. - Cateterismo cardiaco e angiocardiagrafia. - Staria naturale. - Trattamento.* - **Stenosi subaortica ipertrofica idiopatica** (col. 1785): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Cateterismo cordiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattomento.* - **Trasposizione completa dei grossi vasi** (col. 1789): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Cateterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Trasposizione corretta dei grossi vasi** (col. 1794). - **Ventricolo destro a doppia uscita** (col. 1796): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Cateterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Malattia di Ebstein** (col. 1799): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Coteterismo cardiaco e angiocardiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Atresia della tricuspide** (col. 1802): *Fisiopatologia. - Quadro clinico. - Cateterismo cardiaco e cardioangiografia. - Storia naturale. - Trattamento.* - **Fibroelastosi endocardica** (col. 1804). - **Malposizioni del cuore** (col. 1804).

ETIOLOGIA

L'incidenza delle cardiopatie congenite varia molto nelle diverse statistiche a seconda del materiale utilizzato (clinico o anatomopatologico) e delle varie età considerate. In linea di massima si può ritenere accertata un'incidenza non inferiore al 6‰ tra i nati vivi. Non esistono differenze di frequenza significative tra i due sessi; tuttavia alcune cardiopatie prediligono il sesso maschile (stenosi e coartazione della aorta, trasposizione dei grossi vasi) ed altre quello femminile (difetto interatriale, canale arterioso).

Nell'etiologia delle cardiopatie congenite spetta notevole importanza sia ai fattori endogeni (eredità, alterazioni geniche) che a quelli esogeni (ambientali).

L'importanza dei *fattori endogeni* risulta dal rilievo che le cardiopatie congenite si riscontrano con una frequenza 3-4 volte maggiore nei familiari dei pazienti colpiti che non nella popolazione generale. Il carattere di familiarità è particolarmente evidente per le seguenti cardiopatie: difetto del setto atriale, difetto settale interventricolare, coartazione aortica, stenosi polmonare, persistenza del dotto di Botallo e stenosi aortica.

Nei pazienti portatori di importanti anomalie cromosomiche l'incidenza delle cardiopatie congenite è molto elevata (dal 40 al 90% secondo McKusick in statistiche relative alle sindromi di Turner, di Down, alle trisomie D, E, etc.) ma non è sempre riconoscibile un meccanismo unitario di trasmissione.

Un'eredità di tipo dominante autosomico è stata documentata in alcune osservazioni di difetti settali, nelle cardiomiopatie e nella sindrome di Marfan; un'eredità di tipo autosomico recessivo ricorre spesso in casi di *situs Inversus* e nelle sindromi di Ellis van Creveld e di Hurler; un'eredità di tipo recessivo legata al sesso è più frequente invece nella sindrome di Hunter.

Questi casi spiegano però solo il 5% ca. dell'incidenza globale delle cardiopatie congenite. D'altra parte gli studi di genetica hanno dimostrato spesso una dissimiglianza anatomica nel tipo di tali malformazioni non solo nei membri delle famiglie colpite, ma anche in gemelli monocoriali (discordanza gemellare). Si è portati pertanto a ritenere che la trasmissione ereditaria sia legata a fattori genici dotati di scarsa penetranza, sui quali interferiscono vari fattori esogeni ambientali che ne condizionano l'espressione fenotipica.

I *fattori ambientali* (esogeni) suscettibili di causare cardiopatie congenite sono di varia natura (chimica, fisica, metabolica, tossica, infettiva, carenziale, disendocrina, etc.) e comprendono anche condizioni legate all'età dei genitori, alle malattie materne in corso di gestazione (gestazioni anomale, incompatibilità sanguigne materno-fetali, alterazioni della circolazione fetoplacentare).

L'azione nociva cardiaca di tutti questi fattori si esplica direttamente o indirettamente attraverso una inibizione della crescita dei tessuti cardiaci embrionali e soprattutto attraverso fenomeni regressivi (necrosi cellulare) ai quali possono anche associarsi, ma solo nel periodo fetale, processi reattivi con fibrosi secondaria (cosiddetta endocardite fetale).

Tra le infezioni virali modesta rilevanza hanno alcune virosi (coxsackiosi, poliomielite, morbillo, parotite, epatite, infezioni da citomegalovirus, etc.) mentre particolare importanza riveste l'infezione rubeolica quando si verifichi durante i primi 3 mesi di gravidanza. Il rischio di malformazioni cardiache da rosolia in questa condizione è massimo tra la 6ª e la 10ª settimana (periodo dell'organogenesi del c.) e comporta un'incidenza di alterazioni cardiache (soprattutto persistenza del dotto arterioso, difetti settali, stenosi polmonare, etc.), isolate o associate ad altre malformazioni, nel 70% ca. dei feti colpiti.

Per quanto riguarda gli altri fattori esogeni, a parte l'azione teratogena aspecifica, è stata segnalata per alcuni di essi una possibile influenza specifica sull'insorgenza di determinate cardiopatie congenite (importanza delle alte quote e del fattore stagionale autunno-invernale nei casi di persistenza del dotto arterioso; eccesso di Vit. D nella stenosi aortica sopravalvolare, etc.).

Quanto sopra detto porta a ritenere operante nell'etiologia delle cardiopatie congenite un'interazione di fattori genetici ed ambientali di tipo multifattoriale ed offre inoltre alcune utili direttive di ordine generale e particolare per la loro profilassi (ad es. sconsigliabilità della prolificazione tra consaguinei ed in età avanzata; vaccinazione antirubeolica delle donne in età feconda).

PATOGENESI

I vari fattori etiologici agiscono sui tessuti cardiaci ostacolandone o deviandone la normale evoluzione, ovvero provocando fenomeni regressivi ed eventuali processi reattivi con conseguenti ripercussioni emodinamiche, e possono giungere talora a pervertire completamente il disegno generale dello sviluppo dell'organo e quello della normale circolazione embrionale e fetale.

La massima parte delle malformazioni cardiache sono infatti riconducibili a due fondamentali meccanismi: 1) il mancato, insufficiente, o anormale sviluppo (ovvero fusione o disposizione) di alcune strutture; 2) la persistenza ovvero l'eccessivo o inadeguato riassorbimento (o obliterazione) di altre.

Il difetto che ne risulta, inoltre, costituisce spesso il *primum movens* di una serie di successivi adattamenti emodinamici che tendono ad adeguare continuamente le strutture ancora in formazione alle finalità proprie della

Digitized by Google

vita postnatale nonchè alle esigenze della circolazione nelle varie fasi della vita embrionale e fetale.

Per intendere pertanto la patogenesi delle singole cardiopatie congenite è fondamentale fare riferimento all'embriologia ed esaminare le varie tappe dello sviluppo del c. sotto un profilo non solo strettamente morfologico e statico ma essenzialmente evolutivo e dinamico. A questo proposito va rilevato che il c., a differenza degli altri organi, durante il suo sviluppo non si comporta come una struttura passiva, ma sin dalle prime settimane di vita partecipa attivamente alle funzioni di nutrizione generale dell'organismo e realizza modelli circolatori in costante evoluzione (v. sopra: *anatomia, sviluppo*).

La funzione attiva del c. per tutto il periodo della vita intrauterina espleta quindi essa stessa un'importante azione morfogenetica che è stata di recente e sempre meglio valorizzata dai fautori delle teorie epigeniste (teorie meccaniciste o emodinamiche di Goerttler, Barthel, etc.) nei confronti dei sostenitori delle teorie deterministe (teoria embriogenetica di Monkeberg, Rokitansky, etc. e vecchie teorie filogenetiche nella formulazione di Meckel, di Keit e soprattutto di Spitzer).

Per i sostenitori delle teorie meccanicistiche la dimostrata presenza nel tubo cardiaco primitivo dell'embrione, sin dalle prime settimane di vita, di due ben distinte correnti ematiche (l'una anteriore fatta del sangue venoso parietale veicolato inizialmente dalle vene cardinali, l'altra posteriore costituita dal sangue arterioso nutritizio proveniente dalle vene vitelline) espliccherebbe un indispensabile ruolo morfogenetico determinando la separazione, al livello del piano neutro tra di esse, sia delle cavità cardiache atriali e ventricolari che di quella tra arteria polmonare e aorta (fig. 51).

La gelatina cardiaca primitiva, notevolmente plastica, verrebbe appiattita e assottigliata nelle zone ove si esercitano le pressioni del sangue e sporgerebbe invece nel lume cavitario ove le pressioni sono minori avendosi, per azione meccanica, l'orientamento delle molecole polisaccaridiche e quindi delle fibre collagene delle strutture in evoluzione. Si realizzerebbe così lo sviluppo dei cuscinetti intermedi che entrando in contatto costituiscono i setti e sepimentano gli osti le cui valvole verrebbero poi gradualmente plasmandosi nelle forme definitive sempre sotto l'azione direttrice delle sollecitazioni pressorie.

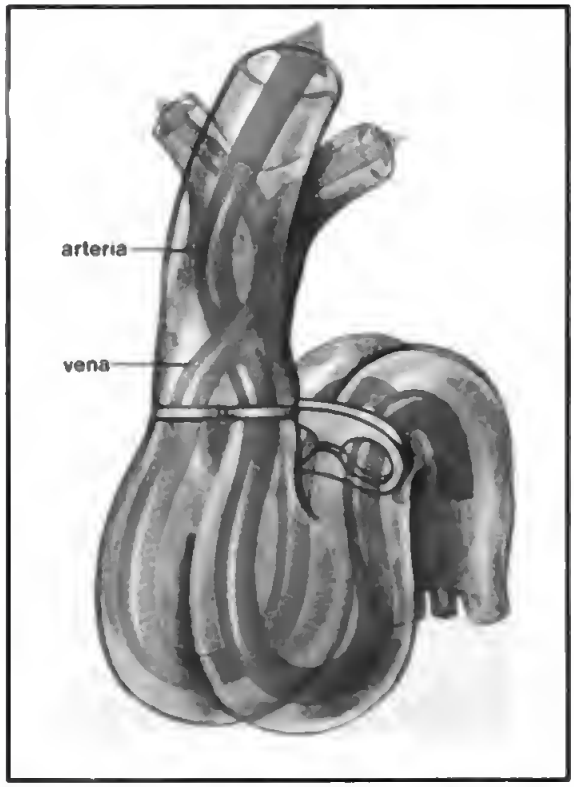


Fig. 51. Disegno schematico dell'abbozzo cardiaco nella fase inoltrata di ansa cardiaca con inizio di formazione del setto interventricolare. Notare la posizione dei due fili di corrente sanguigna arterioso e venoso. (*Da Barthel, ridisegnata*).

Rimandiamo per l'organogenesi cardiaca a quanto è stato detto sopra (v. *sviluppo*) e riportiamo solo a titolo esemplificativo la successione dei fenomeni che portano alla sepimentazione atriale in cui l'importanza morfogenetica del momento emodinamico è particolarmente evidente.

Le tappe morfogenetiche attraverso le quali si realizza la strutturazione atriale definitiva possono essere chiaramente intese solo tenendo presenti le due fondamentali esigenze cui il processo stesso deve soddisfare: quella di garantire sempre e in modo ottimale la circolazione fetale (per cui è indispensabile la persistenza di una comunicazione tra gli atri) e quella di costituire un dispositivo predisposto per il rapido adattamento, subito dopo la nascita, al tipo di circolazione postnatale con completa separazione tra i due atri.

Pertanto lo sviluppo di un primo setto (*septum primum*) realizza una sepimentazione solo parziale della cavità atriale primitiva e non ostacola il flusso interatriale perché lascia aperta in basso un'ampia comunicazione (*ostium primum*) contigua al ventricolo primitivo. Quando poi l'*ostium primum* va incontro al processo di chiusura per il progressivo sviluppo delle propaggini del setto interventricolare e del *septum trunci* che giungono a fondersi col *septum primum* vediamo che la comunicazione ed il flusso interatriale sono ancora mantenuti grazie al costituirsi nel setto primitivo, per l'azione delle forze meccaniche emodinamiche, di un orifizio neoformato (*ostium secundum*) che rimarrà poi operante, sebbene modificato, fino alla nascita.

L'adattamento di tale foro alle esigenze del circolo postnatale si realizza infatti con lo sviluppo di un secondo setto semilunare (*septum secundum*), incompleto e di spessore maggiore, che si affianca sul lato destro al *septum primum* e si salda parzialmente con esso in modo da delimitare una fessura a valvola (foro ovale) che consente solo il flusso unidirezionale del sangue verso l'atrio sinistro.

Al momento della nascita, per l'aumento della pressione atriale sinistra, il fisiologico gradiente di pressione tra i due atri si inverte e la fessura si chiude per accollamento dei lembi (il più sottile essendo schiacciato su quello più spesso posto sul lato destro). Si realizza così rapidamente la necessaria completa separazione funzionale tra i due atri che è destinata poi a consolidarsi anatomicamente nel giro di pochi mesi.

Un'alterazione della sequenza dei fenomeni suddescritti, ampiamente condizionata da influenze di ordine emodinamico, può condurre ad un mancato o incompleto sviluppo dei setti con anomala conformazione o persistenza dei fori ovvero ad una inadeguata o intempestiva chiusura degli stessi.

Si realizza così una serie di condizioni di ordine anatomico e funzionale che sono alla base dei vari aspetti morfologici e fisiopatologici dei difetti settali isolati o associati ad altre malformazioni congenite di c.

Analoghe considerazioni possono farsi in condizioni normali o patologiche per l'evoluzione del ventricolo primitivo, del *bulbus cordis* e del tronco arterioso comune, per la cui descrizione rimandiamo a quanto è stato detto nell'embriologia.

Anche la morfogenesi causale delle alterazioni congenite di queste strutture, necessariamente basata su fondamentali determinanti genetiche, trova infatti nei fattori emodinamici il mezzo imprescindibile e talora sufficiente per la sua realizzazione.

La migliore conoscenza dell'intervento di tali fattori nelle varie fasi dello sviluppo costituisce una guida preziosa alla definizione fisiopatologica delle singole cardio-

Digitized by Google

patie congenite ed al tempo stesso la base per una sempre migliore e più razionale correzione delle stesse.

FISIOPATOLOGIA GENERALE E CLASSIFICAZIONE

Generalità

Le varie cardiopatie congenite realizzano una serie di alterazioni morfofunzionali soggette a continui adattamenti emodinamici che tendono a mantenere la normale omeostasi circolatoria. Tali adattamenti sono in funzione oltre che del tipo di cardiopatia congenita anche dell'epoca prenatale e/o postnatale in cui vengono messi in atto nonché dell'interferenza di condizioni fisiologiche particolari o di processi patologici.

Della massima importanza sono le modificazioni circolatorie che si verificano al momento della nascita e che condizionano il passaggio al tipo definitivo di circolazione postnatale.

Come è noto il modello circolatorio prenatale si diversifica nettamente da quello postnatale.

Alla nascita, con il venir meno del circolo placentare e con l'inizio della respirazione (che comporta l'apertura degli alveoli polmonari e la chiusura del foro ovale e del dotto di Botallo), si ha un crollo delle resistenze polmonari e un aumento di quelle periferiche (da cessazione del circolo lacunare placentare) con inversione del gradiente di pressione tra circolo generale e polmonare per cui si realizza un nuovo modello circolatorio costituito da due circuiti ben distinti e posti in serie tra loro atti a soddisfare le normali esigenze dell'organismo.

Nei cardiopatici congeniti questi adattamenti emodinamici possono risultare in varia misura alterati (rallentati, impediti o deviati) o, pur realizzandosi come di norma, possono comportare ripercussioni fisiopatologiche in rapporto ad eventuali modificazioni precostituitesi durante la vita fetale. Al riguardo è opportuno ricordare che il circolo fetale risulta talora notevolmente alterato già prima della nascita (tipici i casi di circolazione duttale invertita e ridotta che si realizzano nell'atresia tricuspidale o polmonare e quelli di circolazione duttale esaltata con flusso invertito attraverso il foro ovale propri dell'atresia dell'aorta e della mitrale).

Quale che sia lo stato del circolo fetale, tra gli adattamenti emodinamici che si verificano alla nascita nei cardiopatici congeniti la massima importanza va riconosciuta alle modificazioni maturative del circolo polmonare per le loro ripercussioni sull'evoluzione delle cardiopatie stesse. È noto che le arteriole polmonari fetali, per la particolare struttura della loro tunica media, offrono un'elevata resistenza alla circolazione; ma, dopo la nascita, (a causa dell'apertura del letto polmonare e dell'azione locale dell'O_2 e di alcune sostanze chimiche) si modificano progressivamente e «maturano» in modo da ridurre le loro resistenze.

Nei pazienti con cardiopatie congenite caratterizzate da ampie pervietà interventricolari e, meno spesso, da pervietà interatriali e da persistenza del dotto di Botallo, i valori pressori del circolo polmonare possono persistere elevati anche dopo la nascita.

Ciò risulta almeno in un primo tempo molto utile sul piano emodinamico in quanto viene così a costituirsi una valida barriera al massivo passaggio del sangue sistemico nel letto polmonare.

Infatti nei prematuri, con incompleto sviluppo dei vasi polmonari — assenza di ipertrofia della media — e comunque in ogni caso in cui risulti insufficiente l'adattamento emodinamico polmonare, si assiste ad un rapido e progressivo aggravarsi delle condizioni circolatorie fino all'*exitus* per «inondazione» polmonare.

D'altra parte la persistenza di valori pressori elevati nel distretto polmonare non costituisce sempre un fenomeno protettivo e autolimitantesi nel tempo, ma può rappresentare la premessa dell'instaurarsi di un'ipertensione polmonare progressiva e irreversibile (sindrome di Eisenmenger). I vasi polmonari infatti, sottoposti ad un flusso e ad una pressione elevati, possono andar soggetti ad alterazioni intimali sempre più gravi fino alla completa ostruzione del lume per processi trombotici. I fattori che condizionano il tipo e l'evoluzione degli adattamenti a livello dei vasi polmonari non sembrano dipendere sempre ed esclusivamente dall'entità della comunicazione abnorme tra i due sistemi, ma anche da altri fattori (tensione di O_2, fattori umorali, etc.) alcuni dei quali non ancora ben noti.

Dalle statistiche è possibile rilevare che l'incidenza di un'evoluzione peggiorativa a carico del circolo polmonare è molto elevata soprattutto nei primi mesi di vita e in minor misura più tardi.

Al riguardo è opportuno ricordare che tutte le cardiopatie congenite che sono sintomatiche alla nascita e comunque nei primi mesi di vita costituiscono un gruppo meritevole della massima attenzione per la loro evolutività spesso rapida che comporta una mortalità di oltre il 50% nella 1ª settimana di vita e di oltre l'80% entro il 1° anno di vita.

Classificazione anatomofunzionale delle cardiopatie congenite

Per un chiaro inquadramento fisiopatologico possiamo classificare le cardiopatie congenite in rapporto al tipo di lesione (esclusiva o prevalente) e agli adattamenti emodinamici correlati. Distinguiamo pertanto: 1) cardiopatie congenite con abnormi comunicazioni tra circolo polmonare e sistemico a livello del c. o dei grossi vasi (cardiopatie congenite con *shunt*); 2) cardiopatie congenite con abnorme separazione tra circolo polmonare e sistemico; 3) cardiopatie congenite con ostacoli al flusso del sangue a livello delle cavità cardiache o dei grossi vasi; 4) cardiopatie congenite con anomalie di sviluppo ovvero con alterazioni anatomofunzionali o di irrorazione delle fibre miocardiche; 5) cardiopatie congenite complesse (con varie combinazioni delle forme precedenti).

Ne esaminiamo distintamente le singole caratteristiche fisiopatologiche.

1. *Cardiopatie congenite con abnormi comunicazioni tra circolo polmonare e circolo sistemico.* – In questo gruppo di cardiopatie congenite le modificazioni emodinamiche sono legate essenzialmente all'abnorme scambio di sangue tra la sezione polmonare e quella sistemica attraverso comunicazioni anomale, generalmente brevi e facili (cortocircuiti o *shunts*).

Il flusso nei cortocircuiti è diretto dalle sezioni a più alta pressione verso quelle a pressione più bassa ed è pertanto orientato generalmente verso le sezioni destre contenenti sangue venoso, come si riscontra ad es. nelle pervietà settali e nel dotto di Botallo non complicati (cortocircuiti arterovenosi o destrorsi).

Esistono cardiopatie congenite in cui lo scambio di sangue avviene in ambedue le direzioni (*shunts* bidirezionali o crociati) ed altre in cui lo *shunt* è solo sinistrorso (veno-arterioso). Condizioni di *shunt* bidirezionale si realizzano nelle cardiopatie congenite con anomalie di impianto o mancata separazione dei grossi vasi (vasi a cavaliere del setto, ventricoli a doppia uscita, tronco arterioso comune, etc.) o con comunicazioni tra sezione destra e sinistra particolarmente ampie (atrio o ventricolo comune).

Lo *shunt* è invece sinistrorso in tutte le cardiopatie congenite che comportano un sufficiente aumento della pressione nell'ambito cardio-vasale destro tale da superare quella vigente nelle corrispondenti sezioni cardiovascolari sinistre (pervietà settali o persistenza del dotto di Botallo associate a ipertensione della sezione destra, atresie tricuspidali, etc.).

La direzione, come pure l'entità, del flusso di uno *shunt* può rimanere stazionaria ovvero modificarsi nel tempo in rapporto al variare delle resistenze nei due di-

Digitized by Google

stretti comunicanti, in rapporto a particolari condizioni fisiologiche o patologiche temporanee (tosse, sforzi fisici, processi infettivi polmonari, etc.) o durevoli per effetto dell'evoluzione della malattia stessa (ad es. sviluppo di ipertensione polmonare).

Dall'esistenza dei cortocircuiti derivano due importanti conseguenze fisiopatologiche rappresentate: 1) dal costituirsi di una *abnorme differenza di portata* tra circolo polmonare e circolo sistemico e 2) dalla insorgenza di *variazioni della saturazione ematica in O_2* di ordine *distrettuale* o *generale*. Ambedue queste condizioni sono alla base di adattamenti emodinamici e di particolari manifestazioni cliniche che prenderemo in esame.

a) La *differenza di portata* tra le due circolazioni è determinata dalla quantità di sangue che passa nell'unità di tempo attraverso la comunicazione anomala (portata fistolare) e che quindi va ad aggravare la sezione a più basse resistenze. La massa di sangue cortocircuitato viene a percorrere un circolo vizioso nel quale può ricircolare più volte rimanendo inefficiente sul piano funzionale (*caput mortuum*) e facendo risentire i suoi effetti soltanto sul piano emodinamico. Si realizzano così varie condizioni di sovraccarico di volume che possono interessare singolarmente le sezioni cardiache destre (pervietà interatriale, sbocco anomalo delle vene polmonari) o sinistre (pervietà interventricolare, dotto di Botallo). La presenza di uno *shunt* oltre che sovraccarico di volume di una sezione cardiaca può determinare talora anche un aumento di pressione nella sezione comunicante (ad es. sovraccarico di pressione del ventricolo destro nella pervietà interventricolare) e, col tempo, nella stessa sezione (ad es. ipertensione polmonare con sovraccarico sistolico ventricolare destro nella pervietà interatriale). Se le modificazioni sono particolarmente spiccate (ad es. sviluppo di sclerosi e ipertensione polmonare in pazienti con pervietà settali) si può assistere ad un capovolgimento della situazione emodinamica con sviluppo di un sovraccarico destro di pressione e di un sovraccarico sinistro di volume per inversione della direzione dello *shunt*.

L'esistenza degli *shunts* rende necessario precisare alcuni concetti ed in particolare distinguere per il circolo polmonare la *portata polmonare* propriamente detta (quantità di sangue che attraversa i polmoni provenendo dal ventricolo destro attraverso l'arteria polmonare) dal *flusso polmonare capillare* che comprende tutto il sangue che raggiunge i vasi polmonari anche per altre vie (dotto di Botallo, finestra aortopolmonare, anastomosi tra vasi polmonari e vasi bronchiali, etc.). La *portata polmonare effettiva* infine esprime la quantità di sangue che viene effettivamente ossigenata nei polmoni e corrisponde al flusso capillare polmonare diminuito della quota di sangue già arterializzato che percorre il circolo vizioso determinato dagli *shunts*.

La definizione della sede e della direzione degli *shunts* ed in particolare la quantizzazione delle differenze tra portata sistemica e portata polmonare e tra quest'ultima e il flusso polmonare capillare ed effettivo hanno la massima importanza nel giudizio sia diagnostico che prognostico delle varie cardiopatie congenite. All'entità dei cortocircuiti sono strettamente collegate importanti modificazioni emodinamiche (che interessano le cavità cardiache ed i distretti circolatori soggetti al sovraccarico di volume) la cui descrizione è riportata nella sintomatologia (v. sotto).

b) Le *variazioni della saturazione emotica a tipo distrettuale* comprendono essenzialmente i «salti» positivi di saturazione che possono realizzarsi sulle sezioni cardiovasali venose in conseguenza degli *shunts*. Questa evenienza può essere ben esemplificata prendendo in considerazione quanto accade nei pazienti con cortocircuiti arterovenosi. In questi casi a livello dello *shunt* si determina generalmente il passaggio di una certa quantità di sangue ossigenato nelle sezioni contenenti sangue venoso e quindi un aumento più o meno notevole della saturazione in O_2 del sangue localmente circolante. Si determina in tal modo un salto di concentrazione, tra il sangue posto a monte e quello posto all'altezza (e a valle) della comunicazione abnorme, che può verificarsi talora anche in più distretti successivi (ad es. a livello cavale, atriale, ventricolare e polmonare). Queste differenze distrettuali nella saturazione in O_2 costituiscono la base per il *depistage* degli *shunts* mediante i rilievi ossimetrici. Infatti il prelievo mediante cateterismo cardiaco di campioni di sangue dalle varie cavità del c. e dei grossi vasi (vene cave, atrio destro, ventricolo destro, arteria polmonare, arterie periferiche e, ove necessario, cavità sinistre del c.), ed in ciascuna di esse anche a vari livelli, consente il confronto delle relative concentrazioni di O_2 e quindi la localizzazione della sede dello o degli eventuali *shunts*.

c) Le *variazioni della saturazione ematica in ossigeno a livello del circolo generale*, legate alla presenza di *shunt*, si manifestano essenzialmente con l'insorgenza del quadro della *desaturazione arteriosa* in O_2. Questa si realizza soltanto in funzione di cortocircuiti veno-arteriosi (o sinistrorsi) ed è dovuta alla mescolanza tra sangue venoso ed arterioso con conseguente desaturazione in O_2 del sangue destinato ai tessuti; quando lo *shunt* è di sufficiente entità si ha la comparsa della cianosi che nel caso specifico deve essere definita di tipo centrale e cardiogena.

Si parla di desaturazione arteriosa in O_2 quando la saturazione di O_2 del sangue dell'aorta e delle grosse arterie periferiche scende a valori uguali o inferiori al 91% (normalmente tali valori sono superiori al 95%, pari a 18-19 volumi di O_2 per 100 ml di sangue, potendo peraltro in particolari condizioni, quali il pianto, e disturbi respiratori in genere, raggiungere il 92%). Allorchè la quantità di Hb ridotta eguaglia o supera i 5 g % viene raggiunta la soglia della cianosi.

La cianosi (v.) che si accompagna a desaturazione arteriosa (o per mescolanza con sangue venoso da *shunt* o per alterata ematosi polmonare) viene definita cianosi *centrale* e va distinta da quella *periferica* con normale saturazione arteriosa in O_2, in cui la soglia dell'Hb ridotta in ambito capillare viene raggiunta in conseguenza di un aumento dell'estrazione di O_2 a livello dei tessuti periferici.

Sebbene patogeneticamente distinte, queste due forme di cianosi possono sommarsi e coesistere (ad es. in tutte le condizioni di ridotta portata da scompenso cardiaco che possono rendere evidente o accentuare una cianosi di tipo centrale).

Notevole importanza ha anche la distinzione della cianosi centrale da *shunt* da quella da causa polmonare (ridotta saturazione arteriosa per scarsa tensione di O_2 nell'aria alveolare o per difetto di diffusione o perfusione a livello alveolo-capillare). Per i caratteri differenziali v. tab. II.

TAB. II. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI DUE TIPI DI CIANOSI CENTRALE

	Da causa polmonare (turbe della ventilazione e/o perfusione polmonare)	**Da causa cardiaca** (*shunt veno-arterioso* a livello del cuore o dei grossi vasi)
Saturazione in O_2 del sangue venoso polmonare	diminuita	normale
Saturazione in O_2 arterie sistemiche	diminuita	diminuita
Effetti dell'inalazione di O_2 al 100% per 10 min	1) la saturazione dell'Hb in O_2 raggiunge il 100%	1) la saturazione dell'Hb in O_2 resta inferiore al 100%
	2) il contenuto in O_2 del plasma supera i 2 vol %	2) il contenuto in O_2 del plasma resta inferiore ai 2 vol %
	3) scomparsa della cianosi	3) solo attenuazione della cianosi
Effetto del pianto	attenuazione della cianosi	aumento della cianosi

Digitized by Google

Oltre alla cianosi, che ne rappresenta la principale manifestazione, la desaturazione arteriosa in O_2 comporta con frequenza altri sintomi e segni clinici (poliglobulia, ippocratismo digitale, dispnea, crisi asfittiche, *squatting*) per la cui descrizione v. sotto *sintomatologia*.

In generale nelle cardiopatie congenite con *shunt* la precocità e la gravità della sintomatologia sono in funzione non solo dell'ampiezza delle comunicazioni abnormi, ma anche del gradiente pressorio esistente tra le cavità comunicanti, della quantità assoluta di sangue che si ossigena nei polmoni e dell'eventuale esistenza di altre condizioni capaci di interferire sui meccanismi di adattamento emodinamico (malformazioni associate, ipocinesia miocardica, etc.), fattori tutti che condizionano l'entità dello *shunt*, la gravità della cianosi e l'evoluzione più o meno rapida della malattia.

Sempre nell'ambito di questo gruppo di cardiopatie con *shunt*, va ricordata la possibile insorgenza di fenomeni embolici sistemici per il distacco di trombi originati dal sistema venoso o dalle sezioni destre del c., i quali, attraversando la comunicazione abnorme, evitano il circolo polmonare e raggiungono direttamente l'albero arterioso sistemico (embolie paradosse).

2. *Cardiopatie congenite con abnorme separazione tra circolo polmonare e circolo sistemico.* - Nelle forme non corrette di trasposizione dei grossi vasi (che realizzano un doppio circuito in parallelo) ed in tutte le altre condizioni con separazione completa tra circolo polmonare e sistemico (ritorno venoso polmonare anomalo totale; ritorno venoso anomalo della cava inferiore nell'atrio sinistro) il mancato scambio di sangue ossigenato tra distretto polmonare e quello sistemico crea una situazione molto grave che diventa subito evidente alla nascita.

In questi casi l'esistenza di abnormi comunicazioni a livello atriale, ventricolare o botalliano, ovvero la presenza di anastomosi tra circolo polmonare e bronchiale permettono entro certi limiti il realizzarsi di uno *shunt* di tipo bidirezionale, ovvero lo scambio di sangue tra i due sistemi, con sviluppo di un sovraccarico biventricolare. La quantità di sangue che passa per queste comunicazioni non rappresenta in realtà uno *shunt* ma la portata effettiva, « polmonare » per il sangue desaturato che passa da destra a sinistra, « periferica » per il sangue ossigenato che passa da sinistra a destra. Il vero *shunt* è rappresentato dal sangue che non si impegna nelle suddette comunicazioni settali o duttali e ricircola continuamente in ciascuno dei due distretti: *shunt* sinistro-destro ovvero tra ventricolo sinistro e arteria polmonare nella piccola circolazione e *shunt* destro-sinistro ovvero tra ventricolo destro e aorta nella grande circolazione. Tale meccanismo di compenso tuttavia non è sempre possibile ed è comunque precario e soggetto ad aggravarsi bruscamente anche a pochi giorni dalla nascita (ad es. per chiusura del dotto di Botallo).

In queste cardiopatie congenite quindi la cianosi risulterà molto grave nonostante un flusso polmonare normale (ma funzionalmente escluso!) e la prognosi immediata sarà paradossalmente tanto meno severa quanto maggiore è la quantità di sangue che viene scambiata attraverso gli *shunts*. Un tempestivo intervento chirurgico atto a correggere la condizione radicalmente o comunque ad aprire nuove vie di comunicazione tra i due circuiti è essenziale per la sopravvivenza di questi pazienti.

3. *Cardiopatie congenite con ostacoli al flusso del sangue.* – In presenza di ostacoli al flusso del sangue arterioso o venoso nelle rispettive sezioni per stenosi di varia entità (valvolari, sottovalvolari, sopravalvolari e vascolari in genere) e natura (membranose, muscolari, rigide o a carattere funzionale) si determina un sovraccarico di pressione o sistolico delle sezioni cardiache poste a monte dell'ostacolo.

Il meccanismo di compenso, che tende a mantenere una portata normale, si esprime attraverso lo sviluppo di una ipertrofia muscolare (di tipo concentrico) la cui entità e la cui precocità sono soprattutto in funzione della gravità dell'ostacolo e del momento del suo costituirsi. Segni di ipertrofia potranno pertanto essere talora presenti già nei primi giorni o mesi di vita con precoce insorgenza di fenomeni di scompenso (casi di stenosi serrate o di atresie) oppure evidenziarsi più tardivamente e dare manifestazioni di scompenso dilazionate nel tempo (stenosi meno gravi, spesso con componenti dinamiche a sviluppo successivo).

Tra le conseguenze fisiopatologiche di una caduta della portata cardiaca è da ricordare la possibile precoce insorgenza di fenomeni da ridotto flusso ematico sia generale che distrettuale, soprattutto in ambito cerebrale e coronarico (lipotimie, ischemia miocardica, etc.).

Anche le cardiopatie congenite di questo gruppo possono manifestare una cianosi, ma, a differenza di quelle con cianosi da *shunt*, è in causa in genere una desaturazione di O_2 solo a livello capillare (cianosi periferica).

4. *Cardiopatie congenite con anomalie di sviluppo ovvero con alterazioni anatomofunzionali o di irrorazione delle fibre miocardiche.* – Particolari condizioni emodinamiche si realizzano nelle cardiopatie congenite caratterizzate da grave ipoplasia di una camera ventricolare (destra o sinistra) ovvero nelle cardiopatie con alterazioni miocardiche di vario tipo (fibroelastosi, glicogenosi, cardiomiopatie varie) od anche da anomalie del circolo coronarico (agenesia, origine anomala, aneurismi delle coronarie, etc.). Mentre le più gravi di queste cardiopatie non sono compatibili a lungo con la vita, per altre i meccanismi di compenso si realizzano in genere attraverso un'ipertrofia muscolare responsabile spesso di una spiccata e precoce cardiomegalia con progressiva compromissione dell'efficienza miocardica, riduzione della portata e sviluppo di sintomi di scompenso con cianosi di tipo periferico. Particolari conseguenze emodinamiche si osservano nei pazienti con origine della coronaria sinistra dall'arteria polmonare che crea già in età neonatale un grave quadro di sofferenza ischemica (con le tipiche alterazioni elettrocardiografiche) e nei casi con fistole arterovenose dei vasi coronarici o coronaro-camerali responsabili dello sviluppo di quadri di sovraccarico ventricolare con fenomeni di scompenso sovrapponibili a quelli già descritti nelle cardiopatie congenite con *shunt*.

In tutti questi piccoli pazienti un accurato studio emodinamico è indispensabile per evitare errori diagnostici specie nei confronti di alcuni difetti (atresia della tricuspide, trasposizione dei grossi vasi, etc.) che presentano caratteristiche cliniche comuni (ipertrofia miocardica, deviazione assiale sinistra, cianosi, etc.).

5. *Cardiopatie congenite complesse.* – Nelle cardiopatie congenite in cui la presenza di *shunts*, di ostacoli al deflusso e di alterazioni miocardiche sono variamente combinate fra loro, possono realizzarsi adattamenti emodinamici di vario tipo in rapporto alla prevalenza dell'una o dell'altra alterazione. Ambedue le sezioni cardiovascolari destra e sinistra risultano spesso impegnate contemporaneamente e in vario modo (ricordiamo il sovraccarico combinato dei due ventricoli nel tronco arterioso comune; il sovraccarico dell'atrio destro e delle cavità cardiache di sinistra nell'atresia della tricuspide con pervietà ioteratriale; il sovraccarico dell'atrio sinistro e delle cavità cardiache destre nell'atresia mitralica o aortica con pervietà settale e botalliana).

Sempre in questo gruppo di cardiopatie congenite complesse non va dimenticata la possibilità che particolari situazioni anatomiche del c. e dei vasi favoriscano lo

Digitized by Google

sviluppo di *shunts* paradossali. È quanto si realizza nelle tetralogie di Fallot con notevole destroposizione dell'aorta in cui, nonostante la prevalenza della pressione nel ventricolo destro, gran parte del sangue ventricolare sinistro ossigenato imbocca l'arteria polmonare che gli è più vicina (*shunt* destrorso paradosso) con ripercussioni altamente negative sul piano fisiopatologico (riduzione della portata polmonare effettiva).

A conclusione è opportuno ricordare che tutti gli adattamenti emodinamici, anche se diversi per le varie cardiopatie congenite sopra descritte, una volta instauratisi, possono perdurare efficienti per un tempo più o meno lungo e tanto da potersi considerare definitivi (ad es. alcune stenosi istmiche dell'aorta). Più spesso però portano al raggiungimento di un equilibrio precario ed instabile che richiede continue modificazioni in rapporto all'evolvere delle condizioni anatomofunzionali. Basti ricordare che talora in uno stesso paziente possono aversi successivamente variazioni nella direzione e nell'entità dello *shunt*, nel tipo e nella sede del sovraccarico ventricolare e nella presenza della cianosi (ad es. alcune stenosi dell'arteria polmonare con ampia comunicazione interventricolare, inizialmente moderate, acianotiche e con quadro di sovraccarico diastolico ventricolare destro, che realizzano gradualmente un'ipertensione polmonare con sovraccarico sistolico, inversione dello *shunt* e comparsa di cianosi: sindromi di Eisenmenger).

SINTOMATOLOGIA GENERALE

Le premesse generali di fisiopatologia sopra sviluppate permettono di delineare alcuni gruppi di sintomi di più frequente riscontro nelle varie cardiopatie congenite e il cui rilievo, correlato alle varie indagini tecnico-strumentali, è la base indispensabile per l'approccio diagnostico.

Esamineremo distintamente i seguenti gruppi di sintomi clinici: 1) sintomi legati alla desaturazione in O_2 del sangue arterioso (da *shunt*); 2) sintomi legati al sovraccarico sistolico e/o diastolico delle varie sezioni cardiache nonchè del grande e piccolo circolo, compresa la sindrome da scompenso; 3) altri sintomi clinici di comune riscontro; 4) sintomi legati direttamente alle lesioni anatomiche proprie delle singole cardiopatie congenite.

Sintomi legati alla desaturazione in O_2 del sangue arterioso (da shunt)

Di questa sindrome fanno parte la *cianosi* (v.), che è l'elemento fondamentale e più caratteristico, e altri importanti sintomi, peraltro meno costanti, quali la *policitemia*, l'*ippocratismo digitale*, lo *squatting*, la *dispnea* (v.) e le *crisi ipossiche*. Ne ricordiamo brevemente le caratteristiche.

La *cianosi da shunt* è di tipo centrale, interessa anche le mucose ed è pertanto generalizzata. È apprezzabile clinicamente già quando i livelli di saturazione arteriosa in O_2 scendono all'80-85%; si accentua col pianto ed in genere non scompare mai completamente con la respirazione di O_2 al 100% (caratteri differenziali rispetto alla cianosi centrale da alterazioni polmonari). In particolare l'inalazione di O_2 per 10 min migliora a livello polmonare la saturazione in O_2 del sangue arterioso ma non impedisce la successiva sottrazione dell'O_2 plasmatico da parte dell'Hb ridotta del sangue cortocircuitato e quindi il ridursi dei valori di concentrazione plasmatica di O_2 che restano sempre inferiori a 0,5-1 volume di O_2‰, pari ad una pressione parziale di O_2 di 250 mmHg (contro valori normali di O_2 disciolto nel plasma superiori a 2 vol% con Po_2 di 400-500 mmHg).

La cianosi può essere più o meno intensa e talora assume carattere *distrettuale*. Qualora interessi solo le estremità inferiori e non le superiori si deve pensare ad una inversione del flusso attraverso un dotto di Botallo pervio; nel caso di cianosi distrettuale superiore invece va sospettata anche la presenza di una trasposizione dei grossi vasi. In rapporto all'epoca della sua comparsa, la cianosi può essere precocissima, precoce o tardiva, e costituisce un utile indizio nella diagnostica del tipo di cardiopatia congenita. Il riscontro di una cianosi sin datta nascita è tipico delle gravi affezioni tricuspidali (malattia di Ebstein, atresia della tricuspide) e polmonari (stenosi serrata e atresia della polmonare con setto interventricolare integro) e dello *pseudotruncus*. Insorgenza precoce si ha nel ritorno venoso anomalo polmonare totale con ostruzione polmonare e nella trasposizione completa dei grossi vasi (a setto integro) che presenta inoltre un'accentuazione nelle prime settimane di vita. La cianosi è tardiva invece nella maggior parte dei casi di tetralogia di Fallot (in genere dopo il 1° anno di vita). Frequente la sua accentuazione con i pasti e dopo sforzo (per la fissità delle resistenze polmonari) nonché l'associazione agli altri sintomi di desaturazione arteriosa in O_2.

L'aumento del numero delle emazie (*policitemia*) e del loro contenuto in emoglobina è un'altra conseguenza della desaturazione arteriosa. L'ipossiemia stimola infatti gli organi ematopoietici e l'aumentata produzione di emazie rappresenta un fenomeno compensatorio molto utile per l'organismo. Oltre certi limiti tuttavia (valori ematocritici superiori all'80%) comporta un eccessivo aumento della viscosità ematica e crea il rischio di fenomeni trombotici.

L'*ippocratismo digitale* si caratterizza per l'ingrossamento delle estremità delle dita e per l'abnorme convessità delle unghie (cosiddette dita «a bacchetta di tamburo» (fig. 52) e unghie «a vetro d'orologio»). Questo sintomo si manifesta più tardivamente rispetto all'insorgenza della cianosi (in genere dopo 2-3 anni) ed è l'espressione di una particolare forma di osteoartropatia ipertrofica. Inizia con abnorme lucentezza e mollezza dei tessuti delle falangi ungueali (soprattutto evidente ai pollici) che perdono la normale plicatura e assumono un colorito rosso acceso dovuto alla presenza di numerosissimi microaneurismi arterovenosi. Questa ipercapillarizzazione cutanea favorisce la comparsa della cianosi per il ristagno circolatorio locale con aumento della perdita di ossigeno ed accumulo di emoglobina ridotta.

La *dispnea* (v.) è un sintomo di frequente riscontro nelle cardiopatie congenite con ipossiemia anche in assenza di scompenso congestizio ed è probabilmente dovuta a stimolazione dei chemocettori carotidei. Può essere già presente a riposo ma si accentua specialmente dopo uno sforzo per l'aumento dello *shunt* sinistrorso che tale sforzo comporta a causa della riduzione delle resistenze periferiche.

Le *crisi ipossiche* sono manifestazioni particolarmente gravi costituite da parossismi dispnoici, con cianosi, perdita di coscienza e spesso convulsioni, generalmente precedute da un grido o da pianto incontrollabile. Rare alla nascita, si osservano soprattutto nei piccoli pazienti tra il 3° mese e il 5° anno di vita. Sono particolarmente frequenti nella tetralogia di Fallot ma anche nei pazienti con vari tipi di cardiopatie congenite

Fig. 52. Dita «a bacchetta di tamburo» di alto grado in un caso di atresia della tricuspide con aplasia del ventricolo destro e comunicazione interatriale (*Osservazione Provenzale*).

Digitized by Google

(atresia della tricuspide, stenosi polmonare isolata, etc.) in cui il flusso arterioso polmonare (e quindi la saturazione in O_2) possono subire brusche riduzioni in rapporto a fattori spesso di ordine funzionale. Queste crisi si ritengono infatti dovute ad ipossia cerebrale conseguente di solito ad uno spasmo dell'infundibolo polmonare. Sono di durata assai variabile (da pochi minuti ad alcune ore) e talora hanno esito fatale.

Il *fenomeno dell'accoccolamento* o *squatting* (fig. 53) è un caratteristico atteggiamento assunto dai pazienti con cardiopatie congenite cianotizzanti (soprattutto nel morbo di Fallot). Il fenomeno inizia dopo il 1° anno di vita e si riscontra fino alla seconda infanzia insorgendo in genere dopo sforzi muscolari. La saturazione in O_2 diminuisce infatti sotto sforzo e può restaurarsi più facilmente in posizione accoccolata sia per un aumentato ritorno venoso che per un aumento delle resistenze periferiche che riduce l'entità dello *shunt* destro-sinistro.

Sintomi legati al sovraccarico sistolico e/o diastolico delle varie sezioni cardiache

Si configurano essenzialmente nelle sindromi da sovraccarico sistolico e diastolico delle due sezioni cardiocircolatorie ed hanno come esito comune le manifestazioni dello scompenso congestizio.

Prenderemo in esame successivamente: 1) sovraccarichi sistolici (distinti in ventricolare destro e sinistro); 2) sovraccarichi diastolici (distinti in ventricolare destro e sinistro); 3) sindromi circolatorie da iperafflusso e da ipoafflusso (ovvero da alta e da bassa portata) rispettivamente in ambito polmonare e sistemico; 4) sindrome da scompenso cardiocircolatorio.

1. *Sovraccarichi sistolici.* – Il *sovraccarico sistolico ventricolare destro*, comune alle condizioni di stenosi della polmonare e di ostruzione nel circolo polmonare, si tradisce inizialmente con i segni di ipertrofia ventricolare e atriale destra ben rilevabili all'esame elettrocardiografico e, sebbene meno facilmente, anche all'esame clinico e radiologico.

I sintomi clinici più caratteristici sono tardivi in quanto espressione dell'insufficienza del ventricolo destro e sono rappresentati soprattutto dalla dispnea, prima da sforzo e poi anche a riposo (in rapporto alla stimolazione dei pressocettori in ambito polmonare), dalla facile stancabilità (in rapporto alla ridotta gittata) e dalla possibile insorgenza tardiva di cianosi di tipo centrale (per l'apertura del forame ovale) in rapporto all'aumento della pressione nell'atrio destro con conseguente *shunt* sinistrorso e desaturazione arteriosa in O_2.

Il *sovraccarico sistolico ventricolare sinistro*, comune nelle condizioni di ostacolato flusso dal ventricolo sinistro e lungo l'aorta, resta a lungo asintomatico e relativamente ben tollerato nonostante lo sviluppo di un'ipertrofia ventricolare sinistra molto marcata ed evidenziabile soprattutto all'ECG (segni diretti e indiretti di ipertrofia ventricolare) e meno bene attraverso modificazioni caratteristiche del profilo cardiaco. Talora esordisce improvvisamente e con manifestazioni spesso drammatiche anche in soggetti giovani (tipici esempi sono costituiti dagli arresti cardiaci con morti improvvise nei pazienti con stenosi aortica). Le manifestazioni classiche dello scompenso conclamato sono generalmente tardive e scarsamente rispondenti al trattamento medico-chirurgico.

2. *Sovraccarichi diastolici.* – Il *sovraccarico diastolico ventricolare destro* è comune alle cardinpatie congenite con *shunt* destrorso e si riscontra in forma pura nei difetti interatriali e nel ritorno venoso anomalo polmonare. Si manifesta con scarsi sintomi soggettivi (palpitazioni, dispnea da sforzo) ma con un corteo di segni caratteristico. Ricordiamo l'*itto iperdinamico* spesso associato a *sollevamento sistolico ed a fremito in corrispondenza del 2°-3° spazio intercostale sinistro* (indici di iperattività dell'arteria polmonare). L'aia cardiaca è più o meno significativamente ingrandita con sporgenza dell'arco medio di sinistra (dilatazione dell'arteria polmonare). All'ascoltazione è comune il reperto di soffio sistolico basale eiettivo (da stenosi relativa dell'arteria polmonare); il 2° tono polmonare è rinforzato, nettamente distanziato dalla componente aortica, e spesso senza sensibili modificazioni col respiro (sdoppiamento

Fig. 53. Posizione accoccolata (*squatting*) in un bambino affetto da tetralogia di Fallot. (*Osservazione Provenzale*).

fisso). Tipico un rumore diastolico in sede apicale o lungo la linea marginosternale sinistra (al 3°-4° spazio intercostale) che indica un notevole iperafflusso polmonare (rapporto tra flusso polmonare e sistemico di almeno 2 : 1). Frequenti inoltre i reperti di processi infettivi a carico delle vie respiratorie (episodi broncopneumonici). L'ECG può essere normale o far rilevare segni più o meno marcati di sovraccarico ventricolare destro. Caratteristico il reperto radiologico in rapporto alla condizione di iperafflusso polmonare (v. sotto) nonché i risultati del cateterismo cardiaco con i dati ossimetrici e della curva di diluizione dei coloranti (indispensabili per stabilire la sede e l'entità degli *shunts*).

Per il *ventricolo sinistro* i sintomi legati alla presenza di un sovraccarico diastolico (quale si ha tipicamente nella pervietà del dotto arterioso e nell'insufficienza aortica congenita) non differiscono da quelli già noti per l'insufficienza aortica acquisita (postendocarditica) per cui ci limitiamo a ricordare il carattere iperdinamico dell'itto, il ben noto rumore diastolico basale, dolce e aspirato, e le tipiche modificazioni elettrocardiografiche e radiologiche (c. « a scarpa »).

3. *Sindromi circolatorie.* – Per il circolo polmonare distinguiamo: *a*) sindromi da iperafflusso (con o senza ipertensione arteriosa); *b*) sindromi da ipoafflusso polmonare (generalmente associate a sovraccarico sistolico del ventricolo destro per alterazioni strutturali dei vasi polmonari).

a) *Sindromi da iperafflusso polmonare.* – Si caratterizzano per una congestione attiva del circolo polmonare con iperpulsatilità arteriosa molto bene valutabili all'esame radioscopico (congestione polmonare arteriosa e venosa interessante tutto l'ambito polmonare anche se più evidente agli ili che risultano dilatati e vivacemente pulsanti, « danza ilare »). Generalmente non si hanno significative modificazioni della pressione arteriosa polmonare (iperafflusso semplice ovvero con ipertensione polmonare lieve di tipo ipercinetico). Questo quadro va generalmente associato col corteo sintomatologico del sovraccarico diastolico del ventricolo destro. Quando per il persistere dell'iperafflusso cominciano a determinarsi alterazioni sclerotiche

Digitized by Google

a carico dei vasi polmonari, si ha un aumento delle resistenze vascolari e quindi una progressiva riduzione del flusso polmonare che all'inizio si evidenzia radiologicamente con una riduzione del disegno vasale alla periferia dei polmoni (sindrome da ipertensione polmonare propriamente detta) e può portare alla sviluppo di un quadro di sovraccarico sistolico del ventricolo destro ed eventualmente all'inversione dello *shunt* e alla comparsa di cianosi. In questi ultimi casi la componente polmonare del 2° tono è accentuata e spesso si fonde con quella aortica e può anche precederla (sdoppiamento paradosso).

b) *Sindromi da ipoafflusso polmonare.* – In caso di ridotto flusso polmonare il quadro è diverso dal precedente, il disegno polmonare è poco evidente e gli ili sono piccoli e poco pulsanti.

Quando è presente un ostacolo all'efflusso del ventricolo destro sono generalmente presenti i sintomi del sovraccarico sistolico del ventricolo destro; e inoltre, se l'ostacolo è a sede infundibolare, ai raggi X può rilevarsi un'intaccatura (segno del colpo d'ascia) a livello dell'arco medio di sinistra per ridotto volume o ipoplasia dell'arteria polmonare; mentre una sporgenza dell'arco stesso è frequentemente visibile nelle forme con stenosi a livello valvolare (cosiddetta dilatazione postenotica). I sintomi del sovraccarico sistolico del ventricolo destro mancheranno invece nelle forme senza stenosi polmonare ma con ostacolo all'afflusso nel ventricolo destro e saranno allora sostituiti da quelli di sovraccarico della sezione sinistra (atresia della tricuspide). All'ascoltazione la componente polmonare del 2° tono sarà debole o assente. Le condizioni di ipoafflusso polmonare, associate a ipertensione ventricolare destra ed a comunicazioni abnormi tra le due circolazioni, costituiscono d'altra parte la premessa per la comparsa di una cianusi di tipo centrale (da *shunt* sinistrorso).

Le *sindromi da alta portata del circolo generale* corrispondono alle condizioni che danno sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro e si manifestano con un insieme di sintomi periferici caratteristici (polsi celeri, danza arteriosa, ipertensione sistolica, aumento della pressione differenziale, etc.) sui quali non ci soffermiamo.

Le *sindromi da bassa portata generale* si riscontrano nelle condizioni di ipoplasia congenita ventricolare sinistra o in presenza di ostacoli lungo le vie di afflusso o di deflusso del ventricolo sinistro (stenosi delle vene polmonari, stenosi mitraliche e rispettivamente stenosi aortiche a varia sede). Si caratterizzano per il polso piccolo (e talura tardo), l'ipotensione arteriosa e per la facile comparsa di cianosi periferica e di sintomi da deficiente irrorazione generale e distrettuale (specie in ambito cerebrale e coronarico).

La *sindrome da scompenso cardiocircolatorio* è molto comune nelle cardiopatie congenite del 1° anno di vita e si può dire che unitamente alla cianosi costituisce la causa più frequente del ricovero di questi piccoli pazienti. La sintomatologia non differisce da quella descritta e già nota per le cardiopatie acquisite e merita un particolare cenno solo per quanto si riferisce alle sue caratteristiche in epoca pediatrica. Nei bambini i sintomi preminenti dello scompenso sono costituiti dalla tachicardia con ritmo di galoppo, dall'epatomegalia e dai segni di congestione polmonare con cianosi, dispnea talora asmatiforme con alitazione delle pinne nasali e tosse secca. Di difficile apprezzamento la stasi venosa giugulare e soprattutto gli edemi. Questi ultimi vanno sospettati dall'aumento brusco del peso corporeo e possono essere evidenziati meglio in alcune zone (compressione digitale sulla regione frontale). Sono inoltre da ricordare le alterazioni delle pulsazioni vasali (polso alternante e paradosso) e alcuni sintomi generali quali l'eccessiva sudorazione da ipersimpaticotonia ed il mancato accrescimento in rapporto alla ridotta portata sistemica e quindi alla ridotta perfusione tessutale. Eccezionale il riscontro di episodi di edema polmonare acuto. Riportiamo nella tab. III un elenco delle cardiopatie congenite che con maggiore frequenza determinano quadri di scompenso cardiaco nei primi sei mesi di vita.

TAB. III. CONDIZIONI CHE PROVOCANO L'INSUFFICIENZA CARDIACA NEI PRIMI SEI MESI DI VITA
(da Luisada e Slodki)

Gruppo	Periodo di tempo	Condizione morbosa	Percentuale
Gruppo 1°	Dalla nascita alla fine della 1° settimana, 20%	Atresia aortica	44
		Trasposizione dei grossi vasi	10
		Coartazione dell'aorta	10
		Pervietà del dotto artertoso	10
Gruppo 2°	Nella 2°, 3° e 4° settimana, 18%	Coartazione dell'aorta	36
		Trasposizione dei grossi vasi	20
		Fibroelastosi endocardica	16
Gruppo 3°	Nel 2° mese, 18%	Trasposizione dei grossi vasi	25
		Fibroelastosi endocardica	16
		Coartazione dell'aorta	12
		Pervietà inter-atrio-ventricolare	12
		Tachicardia atriale parossistica	12
Gruppo 4°	Nel 3° mese, 14%	Fibroelastosi endocardica	40
		Trasposizione dei grossi vasi	15
		Sbocco anomalo totale delle vene polmonari	15
		Pervietà interventricolare	15
Gruppo 5°	Nel 4°, 5° e 6° mese, 14%	Fibroelastosi endocardica	25
		Trasposizione dei grossi vasi	20
		Pervietà interventricolare	15
		Sbocco anomalo totale delle vene polmonari	10

Altri sintomi clinici

Devono essere qui ricordati alcuni sintomi che si riscontrano con analoga frequenza nei pazienti con cardiopatie acquisite e che non sono stati esaminati (emottisi di comune riscontro nei mitralici ed in genere nelle sindromi di iperafflusso e/o da stasi polmonare; il polso venoso ed epatico di tipo presistolico o sistolico, frequenti nelle affezioni tricuspidali e nelle stenosi polmonari senza pervietà interventricolare; la cefalea e le epistassi, fenomeni comuni negli ipertesi e di frequente riscontro nelle stenosi istmiche e coartazioni dell'aorta; etc.). Altri sintomi rappresentano manifestazioni di origine generale comuni a molte cardiopatie dell'età infantile (ritardi e/o difetti dello sviluppo fisico e genitale, più raramente psichico) ovvero reperti accessori anch'essi di natura congenita e frequentemente associati alle cardiopatie congenite, di cui possono talora costituire un'utile spia (politelia, polisindattilia, aracnodattilia, etc.; anomalie dei seni frontali, dei reni, dei polmoni, etc.; e, soprattutto, l'asplenia, facilmente tradita dal reperto di emazie con corpi inclusi di Heinz e corpi di Howell-Jolly e il gruppo delle malattie da alterazioni cromosomiche cui si è già fatto cenno nel capitolo relativo all'etiologia).

In conclusione, è opportuno far rilevare che la sintomatologia clinica delle varie cardiopatie congenite può presentarsi spesso incompleta e atipica specie nel neonato e nel lattante per cui soprattutto in questa età si pongono delicati problemi diagnostici spesso anche nei confronti del soggetto non cardiopatico.

Va rilevato al riguardo che alcuni reperti clinici (energiche contrazioni ventricolari destre, toni scoccanti, II tono unico, soffi in sede del dotto di Botallo, etc.) possono

Digitized by Google

costituire fenomeni ancora fisiologici subito dopo la nascita, ma cessano di esserlo se la loro persistenza supera alcune ore o al massimo alcuni giorni.

D'altra parte in molti pazienti con difetti congeniti (fino al 75% dei portatori di pervietà settali) è possibile la mancanza di soffi cardiaci alla nascita ed anche per tutto il 1° mese di vita. Tutte queste considerazioni rendono conto delle inevitabili deficienze di un esame clinico anche accurato e della necessità di controlli ripetuti nel tempo facendo ricorso alle indagini strumentali incruente od anche cruente (cateterismo cardiaco e angiocardiografia) nei casi che lo esigono.

I sintomi direttamente legati al tipo e alla sede delle alterazioni anatomiche sono entro certi limiti specifici per le varie cardiopatie congenite anche se possono presentare sensibili modificazioni nel tempo nel corso della stessa cardiopatia. Per questi sintomi si rimanda a quanto sarà detto nella parte speciale (v. sotto le singole cardiopatie).

INDAGINI STRUMENTALI INCRUENTE NELLA DIAGNOSTICA DELLE CARDIOPATIE CONGENITE

Accenneremo brevemente ai principali contributi che possono derivare dallo studio poligrafico e radiografico dell'apparato cardiovascolare mentre rimandiamo per le altre tecniche più altamente specialistiche (ecocardiografia, metodiche radioisotopiche, etc.) e per le tecniche cruente (cateterismo, angiocardiografia) alle relative voci (CARDIOGRAFIA; CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA).

Tecniche poligrafiche

La fonocardiografia (v.) può offrire valido conforto alla semeiotica clinica, permettendo una migliore identificazione dei toni aggiunti, dei clic, delle caratteristiche dei soffi e dei toni e soprattutto per lo studio del comportamento del II tono e delle sue componenti.

Ricordiamo semplicemente che il rilievo di un II tono unico, di un suo sdoppiamento (ampio, fisso o paradosso), l'accentuazione o riduzione di intensità delle sue componenti ed i loro rapporti con i soffi sono tutti elementi cui spetta notevole importanza nella diagnostica di un vasto gruppo di cardiopatie congenite (pervietà settali, ipertensione polmonare, stenosi o atresie valvolari, trasposizioni, malattia di Fallot, finestra aortopolmonare, etc.).

Di qualche ausilio può riuscire talora anche la fonocardiografia endocavitaria per precisare la sede di origine dei soffi e la presenza di cortocircuiti.

Delle altre tecniche cardiografiche, utili elementi per la diagnostica possono ottenersi dalla registrazione dei polsi arteriosi (ad es. sfigmogrammi carotidei con aspetti tipici nelle varie stenosi aortiche), dal flebogramma giugulare (ad es. ampie onde *a* nelle stenosi tricuspidali), dall'apicocardiogramma, e soprattutto dall'ECG.

L'*elettrocardiografia* (figg. 54, 55, 56) è la metodica relativamente più semplice (date le notevoli difficoltà tecniche che s'incontrano specie nei piccoli pazienti per i rilievi con le altre metodiche) in grado di fornire preziose indicazioni sul tipo di cardiopatia e sulla sua evoluzione nel tempo. Per una sua corretta interpretazione specie nel neonato e nei primi mesi di vita va ricordato che il lavoro espletato dal ventricolo destro fino alla nascita giustifica il riscontro «fisiologico» di una deviazione assiale destra e di una prevalenza ventricolare destra nell'ECG del neonato (ampia onda R in aVR, rapporto R/S maggiore di 1 con onda T abitualmente positiva in V_2 e rispettivamente rapporto R/S minore di 1 con onda T negativa in V_6).

Tali reperti tendono di norma a modificarsi rapidamente nei giorni e nei mesi successivi (riduzione della R a vantaggio della S e sviluppo di T negativa sulle precordiali destre e viceversa sulle precordiali sinistre; riduzione della R in aVR, minore deviazione assiale destra).

Peraltro questa morfologia e la sua normale evoluzione vengono alterate dall'esistenza delle cardiopatie congenite che possono far risentire più o meno precocemente gli effetti dei rispettivi sovraccarichi emodinamici (quadri di sovraccarico atriale destro con ipertrofia del ventricolo sinistro ovvero del ventricolo destro sono di comune riscontro alla nascita nell'atresia tricuspidale e della polmonare e rispettivamente nel ventricolo sinistro ipoplasico e nella grave stenosi pura della polmonare).

Non è privo di interesse riassumere schematicamente i criteri guida per stabilire con buone probabilità di certezza l'esistenza di condizioni di ipertrofia ventricolare sinistra e soprattutto destra specie nei bambini ed in rapporto alle varie età, poiché talora le modificazioni dei singoli indici di più facile utilizzazione nel soggetto adulto non lo sono egualmente nel neonato e nell'infante. Tali criteri sono riportati nelle tabb. IV e V.

Della massima importanza diagnostica è l'identificazione dei vari quadri di ipertrofia ventricolare destra e sinistra in rapporto al tipo del sovraccarico emodinamico perché essi sono in grado di fornirci anche precise indicazioni sull'entità del sovraccarico stesso.

Basti qui ricordare come le condizioni di ipertrofia ventricolare destra con quadro di sovraccarico diastolico (cardiopatie congenite con semplice *shunt* destrorso non complicate da ipertensione polmonare) si manifestino con un blocco di branca destra più o meno completo cui corrispondono in media valori

TAB. IV. CRITERI PER LA DIAGNOSI DI IPERTROFIA VENTRICOLARE DESTRA NEL BAMBINO

(da Gomirato-Sandrucci e Bono)

Dalla nascita a 6 mesi

a) onda R in aVR superiore a ca. 6 mm
b) onda R in V_4R superiore a 8 mm
c) R in V_1 + S in V_5 superiore a 10 mm
d) R/S in V_1 superiore a 6
e) aspetto qR nelle precordiali destre
f) tempo di deflessione intrinsecoide superiore a 0,04 sec nelle precordiali destre
g) deviazione dell'asse del QRS verso destra oltre i limiti propri dell'età (+ 140°)

Dal 6 mesi a 2 anni

a) onda R in aVR superiore a 5 mm
b) R in V_1 + S in V_5 superiore a 10 mm
c) R/S in V_1 superiore a 5
d) aspetto qR nelle precordiali destre
e) tempo di deflessione intrinsecoide superiore a 0,04 sec nelle precordiali destre
f) deviazione assiale del QRS verso destra oltre i limiti normali propri dell'età (+ 140°)

Dal 2 anni a 12 anni

a) onda R in aVR superiore a 4 mm
b) Onda R in V_1 superiore a 17 mm
c) R in V_1 + S in V_5 superiore a 9 mm
d) R/S in V_1 superiore a 4
e) aspetto qR nelle precordiali destre
f) tempo di deflessione intrinsecoide superiore a 0,03 sec nelle precordiali destre
g) deviazione assiale destra del QRS oltre i + 110°

Per una diagnosi corretta è necessaria la presenza, nelle varie età, di almeno 4 dei criteri esposti.

Digitized by Google

SOVRACCARICO VENTRICOLARE DESTRO

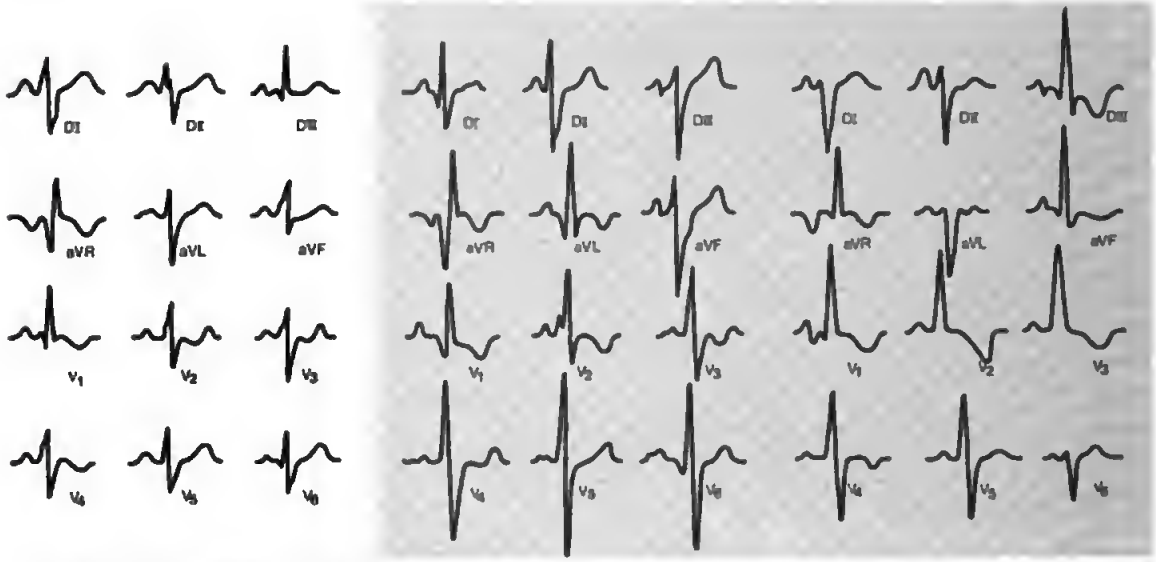
DIASTOLICO

Tipo I. Nel difetto interatriale e nel ritorno venoso anomalo in atrio destro

Tipo II. Nell'*ostium primum* e nel canale atrioventricolare comune

SISTOLICO

Nella stenosi polmonare pura o complicata; nell'ipertensione polmonare primitiva o secondaria a difetti settali e canale arterioso: tronco arterioso comune, trasposizione dei grossi vasi, etc.



1) AQRS deviato in basso e a destra sul piano frontale
2) BBD incompleto
3) P ampia, allargata e uncinata, spesso difasica (+ + —) nelle precordiali destre

1) AQRS deviato a sinistra sul piano frontale (oltre —30°)
2) QRS di alto voltaggio con R alta in V_1-V_2 e V_5-V_6 (sovraccarico biventricolare) e spesso BBD completo
3) P come nel tipo I

1) AQRS e P come nel tipo I
2) Onde R alte nelle precordiali destre (solo in V_1 o anche in V_2 e oltre con aspetto RS che può giungere fino a V_6) o BBD incompleto
3) Onde T in V_1 e V_2: a) positive (I grado); b) difasiche (—+) di tipo primario o secondario (II grado); c) negative di tipo ischemico e di voltaggio ridotto (III grado); d) negative, ischemiche, di alto voltaggio (IV grado)

Fig. 54. Quadri elettrocardiografici dei vari tipi di sovraccarico ventricolare destro e sinistro (quest'ultimo alle coll. 1733-1734).

pressori intraventricolari destri più bassi del 50% ca. della pressione sistemica); il tipo di sovraccarico ventricolare destro *da adattamento* (comune alla malattia di Fallot ed alle condizioni di ventricolo destro sistemico) si manifesta in genere con aspetti di tipo Rs o RsR' in V_1 e RS o qR in V_6 e corrisponde a pressioni intraventricolari destre dell'ordine di quella sistemica; infine il tipo di sovraccarico ventricolare destro sistolico o da *barrage* (caratteristico della stenosi e delle condizioni di ipertensione polmonare) si manifesta con aspetti qR in V_1 ed RS in V_6 ed è associato a valori di pressione intraventricolare destra notevolmente superiori a quelli sistemici.

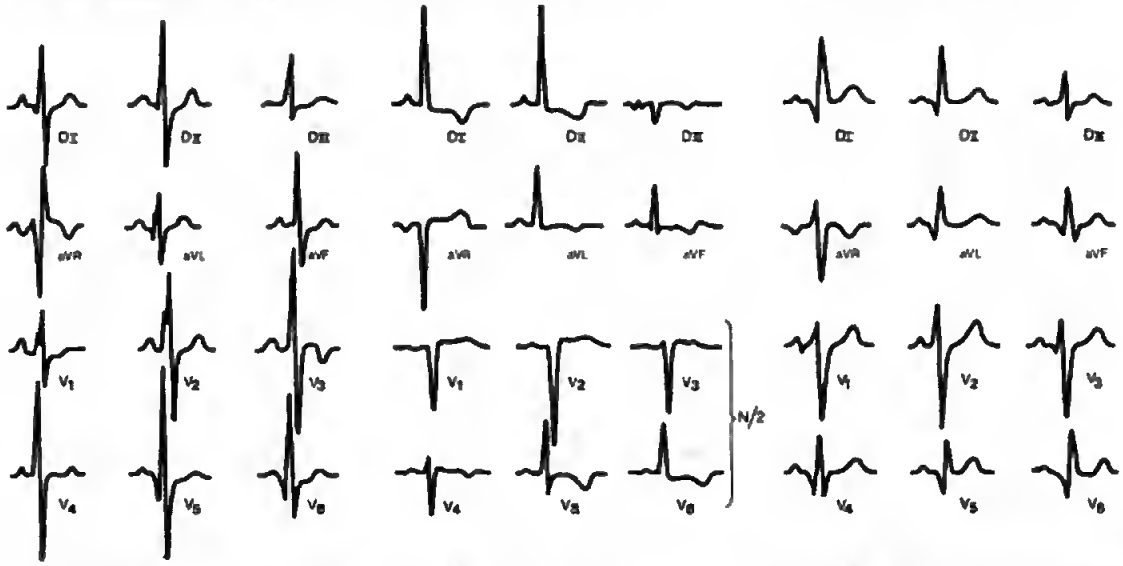
Anche le alterazioni della fase di ripolarizzazione sono state utilizzate per valutare il grado di ipertensione vigente sul ventricolo destro nelle varie condizioni di sovraccarico sistolico. Così nel sovraccarico sistolico ventricolare destro di 1° grado l'onda T sarebbe positiva in V_1-V_2, nel 2° grado difasica (— +), nel 3° grado negativa (di tipo ischemico e di voltaggio ridotto) e nel 4° grado infine di tipo ischemico e di alto voltaggio. A questi aspetti elettrocardiografici nelle cardiopatie congenite con stenosi o ipertensione polmonare corrisponderebbero valori pressori ventricolari destri inferiori agli 80 mmHg nel 1° grado e rispettivamente dell'ordine di 100, di 150 e di 200 mmHg per i gradi superiori mentre valori sensibilmente inferiori (ca. del 50%) si riscontrerebbero nelle cardiopatie congenite con ipertensione da iperafflusso (pervietà settali e duttali) che non abbiano ancora sviluppato una sindrome di Eisenmenger. In generale onde R elevate in V_1-V_2 ed oltre (ad ascesa rapida e con uncinature nella porzione iniziale), come pure P alte e appuntite nelle periferiche e difasiche in V_1-V_2 (tipo + + —), si associano con frequenza alle ipertensioni di alto grado e sono di raro riscontro nella tetralogia di Fallot, nel tronco comune, e più frequenti nella stenosi polmonare grave, nella trilogia di Fallot e nell'ipertensione polmonare idiopatica, nonché nelle gravi sindromi di Eisenmenger complicanti le pervietà settali e duttali. Anche la semplice persistenza di T positiva in V_1 dopo il 2° giorno di vita può essere un segno precoce di ipertensione polmonare.

Lo studio dell'inizio dell'attivazione ventricolare è particolarmente utile nella diagnosi delle trasposizioni corrette dei grossi vasi. Una deviazione a sinistra e all'indietro del primo vettore (onda q presente in V_1-V_2 ed assente in V_6) è infatti generalmente indicativa di un'inversione delle cavità ventricolari anche se può riscontrarsi in altre più rare condizioni (origine monoventricolare dei grossi vasi, ventricolo unico con levotrasposizione). Tra i tracciati di ECG caratteristici di alcune cardiopatie congenite sono da segnalare quelli con onde P giganti associate a disturbi di conduzione (blocco atrioventricolare di 1° grado e blocco della branca destra) e del ritmo (sindrome di Wolff-Parkinson-White) patognomonici dell'anomalia di Ebstein e quelli da *situs inversus* con aspetto « specu-

Digitized by Google

SOVRACCARICO VENTRICOLARE SINISTRO

DIASTOLICO	SISTOLICO	
Nelle pervietà del dotto arterioso o del setto interventricolare, non complicate da ipertensione polmonare	Tipo I Nella stenosi aortica valvolare	Tipo II Nella stenosi subaortica muscolare



1) Onda R alta in V_3-V_4 con deflessione intrinsecoide ritardata 2) Le onde T possono apparire alte e simmetriche, ed il tratto ST soprasli-vellato e concavo in alto	1) AQRS tra 0° e 90° 2) Complessi rapidi ampi in V_5-V_6 e anche in DI-DII-aVL e onde T negative di tipo secondario o BBS incompleto di I o II grado (R alta io V_5-V_6 e QS profondi io V_1-V_2)	1) Ipertrofia ventricolare sinistra o BBS incompleto come nel tipo I 2) Profondo Q nelle precordiali (tra V_3 e V_6) da ipertrofia settale (pseudonecrosi)

TAB. V. CRITERI PER LA DIAGNOSI DI IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA, SECONDO SOKOLOW, GRUBSCHMIDT, SODI-PALLARES E GUBNER (da Luisada e Slodki)

Derivazioni standard

a) Voltaggio di $R_1 + S_3 \geq 25$ mm: questo sembra essere un segno sicuro che solo raramente dà false positività
b) S-T slivellato in basso di 0,5 mm o >
c) T_1 piatta, difasica od invertita in particolare quando associata con (b). $T_1 < 1$ mm
d) T_2 e T_3 difasiche od invertite in presenza di onde R alte e di (b)
e) $T_3 > T_2$ in presenza di deviazione assiale sinistra e di alto voltaggio del QRS in DII e DIII; $R_1 > 16$ mm

Derivazioni precordiali

a) Rv_5 o $Rv_6 > 26$ mm
b) Rv_5 o $Rv_6 + Sv_1 > 35$ mm o > 40 mm al disotto dei 25 anni; è errato usare V_2 poiché si aumenta il numero delle false positività
c) Assenza della normale progressione delle onde R da V_1 a V_4 con variazione brusca del voltaggio in V_4 o V_5 (cuori orizzontali con un certo grado di rotazione antioraria); in assenza di tali caratteristiche un'onda S molto profonda nelle derivazioni precordiali destre rende molto probabile la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra
d) Slivellamento in basso del segmento S-T > 0,5 mm in V_4-V_5
e) Onde T difasiche od invertite da V_4 a V_6 con onde R normali od S piccole e (d)
f) Ritardo del tempo di attivazione ventricolare in V_5-$V_6 \geq 0{,}06$ sec

Derivazioni unipolari aumentate

a) Segmento S-T slivellato in basso > 0,5 mm in aVL od aVF
b) Onde T piatte, difasiche od invertite con onde R > 6 mm
c) R : aVL > 11 mm; aVF > 20 mm
d) T positiva in aVR
Nei bambini un'onda T negativa può essere il solo segno di ipertrofia; anche R alte, Q profonde ed onde T alte in DII ed aVF possono indicare una ipertrofia ventricolare sinistra specialmente nei bambini

Digitized by Google

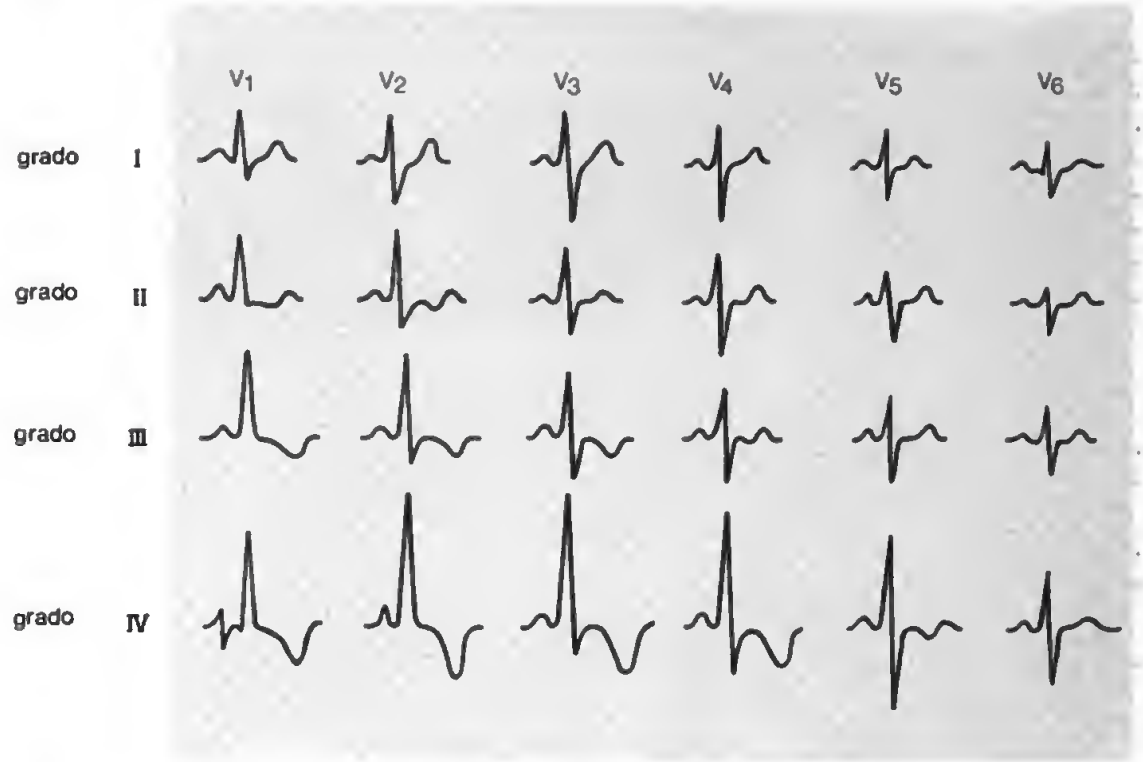


Fig. 55. Vari gradi di sovraccarico sistolico del ventricolo destro (v. anche fig. 54, tab. IV e testo). (*Da Sodi-Pallares e coll.*).

lare » dei complessi nelle derivazioni periferiche (in particolare onde P e T negative in DI) e reperto dei potenziali ventricolari sinistri sulle precordiali destre.

Preziosi elementi orientativi ci possono venire inoltre dal riscontro di disturbi della conduzione atrioventricolare e intraventricolare che, opportunamente inseriti nel contesto clinico, ci forniscono indicazioni preziose per la diagnosi differenziale. Così nei difetti settali il riscontro di un emiblocco sinistro anteriore (associato a disturbi della conduzione intraventricolare destra) orienta verso un difetto di tipo *ostium primum* o dei cuscinetti endocardici mentre un asse elettrico deviato a destra è indicativo di una pervietà del tipo *ostium secundum*.

Nei casi con asse elettrico indeterminato può essere di ausilio lo studio del vettocardiogramma (v. VETTOCARDIOGRAFIA) che mostra generalmente sul piano frontale un'ansa vettoriale a forma di 8. In tali casi se la prima parte dell'ansa è antioraria e molto probabile che sia in causa un difetto dei cuscinetti endocardici.

Anche l'ECG endocavitario può fornire utili elementi nella diagnostica delle cardiopatie congenite (tracciati di tipo ventricolare in cavità atriale destra bassa nell'Ebstein; e loro persistenza lungo il tratto sottovalvolare nella stenosi infundibolare della polmonare) e per lo studio delle aritmie e dei disturbi di conduzione ad esse associati.

Radiologia

Specie nei piccoli pazienti la valutazione radiologica delle dimensioni del c. e dello stato del circolo polmonare risulta molto delicata, per le difficoltà tecniche, per la frequente sovrapposizione del timo (differenziabile peraltro in OAS per la tipica immagine « a vela ») e per l'interferenza di molteplici altre cause capaci di modificare il volume del c. (fasi respiratorie, ipossia, etc.). Numerosi elementi possono tuttavia essere ottenuti con queste semplici indagini (telecuore nelle varie proiezioni, con esofagogramma, etc.) e la loro integrazione con gli altri dati clinico-elettrocardiografici è preziosa per la diagnosi delle cardiopatie congenite (tab. VI).

Ricordiamo come in generale una trama vascolare polmonare accentuata (aumentato calibro dei vasi arteriosi di 1°, 2° e 3° grado, particolare pulsatilità degli ili) indica la presenza di uno *shunt* sinistro-destro, mentre una trama vascolare attenuata (campi polmonari chiari con vasi di 2° e 3° ordine esili e non pulsanti) è la spia di un notevole restringimento dell'arteria polmonare o del letto vascolare polmonare, ovvero di una comunicazione con *shunt* destro-sinistro.

Nei casi di notevole ipoafflusso è talora possibile rilevare una circolazione collaterale, alimentata dalle arterie bronchiali (immagini lineari vascolari dirette dalla regione sopracardiaca verso l'ilo). Inoltre nell'ipertensione polmonare si ha un quadro misto di iperafflusso in sede parailare e di ipoafflusso periferico (con rami terziari non pulsanti) mentre la congestione passiva (da stasi e non da iperafflusso) si manifesta con strie grossolane e con opacità tenue e disomogenea del polmone (tipica delle condizioni di scompenso).

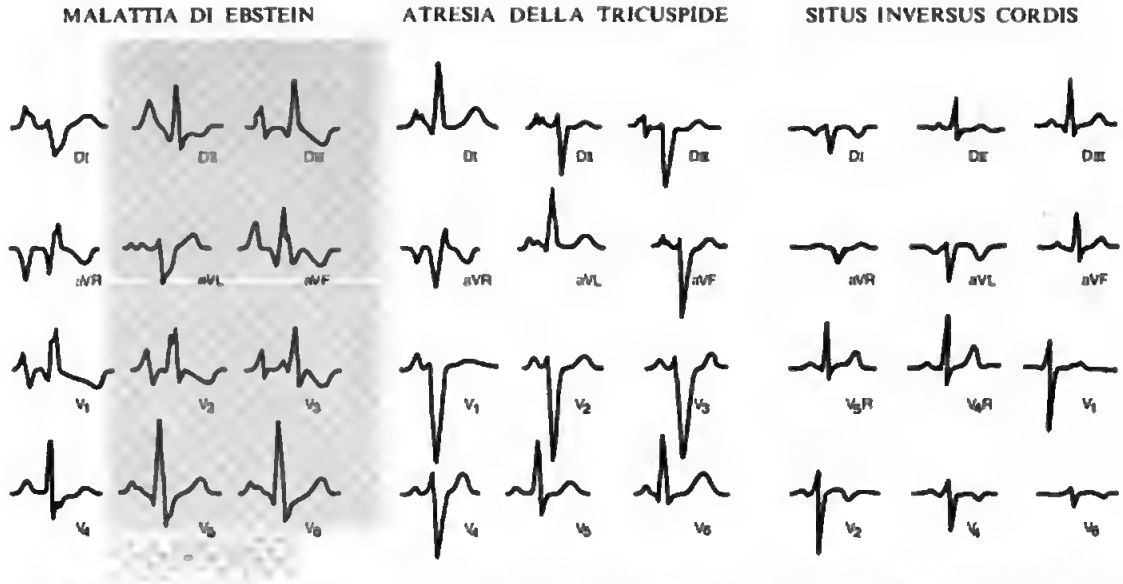
Le modificazioni morfologiche dei grossi vasi riguardano soprattutto il calibro e la posizione dell'aorta (dilatazione del tratto ascendente nella stenosi valvolare; restringimenti più o meno estesi nelle coartazioni; origine anteriore e/o a destra della polmonare, con peduncolo vascolare ristretto nelle trasposizioni; doppio arco aortico; arco destroposto, etc). Il tronco dell'arteria polmonare, che corrisponde all'arco medio di sinistra, può risultare sporgente, spianato o addirittura concavo (reperti di comune riscon-

Digitized by Google

TAB. VI. TAVOLE DI DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE RADIOLOGICA DELLE CARDIOPATIE INFANTILI
(da Marchese)

Afflusso al piccolo circolo	Arco medio	Aorta			V.S.	A.S.	V.D.	A.D.	Indirizzo diagnostico	
		asc.	arco	disc.						
Iperafflusso	Saliente	+			+	+			*Shunt* sinistro-destro extracavitario (Botallo)	
»		Piccola			+	++	+		Pervietà interventricolare	*Shunt* sinistro-destro intracavitario
»					Dislocato latero-cranialmente		+	+	Pervietà interatriale	
»					Dislocato latero-cranialmente		++	++	Pervietà interatriale + stenosi mitralica = sindrome di Lutenbacher	
»					+	+			Inversione dello *shunt* nel Botallo	
»	Piano o concavo	Piccola e posta ventralmente alla A.P.			Ingrandimento progressivo dai primi giorni di vita				Trasposizione dei grossi vasi	
»			Elevato e saliente		Dislocato latero-cranialmente		+		Tronco comune	
Normoafflusso	Saliente	Aumento generalizzato dell'area cardiaca, lento ma graduale, con possibile associazione di turbe di ventilazione polmonare							Fibroelastosi; glicogenosi; amiloidosi; poliartrite; etc.	
»							+		Stenosi pura dell'A.P.	
»						++			Stenosi congenita mitralica	
»						+ 4ª curva sinistra	+		Stenosi mitralica	
»					++	+			Steno-insufficienza aortica	
»					+	+++	+		Insufficienza mitralica	
»							+	++	Stenosi tricuspide	
»							++	+	Insufficienza tricuspide	
»		+		++	++	+			Coartazione aorta	
Ipoafflusso	Saliente						+	+	Stenosi polmonare ad alto gradiente	
»	Concavo	+			++		+	++	Atresia tricuspide	
»					Dislocato latero-cranialmente		++		Tetralogia di Fallot	
»									Tetralogia di Fallot + atresia A.P. (*pseudotruncus*)	

Digitized by Google



1) P di notevole voltaggio, ampie, ispessite e uncinate nelle standard e bifide o difasiche (+ + —) nelle precordiali destre
2) BBD incompleto o completo con QRS uncinato e ispessito
3) Frequente quadro tipo sindrome di Wolff-Parkinson-White e aritmie

1) P ampie alte, appuntite e spesso bifide in DI-DII, aVL
2) ∧QRS deviato a sinistra (tra —30° e —60°) e in alto sul piano frontale
3) R alta in V_3-V_6 e S profonda in V_1-V_2 o BBS incompleto
4) La T può talora assumere aspetti di tipo secondario o ischemico

1) QRS in DI di aspetto speculare rispetto alla norma, con P e T negative
2) Da V_1 a V_6 aspetti rS con T negative
3) Presenza nelle precordiali destre (V_3R-V_6R) degli aspetti normalmente presenti nelle precordiali sinistre

Fig. 56. Altri quadri elettrocardiografici tipici di cardiopatie congenite.

tro nella dilatazione idiopatica o postenotica dell'arteria polmonare e rispettivamente nella stenosi infundibulare nell'ipoplasia o nell'assenza dell'arteria polmonare, come pure nel tronco arterioso comune, etc.).

Numerose cardiopatie congenite si associano a cardiomegalia notevole sin dai primi giorni di vita e talora presentano aspetti caratteristici. Nella trasposizione corretta dei grossi vasi l'ombra cardiaca ha una tipica morfologia ovoidale (per dilatazione del ventricolo destro che spinge in alto l'atrio corrispondente) e così nella malattia di Ebstein ove è presente un aspetto « a pallone di rugby » con peduncolo vasale stretto e campi polmonari chiari. Nel drenaggio venoso polmonare anomalo totale in cava superiore si ha un'immagine cardiaca ad 8 o « a fantoccio di neve » dovuta alla vena cava superiore dilatata, mentre in caso di scarico venoso polmonare nella cava inferiore a livello diaframmatico si ha un'opacità semilunare lungo il margine destro del c. (immagine « a scimitarra »). Nella tetralogia di Fallot l'ombra cardiaca si ingrandisce solo dopo il 2°-3° anno di vita ed assume il tipico aspetto « a zoccolo » per ipertrofia ventricolare destra con sollevamento della punta, mentre l'ipoplasia del tronco della polmonare si esprime con la mancanza del secondo arco di sinistra (segno del « colpo d'ascia », meglio rilevabile in OAS).

I maggiori contributi alla diagnostica radiologica delle cardiopatie congenite vengono tuttavia dallo studio angiocardiografico (soprattutto selettivo) che offre una visualizzazione dinamica delle varie cavità cardiache e permette di studiarne la disposizione, la grandezza e la struttura nonchè la mobilità e lo spessore delle pareti, i caratteri delle vie di efflusso, la topografia, la configurazione, la mobilità e la continenza valvolare ed infine può evidenziare eventuali anomalie dei vasi e la presenza e l'entità degli *shunts* (v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA). Tale studio è indispensabile per porre le basi di un'adeguata correzione chirurgica specie nelle cardiopatie congenite più complesse.

Bibliografia

Bairati A., *Canoscenze moderne sulla dinamica della morfogenesi cardiaca*, in *Cardiopatie congenite*, 1969, Piccin, Padova, p. 97.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Gasul B. M., Arcilla R. A., Lev M., *Heart Disease in Children*, 1966, Lippincott, Philadelphia.
Gomirato-Sandrucci M., Bono E., *Elettrocardiografia nell'età infantile*, 1960, Minerva Medica, Torino.
Keith J. D., Rowe R. D., Vlad P., *Heart Disease in Infancy and Childhood*, 1967, McMillan, New York.
Luisada A. A., Slodki S. J., *La diagnosi differenziale delle malattie cardiovascolari*, 1967, Pensiero Scientifico, Roma.
Marchese G. S., *Radiologia pediatrica*, II, 1971, Minerva Medica, Torino.
Moss A.J., Adams F.H, *Heart Diseases in Infants, Children and Adolescents*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Nadas A. S., Fyler D. C., *Pediatric Cardiology*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Rudolph A. M., *Congenital Diseases of the Heart*, 1974, Year Book, Chicago.
Schad N., Künnzler R., Onat T., *Diagnosi differenziale delle cardiopatie congenite*, 1967, Universo, Roma.
Simpos. su « Problemi delle malformazioni cardiovascolari nel primo anno di vita », in *Atti Soc. Ital. Cardiol., XXIV Congr. Venezia, 9-12 giugno 1973.*
Sodi-Pallares D. *et. al.*, *Elettrocardiografia deduttiva e poliparametrica*, 1971, Universo, Roma.
Watson H., *Paediatric Cardiology*, 1968, Mosby, St. Louis.

MANLIO DI LORENZO

Digitized by Google

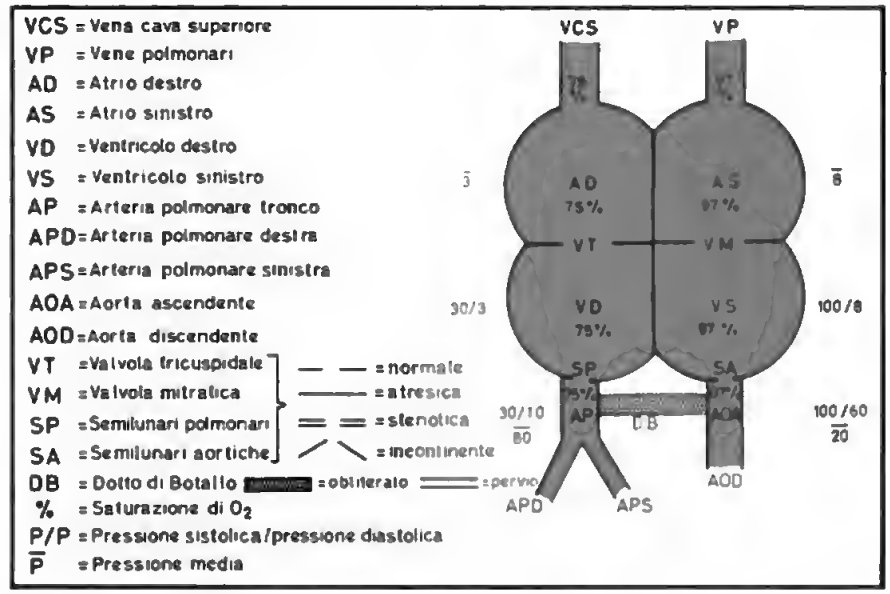


Fig. 57. Disegno schematico del funzionamento di un c. normale con relativa leggenda da utilizzare per la comprensione degli schemi successivi.

PRINCIPALI MALFORMAZIONI CONGENITE

Pervietà interventricolare

La pervietà interventricolare consiste in un difetto congenito del setto interventricolare, per cui si stabilisce una comunicazione tra i due ventricoli. Il difetto può interessare la parte membranosa o quella muscolare del setto o entrambe. Il tipo più comune è situato nella parte alta del setto, sotto l'aorta, e interessa la parte membranosa più una variabile porzione della parte muscolare adiacente (fig. 59). I difetti muscolari (pervietà interventricolare bassa) sono molto meno frequenti. L'incidenza della pervietà interventricolare isolata rispetto a tutte le cardiopatie congenite è, secondo le casistiche, del 20-25%.

Fisiopatologia

Se si considera che in normali condizioni la pressione nel ventricolo sinistro è più alta che nel destro, risulta ovvio che una comunicazione tra le due camere porta ad un passaggio di sangue da sinistra a destra. La quantità dello *shunt* dipende dalle dimensioni del difetto e dalle resistenze vascolari polmonari. Se il difetto è piccolo, la resistenza al passaggio di sangue sarà notevole e conseguentemente il volume dello *shunt* sarà piccolo e si avrà una pressione normale in ventricolo destro e in arteria polmonare. Se la pervietà è più ampia, il volume dello *shunt* sarà notevole e la pressione in ventricolo destro ed arteria polmonare moderatamente elevata. Tale aumento pressorio è in rapporto all'aumentato flusso polmonare (ipertensione polmonare ipercinetica secondo Wood), essendo le resistenze vascolari polmonari normali o lievemente aumentate. In una tale situazione emodinamica, si ha un sovraccarico diastolico o di volume del ventricolo sinistro, del ventricolo destro e dell'atrio sinistro. Nel caso in cui il difetto sia molto ampio (uguale o più grande dell'orificio aortico) si avrà un'equilibrazione delle pressioni dei due ventricoli, la resistenza offerta dal difetto essendo praticamente nulla. In tal caso la quantità dello *shunt* sinistro-destro è determinata unicamente dal grado delle resistenze vascolari polmonari. Se queste sono normali o lievemente aumentate, il flusso polmonare è notevole (da 2 a 3 volte o anche più il flusso sistemico). Se l'aumento delle resistenze polmonari è di maggiore entità (ad es. un valore pari o leggermente superiore alla metà delle resistenze sistemiche), il flusso polmonare è molto meno cospicuo e può essere accompagnato da un piccolo *shunt* destro-sinistro. In questi casi il ventricolo destro è anche sottoposto ad un sovraccarico sistolico o pressorio, essendo la sua pressione a livello sistemico.

Se, in presenza di pervietà interventricolare, le resistenze polmonari sono uguali o superiori alle sistemiche, si ha il complesso di Eisenmenger. Esso è quindi caratterizzato da ipertensione polmonare severa, lesioni ostruttive delle arteriole polmonari, *shunt* bidirezionale bilanciato o prevalentemente destro-sinistro. In tali casi il ventricolo destro è sottoposto soltanto ad elevato sovraccarico pressorio e la presenza del difetto interventricolare è da considerarsi una valvola di sicurezza che evita che tale sovraccarico diventi eccessivo. Dato che il flusso polmonare è diminuito rispetto a quello sistemico o comunque non aumentato, non si ha ovviamente sovraccarico diastolico delle cavità cardiache sinistre.

Da quanto è stato detto risulta evidente l'importante ruolo che svolgono le resistenze vascolari polmonari, per cui si rimanda a quanto detto (col. 1715) circa le modificazioni che intervengono nella circolazione polmonare dopo la nascita e come esse possano essere influenzate dalla presenza di cardiopatie congenite.

Quadro clinico

1. *Pervietà interventricolare piccola a malattia di Roger.* – Lo sviluppo è normale e non si hanno sintomi. L'itto della punta è in sede normale. Si palpa un fremito sistolico lungo il margine sternale sinistro. I toni sono normali. Il reperto caratteristico è dato da un soffio olosistolico, ad alta frequenza, più o meno rude, con massimo d'intensità (da 3/6 a 5/6) al 3°-4° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra: l'intensità è pressoché uniforme lungo tutta la sistole (soffio a *ploteau*).

L'esame radiologico e l'ECG sono nei limiti della norma.

2. *Pervietà interventricolare moderatamente ampia.* – I sintomi consistono in frequenti infezioni respiratorie, modesto ritardo dello sviluppo, lieve dispnea da sforzo. Questi sintomi sono più accentuati nel 1° anno di vita, dopo di che si ha un miglioramento, probabilmente dovuto ad una riduzione relativa delle dimensioni del difetto o anche ad un certo aumento delle resistenze polmonari.

L'aia cardiaca è leggermente ingrandita. Un fremito sistolico è presente lungo il margine sinistro dello sterno. Il I tono è normale. La componente polmonare del II

Digitized by Google

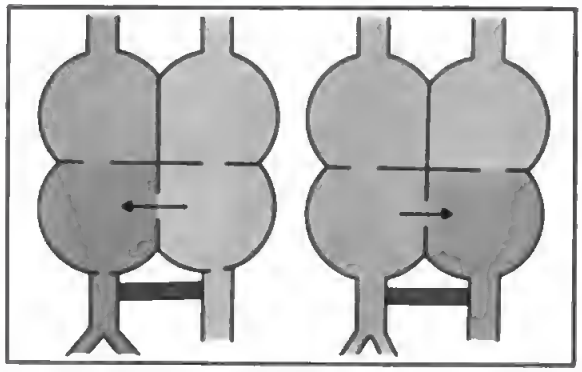


Fig. 58. *A sinistra*: disegno schematico di pervietà interventricolare. *A destra*: disegno schematico del complesso di Eisenmenger.

tono è moderatamente rinforzata. Il soffio, se si esclude una maggior rudezza, è simile a quello descritto per il primo gruppo. È possibile ascoltare un soffio mesodiastolico, a bassa frequenza, alla punta: tale soffio è dovuto all'aumentato flusso di sangue attraverso la mitrale.

L'esame radiologico mostra moderato aumento del volume cardiaco, prominenza del segmento polmonare e aumento della vascolarità polmonare (fig. 60). In proiezione obliqua anteriore sinistra, il bordo cardiaco posteriore si sovrappone alla colonna vertebrale, il che depone per un ingrandimento del ventricolo sinistro. In proiezione obliqua anteriore destra, il bordo anteriore del c. può apparire più vicino alla parete toracica anteriore per l'ingrandimento ventricolare destro. Si può osservare uno spostamento posteriore dell'esofagogramma per aumento di volume dell'atrio sinistro.

L'ECG mostra complessi di tipo qR con profonde q ed alte R nelle precordiali sinistre, dovuti all'ipertrofia ventricolare sinistra e complessi di tipo RS o RSR' in V_4R e V_1, espressione di moderata ipertrofia ventricolare destra.

3. *Pervietà interventricolare ampia.* – Il quadro clinico è simile a quello precedentemente descritto, pur presentando caratteri di maggior gravità. In questi casi un certo aumento delle resistenze vascolari polmonari è benefico, in quanto pone un limite allo *shunt* sinistro-destro, che, in una condizione di equilibrazione delle pressioni ventricolari, tenderebbe ad essere massivo.

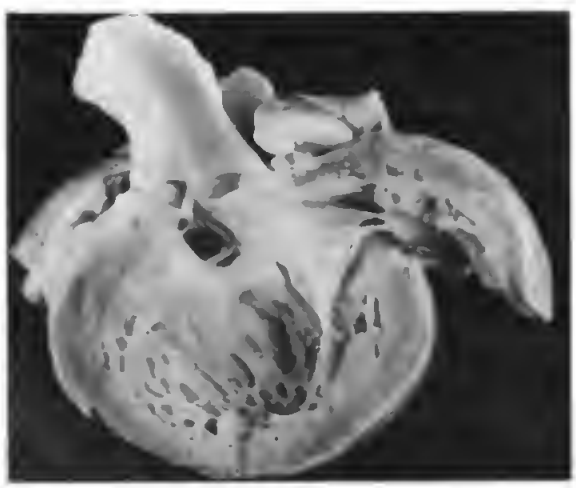


Fig. 59. Comunicazione interventricolare con aorta bicuspide. (*Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma*).

4. *Complesso di Eisenmenger.* – In questi pazienti non si hanno i sintomi dovuti all'iperafflusso polmonare ed al sovraccarico diastolico delle camere cardiache sinistre, come frequenti infezioni respiratorie, tachipnea, insufficienza cardiaca congestizia. È invece presente cianosi di grado lieve o moderato, eventualmente accompagnata da policitemia e deformazione « a bacchetta di tamburo » delle dita.

Si nota una bozza precordiale. L'aia cardiaca è nei limiti della norma, se si esclude un aumento dell'ottusità a livello della parte superiore del margine sternale sinistro, dovuto a dilatazione dell'arteria polmonare. Il I tono è normale o accentuato ed è seguito da un tono da eiezione polmonare, che aumenta durante l'espirazione. Il II tono è tipicamente singolo, estremamente rinforzato. Si ascolta un soffio mesosistolico, di media frequenza, con massimo di intensità (da 1/6 a 3/6) a livello del 3° o 4° spazio marginosternale sinistro. Può essere presente un soffio protodiastolico, ad alta frequenza, decrescente, da insufficienza polmonare.

All'esame radiologico il diametro cardiaco trasverso è normale. Il reperto più importante è dato dalla marcata dilatazione del tronco polmonare e dei suoi rami principali, in contrasto con una scarsa vascolarità nei campi polmonari medi e periferici (fig. 61).

L'ECG mostra deviazione assiale destra, ipertrofia atriale destra, severa ipertrofia ventricolare destra con complessi di tipo R o qR nelle precordiali destre e di tipo rS nelle precordiali sinistre.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Le modalità di rilevamento dello *shunt* interventricolare sono descritte nella voce CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA. L'esame emodinamico deve soprattutto fornire indicazioni circa l'entità dello *shunt* e lo stato delle resistenze polmonari, elementi determinanti ai fini dell'indicazione operatoria.

L'esame deve essere completato con la ventricolografia sinistra che dimostra la sede, le dimensioni ed il numero dei difetti (figg. 62 e 63). Può talora essere sufficiente un'iniezione di mezzo di contrasto in arteria polmonare, che in levogramma evidenzierà il difetto. A volte è necessaria un'aortografia per valutare l'insufficienza aortica da prolasso di una cuspide semilunare, evenienza che si può verificare nei casi di pervietà ampia, situata immediatamente sotto l'aorta. Nel complesso di Eisenmenger la ventricolografia destra dimostra lo *shunt* destro-sinistro attraverso un'ampia pervietà interventricolare, una marcata dilatazione del tronco polmonare e dei suoi rami principali (fig. 64).

Storia naturale

È dimostrato che una certa percentuale (dal 10 al 15%) di pervietà interventricolari di piccole o medie dimensioni va incontro a chiusura spontanea. Sono riportati casi di chiusura spontanea anche in età scolastica avanzata. All'estremo opposto ci sono i casi che muoiono nei primi mesi di vita in insufficienza cardiaca o che evolvono verso il complesso di Eisenmenger. Secondo alcuni AA. sono più numerosi i casi con complesso di Eisenmenger tali dalla nascita anziché quelli che lo diventano. È stato dimostrato con successivi cateterismi cardiaci che dopo il 1° o il 2° anno di vita si può avere un calo significativo della pressione polmonare e una riduzione dello *shunt* sinistro-destro con conseguente miglioramento clinico; ciò si ritiene essere in rapporto ad una diminuzione relativa delle dimensioni del difetto.

Digitized by Google

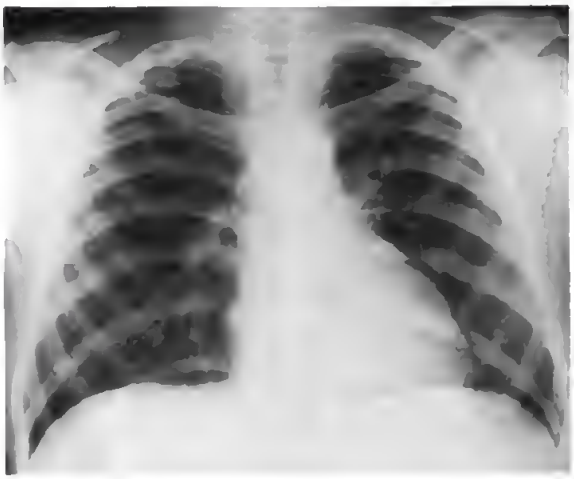


Fig. 60. Pervietà interventricolare. Lieve ingrandimento ventricolare sinistro, dilatazione del segmento polmonare, aumento della vascolarità polmonare.

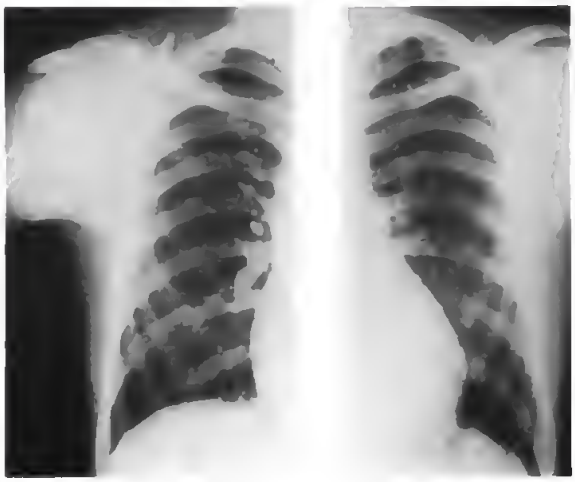


Fig. 61. Complesso di Eisenmenger. Lieve ingrandimento dell'ombra cardiaca, dilatazione dell'arteria polmonare, congestione ilare, campi polmonari medi e periferici chiari.

Trattamento

Tenuto conto del rischio operatorio, che comunque tende a ridursi col progresso della cardiochirurgia (attualmente inferiore al 5%), è sconsigliabile intervenire nelle pervietà interventricolari piccole con *shunt* sinistro-destro di scarsa entità (rapporto flusso polmonare/flusso sistemico inferiore a 1,5/1); ciò anche in considerazione della possibilità di una chiusura spontanea. Nei casi con pervietà moderatamente ampia o molto ampia, l'intervento viene di solito consigliato dopo i 3 anni di età. Tuttavia l'esperienza più recente di correzione precoce sembra indicare che la probabilità di regressione dell'ipertensione polmonare sia maggiore quando l'intervento venga eseguito al di sotto dei 2 anni.

Esiste il problema dei casi che vanno in insufficienza cardiaca nei primi mesi di vita e che non traggono molto giovamento dal trattamento medico a base di digitale e diuretici. Si può in questi eseguire il *banding* della polmonare allo scopo di ridurre il flusso polmonare e quindi il sovraccarico del c.; si potrebbe così superare il periodo critico ed eseguire l'intervento correttivo dopo alcuni anni. In considerazione del fatto che l'intervento di *banding* della polmonare è soltanto palliativo, e che comporta un rischio operatorio non trascurabile e crea difficoltà tecniche per il successivo intervento correttivo, la tendenza attuale è di eseguire, invece del *banding* della polmonare, direttamente l'intervento correttivo anche nei primi mesi di vita con la tecnica dell'ipotermia profonda e circolazione extracorporea limitata: in ambienti adatti i risultati appaiono promettenti.

La chiusura chirurgica delle pervietà è controindicata nei casi con resistenze polmonari notevolmente elevate (superiori a 10 U/m^2 o con rapporto resistenze polmonari/resistenze sistemiche superiore a 0,7), dove si deve presumere che vi siano alterazioni vascolari polmonari irreversibili. Il rischio di endocardite batterica subacuta viene sottolineato da alcuni che consigliano l'intervento chirurgico anche nelle piccole pervietà. Tuttavia sembra che l'incidenza di mortalità e morbilità operatoria sia superiore attualmente al rischio di endocardite batterica subacuta. Viene invece dai più consigliato l'interveoto anche nelle piccole pervietà in soggetti che abbiano già avuto un'endocardite.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 821).

Fig. 62. Pervietà interventricolare di piccole dimensioni con passaggio di modesta quantità di mezzo di contrasto in ventricolo destro. Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra.

Fig. 63. Pervietà interventricolare ampia. L'arteria polmonare si visualizza bene contemporaneamente all'aorta. Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra.

Fig. 64. Pervietà interventricolare con *shunt* destro-sinistro. La ventricolografia destra evidenzia il passaggio di mezzo di contrasto in ventricolo sinistro e la notevole dilatazione dell'arteria polmonare.

Digitized by Google

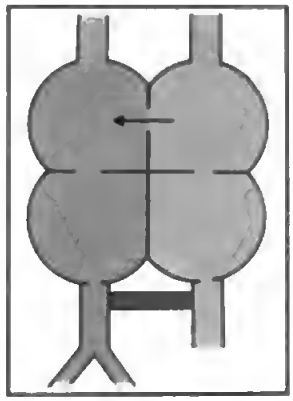


Fig. 65. Disegno schematico di pervietà interatriale.

Pervietà interatriale

La pervietà interatriale (5-10% di tutte le cardiopatie congenite) consiste in un difetto congenito del setto interatriale, per cui si stabilisce una comunicazione tra i due atri (fig. 65). Non è da confondere col forame ovale pervio: infatti il forame ovale non va incontro ad obliterazione anatomica nel 20% dei casi. In questi, dal punto di vista funzionale, poichè la pressione atriale sinistra è più alta di quella destra, la valvola del forame ovale, che rappresenta la porzione prossimale del *septum primum*, è spinta contro il *septum secundum* e quindi non vi è comunicazione tra le due cavità atriali. Comunque, in condizioni patologiche che portano ad una inversione del rapporto pressorio tra atrio sinistro e destro, si può avere uno *shunt* destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio.

La pervietà interatriale può essere del tipo *ostium secundum* e interessa in tal caso la zona della *fossa ovalis*, o del tipo seno venoso o cavosettale, interessando la parte alta del setto vicino all'orificio della vena cava superiore. Quest'ultimo tipo si associa spesso ad un ritorno venoso polmonare anomalo parziale. La pervietà interatriale del tipo *ostium primum* fa parte dei difetti dei cuscinetti endocardici ed è localizzata nella parte bassa del setto.

Fisiopatologia

In presenza di una comunicazione tra i due atri, si ha passaggio di sangue da sinistra a destra. Il motivo fondamentale della direzione dello *shunt* e la differenza di *compliance* o distensibilità tra cavità cardiache destre e sinistre. Normalmente il ventricolo destro è più distensibile del sinistro, poiché presenta delle pareti più sottili e una minore massa muscolare rispetto al sinistro. Ciò è dovuto al fatto che mentre quest'ultimo pompa sangue in un sistema ad alte resistenze, il primo lavora contro un sistema a basse resistenze. L'atrio destro ha anch'esso una maggiore *compliance* rispetto all'atrio sinistro. Ciò è dovuto a differenze nel contenuto di tessuto muscolare ed elastico tra le due camere, nonché alle diverse pressioni ventricolari diastoliche che sono trasmesse al corrispondente atrio durante la diastole. Si spiega quindi perché normalmente la pressione atriale destra è inferiore alla sinistra. Nella pervietà interatriale, che abitualmente è ampia, si ha equilibrazione delle pressioni atriali e pertanto il più importante motivo dello *shunt* sinistro-destro resta la differenza di *compliance* tra cavità cardiache destre e sinistre.

L'aumentato flusso polmonare che è nella maggioranza dei casi da 2 a 4 volte quello sistemico conduce a sovraccarico diastolico dell'atrio e del ventricolo destri. L'atrio sinistro non aumenta di volume, poiché lo *shunt* avviene non appena il ritorno venoso polmonare raggiunge questa cavità, non offrendo la pervietà alcuna resistenza. L'incidenza di ipertensione polmonare è molto più bassa nelle pervietà interatriali che in quelle interventricolari e nella persistenza del dotto di Botallo. Ciò presumibilmente è dovuto al fatto che nella pervietà interventricolare e, in grado minore, nel dotto arterioso persistente si ha una trasmissione della forza di eiezione del ventricolo sinistro nel piccolo circolo. Anche in presenza di notevole iperafflusso polmonare, la pressione polmonare può essere normale nella pervietà interatriale. È comunque possibile nell'età adulta l'insorgenza di lesioni vascolari polmonari ostruttive che portino ad ipertensione polmonare.

Quadro clinico

Il difetto è abitualmente ben tollerato. Lo sviluppo è normale. Gli unici sintomi, che possono comparire nell'adolescenza o nell'età adulta, sono una lieve dispnea da sforzo e una facile affaticabilità. In casi con iperafflusso polmonare notevole i sintomi compaiono prima e con maggior gravità e si accompagnano a frequenti infezioni respiratorie. Nella maggioranza dei casi l'aia cardiaca è soltanto leggermente ingrandita. Non si palpano fremiti. Il I tono è più o meno accentuato. Il II tono è tipicamente sdoppiato con sdoppiamento che rimane fisso o varia molto poco (non più di 0,01 sec) durante l'ordinaria respirazione. La componente polmonare risulta accentuata. Lo sdoppiamento del II tono è un evento fisiologico, purché l'intervallo tra componente aortica e polmonare vari con la respirazione. Tale intervallo si riduce fino a scomparire durante l'espirazione. Al contrario, durante l'inspirazione aumenta il ritorno venoso al c. destro, con conseguente incremento della gittata sistolica ventricolare destra e quindi del tempo di eiezione sistolica; ne deriva che la componente polmonare del II tono, dovuta alla chiusura della valvola polmonare, è ritardata rispetto alla componente aortica, il cui tempo di comparsa non è significativamente influenzato dalla respirazione. Si riteneva che il motivo dello sdoppiamento fisso del II tono nella pervietà interatriale consistesse nel fatto che, esistendo già uno stato di sovraccarico diastolico del ventricolo destro, l'inspirazione non potesse ulteriormente aumentarne il riempimento diastolico e quindi la gittata sistolica. Attualmente si pensa che, in presenza di comunicazione tra i due atri, la respirazione abbia un effetto bilanciato sul ritorno venoso sistemico da una parte e sullo *shunt* sinistro-destro dall'altra (aumento del primo e diminuzione del secondo e viceversa), per cui resta invariato il riempimento diastolico del ventricolo destro. Se compare ipertensione polmonare di tipo ostruttivo, lo sdoppiamento si riduce, ma rimane fisso durante gli atti respiratori con una maggiore accentuazione della componente polmonare.

È frequente la presenza di un III tono. È tipico un soffio mesosistolico, a media frequenza, con intensità da 2/6 a 3/6, che si ascolta in sede basale sinistra; è dovuto all'aumentato flusso attraverso la valvola polmonare. Si può ascoltare un rumore mesodiastolico, a media frequenza presso l'apofisi xifoide o nella parte bassa del margine sternale sinistro, dovuto all'aumentato flusso transvalvolare tricuspidale. Nei casi con ipertensione polmonare può essere presente un soffio protodiastolico, ad alta frequenza, decrescente, da insufficienza polmonare valvolare.

L'esame radiologico dimostra un ingrandimento a carico delle cavità cardiache destre, una dilatazione dell'arteria polmonare e una ipervascolarità polmonare. Tipicamente l'atrio sinistro non è aumentato di volume (fig. 66). Nei casi con ipertensione polmonare severa, l'aspetto radiologico è quello che si ha nel complesso di Eisenmenger.

L'ECG dimostra deviazione assiale destra, ipertrofia atriale destra, e blocco incompleto della branca destra. In presenza di ipertensione polmonare, si ha ipertrofia ventricolare destra severa.

Digitized by Google

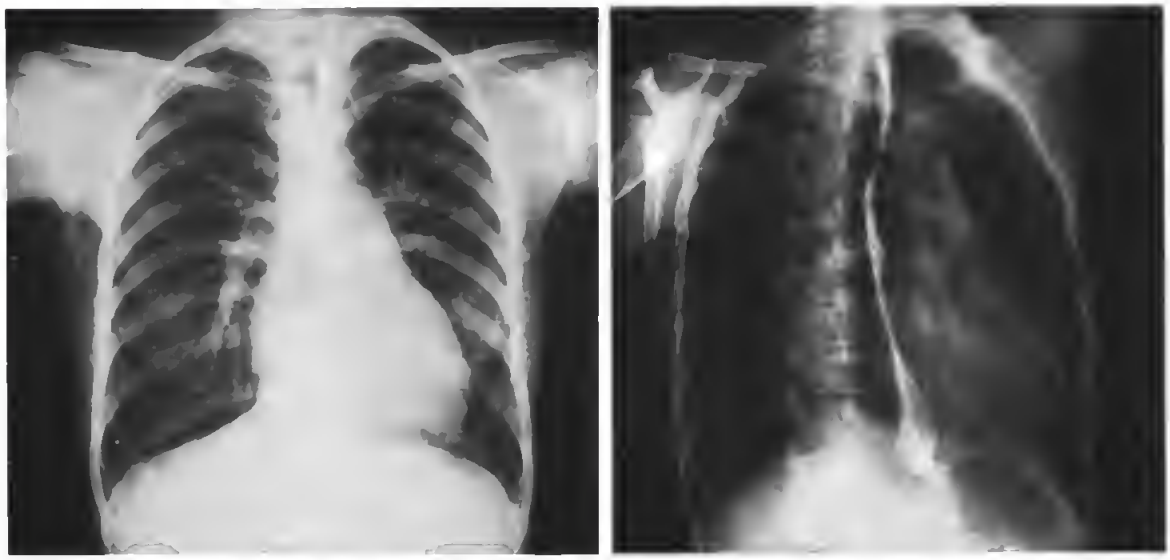


Fig. 66. Pervietà interatriale. Lieve ingrandimento dell'ombra cardiaca, dilatazione dell'arteria polmonare, congestione ilare. In proiezione obliqua anteriore destra si evidenzia l'assenza di ingrandimento atriale sinistro.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Si dimostra un salto ossimetrico tra vene cave ed atrio destro. Questo solo dato non è sufficiente per la diagnosi di pervietà interatriale, in quanto può essere dovuto ad altre cause come sbocco anomalo delle vene polmonari, fistola tra aorta e atrio destro o tra un'arteria coronaria e atrio destro, comunicazione tra ventricolo sinistro e atrio destro o pervietà interventricolare con rigurgito tricuspidale.

Il passaggio del catetere da atrio destro in atrio sinistro può avvenire attraverso una pervietà interatriale o un forame ovale pervio, evenienza quest'ultima piuttosto frequente in bambini piccoli. Nel primo caso le pressioni nei due atri sono di solito equilibrate, nel secondo caso persiste la normale differenza pressoria.

Lo studio va completato con l'angiocardiografia. Un'iniezione di mezzo di contrasto in atrio sinistro dimostra il tipo e le dimensioni del difetto (fig. 67). Può essere sufficiente anche un'iniezione in arteria polmonare, che in levogramma evidenzia il difetto. È opportuno eseguire in ogni caso anche una ventricolografia sinistra per escludere un'associata pervietà interventricolare o malformazioni legate a difetti dei cuscinetti endocardici.

Storia naturale

I pazienti con pervietà interatriale sono abitualmente asintomatici nelle prime 2 decadi di vita. Incominciano poi a comparire dispnea da sforzo e facile affaticabilità; dopo i 40 anni si ha un deterioramento clinico con comparsa di aritmie atriali, insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare severa. Sono stati riportati casi con sopravvivenza in buono stato fino all'8ª o 9ª decade. Si ritiene che un normale ritmo sinusale e l'assenza di ipertensione polmonare siano il presupposto per una lunga sopravvivenza nella pervietà interatriale.

Trattamento

Il trattamento è chirurgico e consiste nella chiusura del difetto, che viene eseguita in circolazione extracorporea con basso rischio operatorio. È indicato in tutti i casi con rapporto flusso polmonare/flusso sistemico superiore a 1,5/1; è controindicato quando si sia già instaurata una ipertensione polmonare ostruttiva. V. CARDIOCHIRURGIA (III, 808).

Persistenza del canale arterioso

Il dotto di Botallo, canale vascolare posto tra l'origine dell'arteria polmonare sinistra e l'inizio dell'aorta discendente, rappresenta una formazione anatomica essenziale nella circolazione fetale; dopo la nascita va incontro a chiusura, dapprima soltanto funzionale entro 15-20 h e poi anatomica in un periodo da 2 ad 8 settimane. Un dotto arterioso, che rimane pervio dopo 3 mesi di età, è considerato anormale. Un tale dotto pervio ha lunghezza e diametro variabili. Può consistere in una semplice apertura tra aorta e arteria polmonare sinistra al punto dove è normalmente situato il dotto. Il diametro varia da alcuni millimetri ad 1 cm. Può essere diritto, circolare o a forma di imbuto con l'apertura più stretta a livello dell'arteria polmonare. Rappresenta il 12-15% di tutte le cardiopatie congenite.

Fisiopatologia

Nella circolazione fetale la maggior parte della gittata sistolica del ventricolo destro passa nell'aorta discendente attraverso il dotto di Botallo; soltanto una piccola parte va ai polmoni a causa delle resistenze vascolari polmonari elevate. Tale situazione è soprattutto in rapporto al fatto che i polmoni non sono espansi. Subito dopo la nascita, con l'espansione dei polmoni si ha un brusco declino delle resistenze polmonari

Fig. 67. Pervietà interatriale. L'atriografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra mostra passaggio del mezzo di contrasto da atrio sinistro anteriormente in atrio destro.

Digitized by Google

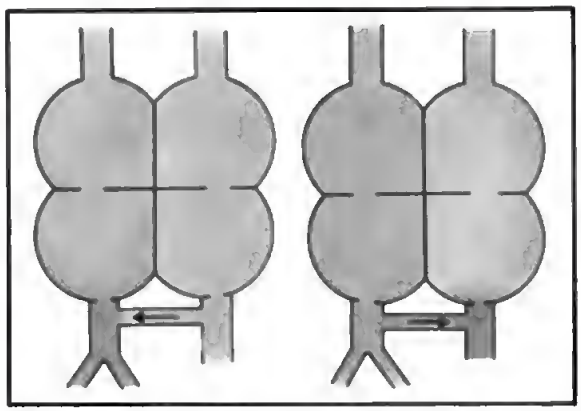


Fig. 68. *A sinistra*: disegno schematico di pervietà del dotto di Botallo. *A destra*: pervietà del dotto di Botallo iperteso con *shunt* invertito.

con aumento del flusso di sangue ai polmoni. Un piccolo *shunt* sinistro-destro, talora bidirezionale (si ricordi che le resistenze vascolari polmonari alla nascita sono ancora elevate, anche se molto meno che nella vita fetale, e raggiungono il loro normale livello con la maturazione arteriolare), può essere presente nelle prime ore di vita. Interviene quindi la chiusura fisiologica del dotto, seguita dopo alcune settimane dall'obliterazione anatomica. La chiusura funzionale dipende dalla vasocostrizione del dotto, che sembra essere dovuta all'improvviso aumento della tensione arteriosa dell'ossigeno con l'inizio della respirazione, ed alla liberazione di bradikinina.

Se il dotto rimane pervio, con meccanismo patogenetico ancora oscuro, essendo le resistenze vascolari polmonari normalmente inferiori a quelle sistemiche, il sangue passa dall'aorta all'arteria polmonare, si ha cioè uno *shunt* sinistro-destro. La quantità dello *shunt* è determinata dalle dimensioni funzionali del dotto e dal livello delle resistenze vascolari polmonari. A parità di diametro, un dotto più lungo offre una maggiore resistenza al flusso di sangue. Se le dimensioni funzionali del dotto sono piccole, la pressione in arteria polmonare rimane normale e vi è quindi un gradiente pressorio tra

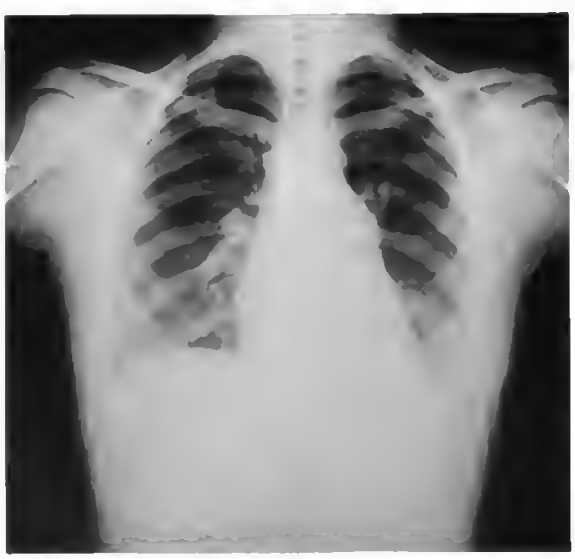


Fig. 69. Dotto di Botallo pervio. Dilatazione dell'arteria polmonare, aumento della vascolarità polmonare.

aorta e arteria polmonare sia in sistole che in diastole; ne deriva che lo *shunt* avviene in entrambe le fasi del ciclo cardiaco, ma la sua quantità è modesta. In presenza di un dotto uniformemente ampio, la resistenza al flusso di sangue è praticamente nulla e si ha quindi l'equilibrazione delle pressioni in aorta ed arteria polmonare. In una tale evenienza, la quantità dello *shunt* è determinata unicamente dal livello delle resistenze vascolari polmonari. Se queste sono normali o moderatamente elevate, lo *shunt* è notevole; se sono marcatamente elevate, lo *shunt* può essere bidirezionale o soltanto destro-sinistro. Lo *shunt* sinistro-destro aumenta il ritorno di sangue all'atrio e al ventricolo sinistri: si ha quindi un sovraccarico diastolico di queste due cavità. Se la pressione polmonare è normale, non vi è alcun sovraccarico del ventricolo destro, che sarà invece sottoposto ad un sovraccarico sistolico o pressorio in presenza di ipertensione polmonare. Quando quest'ultima si accompagna a resistenze vascolari polmonari del livello di quelle sistemiche o addirittura superiori, lo *shunt*, come si è detto, è bidirezionale con prevalenza del destro-sinistro o soltanto destro-sinistro: non vi è più pertanto il sovraccarico diastolico delle cavità sinistre, mentre il ventricolo destro è sottoposto ad un severo sovraccarico pressorio, così come avviene nel complesso di Eisenmenger. Una tale situazione può essere presente precocemente.

Quadro clinico

Nella maggioranza dei casi il dotto è funzionalmente piccolo, per cui i sintomi sono assenti o molto lievi e lo sviluppo è normale. Nei casi con notevole *shunt* sinistro-destro, lo sviluppo è ritardato e son presenti dispnea da sforzo, facile affaticabilità e ripetute infezioni respiratorie. Non vi è cianosi. I polsi periferici sono scoccanti in quanto si realizza una situazione emodinamicamente simile all'insufficienza aortica. L'aia cardiaca è più o meno ingrandita. L'itto della punta è ben localizzato e iperattivo, per effetto del sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro. È possibile palpare un fremito sisto-diastolico in sede basale sinistra. Il I tono è normale o accentuato. Il II tono è normale, fisiologicamente sdoppiato. In casi con notevole *shunt* sinistro-destro è stato dimostrato fonocardiograficamente un suo sdoppiamento paradosso, cioè con l'ispirazione le sue due componenti tendono ad avvicinarsi e con l'espirazione ad allontanarsi, l'opposto di quel che avviene normalmente. Il fatto è dovuto all'aumentata gittata sistolica ventricolare sinistra con conseguente aumento del tempo di eiezione e ritardo della componente aortica del II tono, che pertanto segue anzichè precedere quella polmonare. Quest'ultima è accentuata in presenza di ipertensione polmonare. È frequente un III tono alla punta. Il reperto caratteristico è un soffio continuo (rumore di tunnel) che incomincia un piccolo intervallo dopo il I tono, copre il II tono e termina in diastole. Se il dotto è funzionalmente piccolo, il soffio tende ad essere ad alta frequenza e termina in telediastole. Se il dotto è funzionalmente ampio, il soffio è più aspro (prevalgono le medie frequenze) e termina in protodiastole. Il soffio ha una configurazione a diamante, cioè cresce d'intensità fino ad un massimo in corrispondenza, abitualmente, del II tono e poi decresce. Si ascolta meglio in sede basale sinistra o sottoclaveare. L'intensità ed i caratteri del soffio dipendono anche dai rapporti pressori tra aorta e polmonare. L'assenza di gradiente pressorio in tempo diastolico può determinare la scomparsa del soffio diastolico. Ciò si verifica frequentemente nei bambini di età inferiore ad 1 anno con resistenze polmonari ancora elevate.

In caso di dotto pervio con resistenze uguali o superiori a quelle sistemiche, la situazione è più o meno quella del complesso di Eisenmenger. È presente cianosi differenziale, cioè più accentuata alle dita dei piedi che alle dita della mano destra, dovuta al fatto che lo *shunt* destro-sinistro

Digitized by Google

Fig. 70. Dotto di Botallo pervio in una bambina di 3 anni. Cardiomegalia di grado marcato ed aumento della vascolarità polmonare.

è prevalentemente diretto alla succlavia sinistra e aorta discendente. Per il resto i segni sono quelli del complesso di Eisenmenger.

L'esame radiologico rivela prominenza dell'arteria polmonare, ingrandimento dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro, aumento della vascolarità polmonare nei casi con *shunt* sinistro-destro significativo (figg. 69 e 70). Nei casi con *shunt* modesto il reperto radiologico può essere normale. Nei casi tipo complesso di Eisenmenger, il c. è di volume praticamente normale; si ha notevole dilatazione del tronco polmonare e dei vasi ilari, mentre la vascolarità nei campi medi e periferici polmonari è diminuita.

L'ECG dimostra ipertrofia atriale e ventricolare sinistre; quest'ultima è del tipo con sovraccarico diastolico: alti complessi qR con q profonde, seguiti da alte onde T simmetriche nelle precordiali sinistre. Nel 15% dei casi si ha ipertrofia biventricolare: in questi lo *shunt* sinistro-destro è notevole e vi è ipertensione polmonare. Nei casi tipo Eisenmenger (il 5% dei casi di dotto pervio) l'ECG mostra soltanto ipertrofia ventricolare destra severa.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Il cateterismo cardiaco abitualmente non è necessario per la diagnosi, in quanto questa può essere fatta con l'esame clinico. Va invece sempre eseguito nei casi con reperto atipico. Esso dimostra un salto ossimetrico tra ventricolo destro ed arteria polmonare. La prova diretta della presenza del dotto è data dal passaggio del catetere dalla polmonare in aorta discendente.

L'aortografia in proiezione laterale o obliqua anteriore sinistra è l'ideale per delineare l'anatomia del dotto (fig. 71). Nei casi con *shunt* destro-sinistro il mezzo di contrasto va iniettato in ventricolo destro o in arteria polmonare: si visualizzeranno i vasi polmonari e l'aorta discendente attraverso il dotto (fig. 72). È importante in questi casi escludere la presenza di coartazione aortica di tipo fetale o l'atresia dell'arco aortico. La visualizzazione contrastografica è il mezzo decisivo per distinguere un dotto arterioso pervio dalla finestra aortopolmonare che è un ampio difetto tra le zone adiacenti dell'aorta ascendente e del tronco polmonare, e che dal punto di vista fisiopatologico e clinico si comporta come un ampio dotto arterioso pervio, ed è quasi sempre accompagnato da ipertensione polmonare.

Storia naturale

Nel 1° anno di vita, in presenza di notevole *shunt* sinistro-destro, si possono avere ripetuti episodi di insufficienza cardiaca congestizia. Successivamente il quadro migliora e la maggioranza dei bambini e dei giovani adulti conducono una vita normale. L'endocardite batterica subacuta è una temibile complicazione nell'età adulta e può portare a morte il paziente. Dimostrata è poi la possibilità dell'evoluzione in età adulta verso una patologia tipo Eisenmenger.

Trattamento

Il trattamento è chirurgico e consiste nella sezione del dotto, preferibile alla legatura, poiché con quest'ultima è possibile la ricanalizzazione. L'età migliore per l'intervento è dai 2 ai 5 anni. Dato il basso rischio operatorio, a differenza delle piccole pervietà interventricolari, l'intervento è indicato anche nei

Fig. 71. Dotto di Botallo pervio. Il catetere è passato dall'arteria polmonare in aorta attraverso il dotto. L'iniezione del contrasto visualizza l'aorta, un dotto di piccolo calibro e l'arteria polmonare.

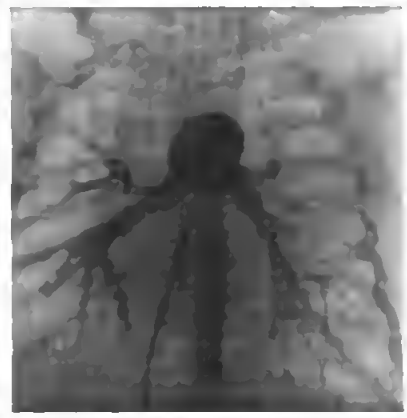


Fig. 72. Dotto di Botallo pervio con ipertensione polmonare e *shunt* destro-sinistro. A *sinistra*: l'iniezione del mezzo di contrasto in arteria polmonare visualizza contemporaneamente l'albero vascolare polmonare e l'aorta discendente. *A destra*: la ventricolografia sinistra mostra un normale arco aortico e l'assenza di *shunt* sinistro-destro a livello del dotto.

Digitized by Google

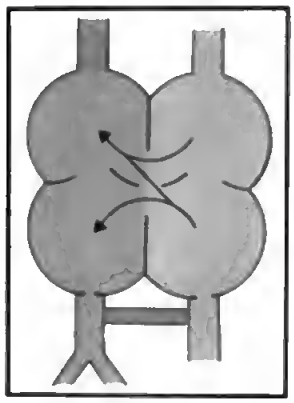


Fig. 73. Disegno schematico di canale atrioventricolare completo.

casi con iperafflusso polmonare lieve o modesto, in considerazione dell'ipotetico pericolo di endocardite batterica. Nei bambini piccoli in insufficienza cardiaca è indicato un trattamento medico con digitale e diuretici; l'intervento va eseguito appena si è ottenuto un certo miglioramento oppure si è dimostrato che le cure mediche non danno i risultati sperati. L'intervento è controindicato nei casi tipo Eisenmenger che si accompagnano a lesioni vascolari polmonari ostruttive irreversibili.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 817).

Difetti dei cuscinetti endocardici (canale atrioventricolare)

I difetti dei cuscinetti endocardici (2-3% di tutte le cardiopatie congenite) comprendono due forme: 1) una forma incompleta, in cui si ha una pervietà interatriale del tipo *ostium primum* e fissurazione della cuspide anteriore della mitrale e talora anche fissurazione della cuspide settale della tricuspide; 2) una forma completa, in cui si ha anche pervietà interventricolare: è presente un orificio comune atrioventricolare con 4 o 5 cuspidi.

La forma incompleta è molto simile dal punto di vista fisiopatologico alla pervietà interatriale per la presenza di *shunt* sinistro-destro a livello atriale. L'insufficienza mitralica è di solito funzionalmente modesta e può essere anche del tutto assente nonostante la fissurazione. La fissurazione della cuspide settale della tricuspide abitualmente non è funzionalmente significativa. L'ECG mostra deviazione assiale sinistra, ipertrofia ventricolare destra modesta o ipertrofia biventricolare, sovraccarico atriale destro e, con una certa frequenza, blocco atrioventricolare di I grado. La diagnosi si basa essenzialmente sul quadro angiocardiografico. La ventricolografia sinistra dimostra l'assenza di difetto del setto interventricolare in presenza di anomalie comuni alla forma completa sotto descritta.

La forma completa merita più ampia trattazione a causa della sua maggior gravità clinica e difficoltà di trattamento chirurgico.

Fisiopatologia

Le alterazioni emodinamiche comprendono: 1) passaggio di sangue attraverso le comunicazioni interatriale e interventricolare; 2) rigurgito nelle camere atriali attraverso la valvola atrioventricolare comune insufficiente; 3) frequente ipertensione polmonare e aumento delle resistenze vascolari polmonari.

Lo *shunt* è sinistro-destro, data la maggiore *compliance* o distensibilità delle cavità destre. La pervietà interventricolare è di solito ampia e produce l'equilibrazione delle pressioni nei due ventricoli. Le resistenze vascolari polmonari sono aumentate, ma restano inferiori alle sistemiche, per cui il flusso polmonare è superiore a quello sistemico. A livello ventricolare si ha anche un certo grado di *shunt* destro-sinistro, che provoca una lieve desaturazione del sangue arterioso sistemico. Attraverso la valvola atrioventricolare comune insufficiente si ha rigurgito in entrambe le cavità atriali. Poiché l'atrio destro è più distensibile, esso riceve la maggior parte del sangue rigurgitato sia direttamente che attraverso l'atrio sinistro. Si può concludere che esiste un sovraccarico di volume a carico delle quattro cavità cardiache, che è maggiore in quelle destre. Il ventricolo destro è sottoposto anche a sovraccarico pressorio. La presenza di stenosi polmonare può essere, a seconda del suo grado, un fatto positivo o dannoso. Se è severa, riduce notevolmente il flusso polmonare e porta a *shunt* destro-sinistro con marcata desaturazione del sangue arterioso sistemico. Se è moderata, rappresenta un freno all'iperafflusso polmonare e riduce quindi il sovraccarico di volume del c.

Fig. 74. Canale atrioventricolare completo. Notevole cardiomegalia, aumento della vascolarità polmonare.

Digitized by Google

Fig. 75. Canale atrioventricolare completo. La ventricolografia sinistra in proiezione anteroposteriore mostra *a sinistra* la deformazione « a collo d'oca » del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e *a destra* la frastagliatura del profilo destro del ventricolo sinistro.

Quadro clinico

I sintomi più comuni sono rappresentati da dispnea, ritardo dello sviluppo, frequenti infezioni respiratorie. Non si nota abitualmente cianosi; essa può comparire durante il pianto, in presenza di insufficienza cardiaca o di fatti broncopneumonici. Nel 30-40% dei casi sono presenti le caratteristiche mongoloidi.

L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è accentuato, ma può essere anche diminuito d'intensità in presenza di blocco atrioventricolare di I grado. Il II tono è sdoppiato con accentuazione della componente polmonare. Un III tono è presente alla punta. Il reperto ascoltatorio tipico è un soffio olosistolico, ad alta frequenza, d'intensità da 2/6 a 4/6, che si ascolta meglio tra la punta e il focolaio di Erb, ben trasmesso all'ascella sinistra; è dovuto al rigurgito atrioventricolare più che alla pervietà interventricolare. Può essere presente un rumore mesodiastolico da aumentato flusso attraverso la valvola atrioventricolare comune.

Se è presente stenosi polmonare, la componente polmonare del II tono è diminuita d'intensità e si ascolta in sede basale sinistra il tipico soffio da eiezione. L'aumento del volume cardiaco è meno cospicuo ed è presente una moderata cianosi.

Se le resistenze vascolari polmonari sono marcatamente aumentate, il quadro è di tipo Eisenmenger.

All'esame radiologico si ha aumento del volume cardiaco soprattutto a carico dell'atrio destro e del ventricolo destro, dilatazione dell'arteria polmonare con aumento della vascolarità polmonare, ingrandimento di vario grado delle cavità sinistre (fig. 74). In presenza di stenosi polmonare si hanno gli stessi reperti radiologici, ad eccezione di una diminuzione della vascolarità polmonare e di un aumento più modesto del volume cardiaco. Il quadro radiologico nei casi con resistenze polmonari severamente aumentate è quello del complesso di Eisenmenger.

L'ECG mostra tipicamente deviazione assiale sinistra, ipertrofia atriale destra, ipertrofia biventricolare (complessi di tipo rsR' e rR' nelle precordiali destre e del tipo qRS nelle precordiali sinistre); relativamente frequente è un blocco atrioventricolare di I grado. In presenza di stenosi polmonare, l'ipertrofia ventricolare destra è più accentuata e diventa severa nei casi tipo sindrome di Eisenmenger. La deviazione assiale sinistra è tipica nei difetti dei cuscinetti endocardici e si ritiene attualmente che sia dovuta ad una anomalia congenita del ramo anteriore della branca sinistra del fascio di His.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

I più importanti reperti del cateterismo cardiaco sono: 1) la posizione bassa del catetere quando passa dall'atrio destro in atrio sinistro e da questo in ventricolo sinistro; 2) quando il catetere è sfilato lentamente dal ventricolo sinistro, si ha un passaggio diretto dalla curva pressoria ventricolare sinistra a quella ventricolare destra senza una curva atriale intermedia; 3) salto ossimetrico a livello atriale e ventricolare; 4) ipertensione ventricolare destra e polmonare; quest'ultima non sarà presente nei casi con stenosi polmonare.

La ventricolografia sinistra in proiezione anteroposteriore e laterale è indispensabile. In proiezione anteroposteriore sono caratteristici: *a*) l'elongazione e restringimento del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (cosiddetta deformazione « a collo d'oca »); *b*) un incavo nella regione basale del setto; *c*) una frastagliatura del profilo destro del ventricolo sinistro.

Questi aspetti sono dovuti all'incompletezza della parte superiore del setto interventricolare ed inferiore del setto interatriale ed all'anomalia di forma e inserzione della valvola mitralica (fig. 75).

In proiezione laterale si evidenzia il difetto del setto interventricolare.

Un'atriografia sinistra serve a delineare meglio la bassa pervietà interatriale.

Storia naturale

I bambini con canale atrioventricolare comune muoiono abitualmente nei primi 2 anni di vita per insufficienza cardiaca. Quelli che sopravvivono vanno incontro a progressive lesioni ostruttive delle arteriole polmonari e non superano di solito la I^a^ decade. Oltre il 90% dei casi muore entro i primi 6 anni. In presenza di stenosi polmonare non severa la prognosi è migliore.

Trattamento

Il trattamento medico è rivolto al controllo dell'insufficienza cardiaca con digitale e diuretici e delle infezioni respiratorie con antibiotici. Se non si riesce a dominare l'insufficienza cardiaca nei primi mesi di vita, si può ricorrere al *banding* della polmonare, rimandando quindi l'intervento correttivo di qualche anno. L'intervento di correzione radicale presenta notevoli difficoltà tecniche specie per quanto riguarda la riparazione delle valvole che può richiedere la sostituzione. Il rischio operatorio è elevato, e vi è una discreta incidenza di blocco atrioventricolare completo postoperatorio.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 818).

Sbocco anomalo totale delle vene polmonari

Lo sbocco anomalo totale delle vene polmonari (ca. 2-3% di tutte le cardiopatie congenite) è una anomalia congenita caratterizzata dalla mancanza di comunicazione tra vene polmonari ed atrio sinistro. Si distinguono diversi tipi a

Digitized by Google

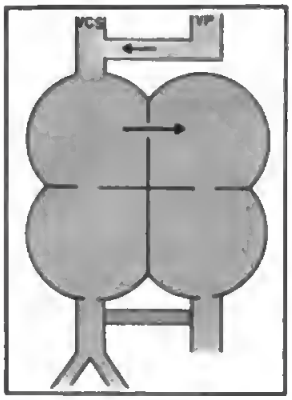


Fig. 76. Disegno schematico di sbocco delle vene polmonari anomalo totale.

seconda dei collettori sistemici disponibili per il drenaggio venoso polmonare: 1) sopracardiaco, il ritorno venoso avviene mediante un tronco comune che sbocca attraverso le vene verticale e anonima nella vena cava superiore destra; 2) cardiaco, lo sbocco avviene nel seno coronarico o direttamente in atrio destro; 3) infracardiaco, il tronco collettore sbocca nella cava inferiore o nella vena porta; 4) misto, una combinazione di due o più dei tipi precedenti.

Fisiopatologia

L'atrio destro riceve tutto il ritorno venoso al c.: il sangue venoso sistemico più il sangue venoso polmonare. Il sangue passa in atrio sinistro attraverso un forame ovale pervio n una vera pervietà interatriale. Quando la comunicazione tra i due atri è piccola, il volume di sangue che passa a sinistra è anch'esso piccolo e ciò spiega l'ipoplasia delle cavità sinistre in una tale situazione. Quando la comunicazione è ampia, non vi e alcuna resistenza al passaggio di sangue da destra a sinistra e la portata cardiaca sistemica è nei limiti della norma. In tale situazione il rapporto tra flusso polmonare e flusso sistemico

Fig. 77. Sbocco anomalo totale delle vene polmonari di tipo sopracardiaco. Immagine « a pupazzo di neve », aumento della vascolarità polmonare.

dipende dal rapporto tra le corrispondenti resistenze vascolari. La presenza di ostruzione al ritorno venoso polmonare, che è pressoché costante nel tipo infracardiaco, è un fattore che limita il flusso polmonare. Si ha sovraccarico diastolico dell'atrio destro e del ventricolo destro. Naturalmente è presente desaturazione del sangue arterioso sistemico, ma poiché il flusso polmonare è superiore al sistemico, essa è modesta. La pressione in ventricolo destro e in arteria polmonare tende ad essere moderatamente elevata. Quando le resistenze polmonari sono marcatamente elevate o esiste ostruzione al ritorno venoso polmonare, si ha ipertensione polmonare notevole: non esiste più sovraccarico diastolico del ventricolo destro, che invece è sottoposto a sovraccarico pressorio.

Quadro clinico

Il quadro clinico è nella maggioranza dei casi caratterizzato da difficoltà respiratoria, ritardo dello sviluppo, insufficienza cardiaca. La cianosi è spesso assente o di minimo grado. L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è accentuato. Il II tono presenta una componente polmonare accentuata e uno sdoppiamento fisso o poco variabile. È comune un III tono alla punta. In sede basale sinistra si ascolta un soffio mesosistolico, di intensità 2/6-3/6, di media frequenza, dovuto all'aumentato flusso attraverso l'orificio polmonare. Sul focolaio di Erb o nell'area xifoidea può essere presente un soffio mesodiastolico da aumentato flusso attraverso la tricuspide.

Nei casi che vanno incontro ad aumento marcato delle resistenze polmonari, il quadro è di tipo Eisenmenger. Nei casi con ostruzione del ritorno venoso polmonare (abitualmente del tipo infracardiaco) la sintomatologia è molto grave e insorge poco dopo la nascita. Essa è caratterizzata da cianosi, dispnea, insufficienza cardiaca, che nello stato preterminale porta a grossa epatomegalia ed edemi della faccia e delle estremità. In contrasto con tale gravità, il c. non è ingrandito e il reperto ascoltatorio è insignificante.

All'esame radiologico, nei casi con iperafflusso polmonare, si ha ingrandimento delle cavità cardiache destre e aumento della vascolarità polmonare. È caratteristico, nel tipo sopracardiaco, l'aspetto « a pupazzo di neve », dovuto all'anello vascolare che convoglia il sangue venoso polmonare, formato dalla vena verticale, vena anonima e vena cava superiore destra (fig. 77). Nel tipo infracardiaco il c. è nei limiti della norma, e vi sono segni di congestione diffusa polmonare.

L'ECG dimostra deviazione assiale destra, ipertrofia atriale destra, ipertrofia ventricolare destra più o meno marcata, spesso blocco incompleto della branca destra.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

I più importanti reperti del cateterismo cardiaco sono: 1) la dimostrazione di una marcata elevazione del contenuto di O_2 al punto di sbocco del-o dei tronchi venosi polmonari; 2) la quasi uniforme saturazione di O_2 nelle varie camere cardiache e nelle arterie sistemiche.

Vi è abitualmente moderata ipertensione polmonare, che invece è severa nei casi con marcato aumento delle resistenze polmonari o con ostruzione del ritorno venoso polmonare.

La dimostrazione cardioangiografica dell'anomalia si ottiene con una iniezione di contrasto in arteria polmonare (figg. 78 e 79). Una migliore visualizzazione del tronco venoso anomalo si può ottenere iniettando direttamente in esso il mezzo di contrasto (fig. 80). Nei casi con ipertensione polmonare e sospetta ostruzione dei collettori venosi polmonari occorre cercare di individuare mediante visualizzazione contrastografica la sede ed il numero delle ostruzioni, ai fini della terapia chirurgica.

Storia naturale

Nell'85% dei casi la morte avviene nei primi 6 mesi di vita per insufficienza cardiaca, e nelle prime settimane nei malati

Digitized by Google

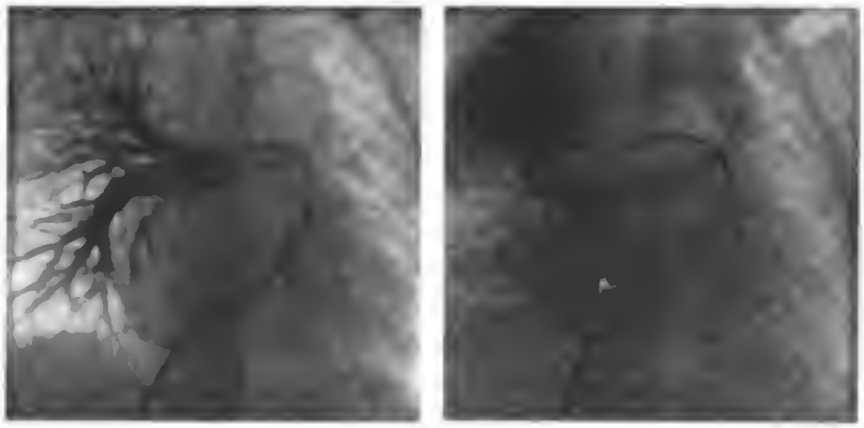


Fig. 78. Sbocco anomalo totale delle vene polmonari di tipo sopracardiaco. Iniezione di mezzo di contrasto in arteria polmonare destra. *A sinistra*: visualizzazione dei rami arteriosi polmonari destri. *A destra*: in fase di ritorno venoso polmonare si visualizza il tronco venoso polmonare comune drenante in vena verticale. Evidente il ristagno di contrasto nel lobo superiore destro, dovuto ad ostacolato deflusso venoso polmonare.

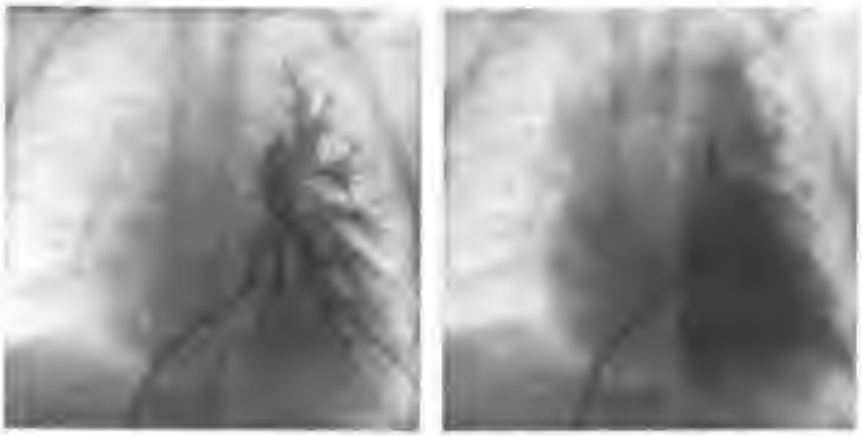


Fig. 79. Stesso caso della fig. 78. Iniezione di mezzo di contrasto in arteria polmonare sinistra. *A sinistra*: visualizzazione dei rami arteriosi polmonari sinistri. *A destra*: in fase di ritorno venoso polmonare, si visualizza l'anello venoso drenante in vena cava superiore. Il mezzo di contrasto ristagna in tutto il polmone sinistro per ostacolato deflusso venoso polmonare.

con ipertensione polmonare. Le osservazioni in età adulta sono rare e si riferiscono quasi tutte a forme con pressione polmonare non elevata.

Trattamento

Il trattamento chirurgico consiste, nei tipi sopracardiaco ed infracardiaco, nel creare un'anastomosi tra il tronco venoso polmonare comune e l'atrio sinistro, nella chiusura della pervietà interatriale ed infine nell'esclusione mediante legatura delle precedenti vie di connessione anomala. Quando lo sbocco avviene in atrio destro, direttamente o attraverso il seno coronarico, l'intervento consiste nello spostare il setto interatriale in modo che il ritorno venoso polmonare giunga in atrio sinistro.

Prima dei 6 mesi di vita, se la comunicazione interatriale è piccola, può essere utile, come intervento palliativo, una settostomia per mezzo di un catetere a palloncino (Rashkind).

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 864).

Sbocco anomalo parziale delle vene polmonari

In questa forma, una o due vene polmonari, provenienti nella maggior parte dei casi dal polmone destro, si inseriscono nella sezione venosa, e precisamente, in ordine di frequenza, nell'atrio destro, nella vena cava superiore, nel seno coronarico, nella vena cava inferiore. Quasi sempre si associa una pervietà interatriale e, inversamente, ca. il 15% delle pervietà interatriali presenta anche una anomalia del ritorno venoso. Molto spesso manca qualsiasi sintomo o segno clinico. Quando invece sono presenti sintomatologia, segni clinici, elettrocardiografici e radiologici, essi sono simili a quelli delle pervietà interatriali isolate. Il cateterismo cardiaco può svelare l'anomalia con il passaggio del catetere dall'atrio destro o dalle vene cave direttamente nei campi polmonari. In questo caso l'associazione o meno di una pervietà interatriale può essere accertata per mezzo delle curve di coloranti. Spesso viene posta diagnosi di pervietà interatriale e lo sbocco anomalo costituisce un reperto operatorio occasionale la cui correzione non aggiunge di solito particolari difficoltà all'intervento.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 812).

Stenosi polmonare isolata

La stenosi polmonare isolata (7,5-8,5% di tutte le cardiopatie congenite) è una anomalia cardiaca caratterizzata

Fig. 80. Sbocco anomalo totale delle vene polmonari di tipo sopracardiaco. L'iniezione di mezzo di contrasto nella vena verticale delinea chiaramente il tronco venoso anomalo drenante in vena cava superiore destra.

Digitized by Google

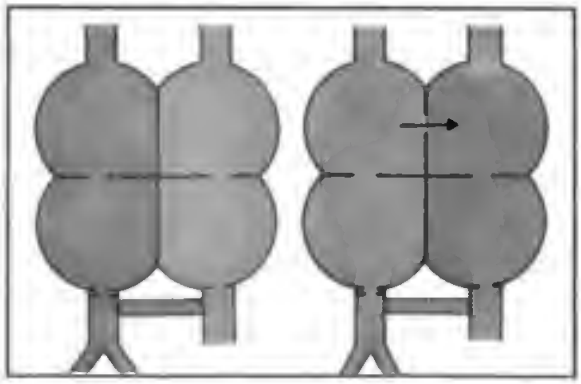


Fig. 81. *A sinistra*: disegno schematico di stenosi polmonare. *A destra*: stenosi polmonare più pervietà interatriale.

da lesioni dell'apparato valvolare e/o delle zone adiacenti, che producono un'ostruzione all'eiezione ventricolare destra. Nella maggior parte dei casi è valvolare: la valvola è trasformata in un diaframma conico con un orificio centrale più o meno piccolo (fig. 82). In un numero minore di casi è infundibulare con ostruzione localizzata o diffusa. Raramente è sopravalvolare, interessa cioè il primo tratto del tronco polmonare.

Nella stenosi valvolare, l'ipertrofia della *crista supraventricularis* produce una stenosi infundibulare secondaria.

Fisiopatologia

L'alterazione emodinamica consiste in un sovraccarico pressorio del ventricolo destro e conseguentemente dell'atrio destro. Il grado della stenosi è indicato dal gradiente pressorio tra ventricolo destro e arteria polmonare distalmente all'ostruzione. La pressione in arteria polmonare può essere nei limiti della norma o diminuita ma comunque sempre significativamente superiore alla pressione atriale sinistra: infatti questa è una condizione indispensabile perché si possa avere un flusso di sangue attraverso i polmoni. Quindi, considerando che la pressione polmonare può variare entro limiti modesti, l'entità della stenosi polmonare è bene espressa anche soltanto dal livello della pressione sistolica ventricolare destra. Se questa è inferiore al 50% della pressione sistemica la stenosi è lieve; dal 50 al 75% è considerata moderata; oltre il 75% è severa; se supera la pressione sistemica è ritenuta estremamente severa. L'area valvolare effettiva può essere calcolata in base al gradiente pressorio transvalvolare ed alla portata cardiaca (v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA). L'entità della stenosi può quindi essere valutata come lieve per area superiore ad 1 cm^2, modica per area compresa fra 0,5 ed 1 cm^2, severa per area inferiore a 0,5 cm^2. La curva pressoria ventricolare destra si presenta tipicamente alta e appuntita, senza il *plateau* sistolico che si osserva nelle curve normali o in quelle che si hanno nella tetralogia di Fallot o nel complesso di Eisenmenger. L'ipertrofia del ventricolo destro, conseguenza del sovraccarico pressorio, porta ad una riduzione della sua *compliance* o distensibilità, il che significa che aumenta la resistenza allo svuotamento dell'atrio destro, per cui la pressione in questa cavità tende ad aumentare soprattutto durante la contrazione atriale (alta onda *a*).

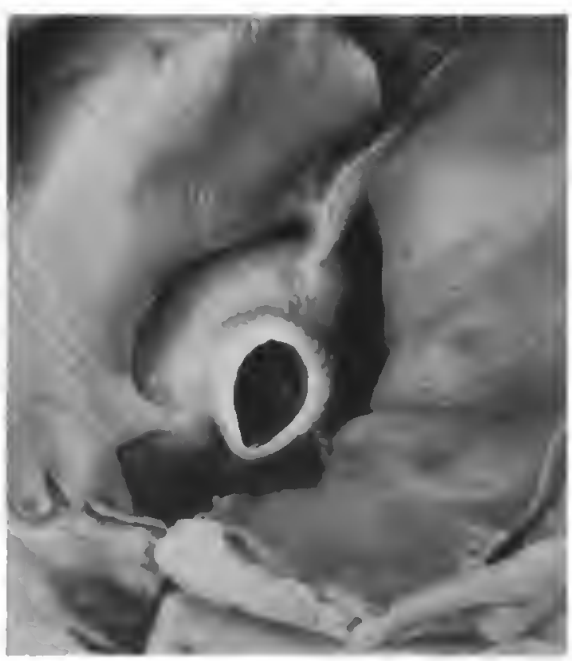


Fig. 82. Stenosi valvolare polmonare con tipico aspetto « a muso di tinca ».

Quadro clinico

I pazienti con stenosi polmonare lieve sono asintomatici. Quelli con stenosi moderata sono anch'essi asintomatici, però in età adulta o, nel caso di donne, durante la gravidanza, possono presentare dispnea da sforzo e facile affaticabilità. I bambini con stenosi polmonare severa non hanno disturbi a riposo, ma la dispnea compare al minimo sforzo. Una stenosi estrema può essere causa di scompenso precoce. La cianosi, quando è presente, è dovuta a *shunt* destro-sinistro a livello atriale attraverso un forame ovale pervio o una vera pervietà interatriale (trilogia di Fallot). Perchè si verifichi un tale *shunt*, è necessario che la *compliance* del ventricolo destro sia più bassa di quella del ventricolo sinistro: dal punto di vista pressorio questo significa che la pressione atriale destra è più alta di quella atriale sinistra, a meno che la comunicazione interatriale non sia ampia, perchè in tal caso si ha equilibrazione delle pressioni.

L'aia cardiaca è nei limiti della norma o leggermente ingrandita; aumenta notevolmente in presenza di insufficienza cardiaca. Il I tono è normale ed è seguito da un tono da eiezione polmonare, che aumenta d'intensità con l'espirazione. Il II tono presenta un ampio sdoppiamento; la componente polmonare è di normale intensità o anche accentuata nella stenosi lieve, diminuita nella stenosi moderata fino a diventare non udibile nelle stenosi più severe. È comune un IV tono nelle stenosi severe ed estreme. Il reperto ascoltatorio caratteristico è dato da un soffio sistolico da eiezione, di intensità 3/6-5/6, di media frequenza, rude, con picco di intensità in meso- o telesistole, che si ascolta meglio sul 2° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra. Nelle stenosi lievi il soffio è di breve durata e termina prima della componente aortica del II tono. Più severa è la stenosi, più prolungato è il soffio, che può arrivare a coprire la componente aortica del II tono. Al soffio corrisponde il reperto palpatorio di un fremito. È da dire che nei neonati con stenosi polmonare severa e insufficienza cardiaca, il soffio è di debole intensità e non accompagnato da fremito; rispetto ad un soffio innocente è a più alta frequenza ed inoltre non è udibile la componente polmonare del II tono. Nella stenosi infundibulare manca abitualmente il tono da eiezione polmonare e sembra che il tipico soffio abbia una localizzazione più bassa (3°-4° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra).

Digitized by Google

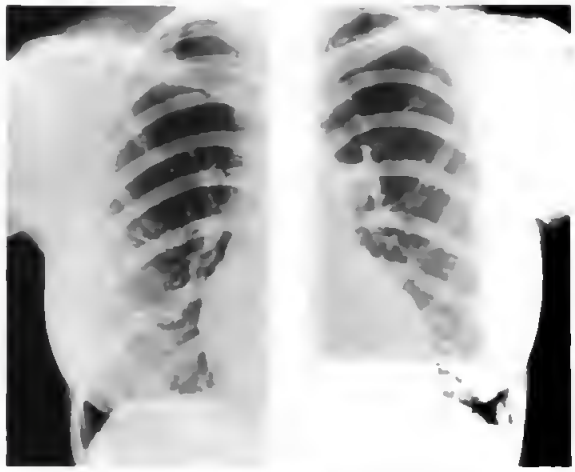


Fig. 83. Stenosi valvolare polmonare. Ingrandimento ventricolare ed atriale destro, evidente dilatazione postenotica dell'arteria polmonare.

L'esame radiologico mostra: 1) un c. di volume normale o leggermente ingrandito; 2) prominenza del segmento polmonare, dovuta a dilatazione postenotica del tronco polmonare; 3) vascolarità polmonare normale o diminuita (fig. 83).

L'ECG, che è normale in 1/3 dei casi con stenosi lieve e nel 20% dei casi con stenosi moderata, mostra abitualmente deviazione assiale destra, ipertrofia ventricolare, ed eventualmente atriale, destra, di entità proporzionale alla gravità della stenosi.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Il cateterismo cardiaco è diagnostico, in quanto dimostra un significativo gradiente pressorio tra ventricolo destro e arteria polmonare. In alcuni casi di stenosi infundibulare, sfilando lentamente il catetere dalla polmonare nel tratto di efflusso del ventricolo destro, si può ottenere un tipico tracciato, composto da una curva pressoria polmonare, seguita da una curva ventricolare destra con la stessa pressione sistolica dell'arteria polmonare ed infine da una curva ventricolare destra ad alta pressione sistolica (zona di influsso del ventricolo). In presenza di *shunt* destro-sinistro a livello atriale, si ha desaturazione del sangue arterioso sistemico.

La ventricolografia destra in proiezione frontale e laterale, dimostra la sede della stenosi, le caratteristiche anatomiche della valvola e dell'infundibulo, l'eventuale dilatazione postenotica del tronco polmonare. La valvola, nelle stenosi valvolari, si presenta ispessita, con configurazione a cupola ed orificio centrale o eccentrico (fig. 84). Nelle stenosi infundibulari, il restringimento è localizzato all'*ostium infundibuli* o, più raramente, diffuso. Nelle stenosi valvolari severe è comune un'ostruzione infundibulare secondaria da ipertrofia della *crista supraventricularis*, che però scompare in diastole. Nelle forme cianotiche è utile eseguire un'iniezione di contrasto in atrio destro per definire il tipo della comunicazione interatriale (forame ovale o pervietà interatriale).

Storia naturale

Le stenosi lievi sono benigne e non richiedono alcun trattamento. È opinione comune che i bambini che ne sono affetti non vanno incontro ad una progressione della malattia. Quando sono presenti sintomi allora la stenosi è severa e perciò l'intervento chirurgico è indicato al più presto. Se compare insufficienza cardiaca, il trattamento medico può portare soltanto un temporaneo beneficio e la prognosi è infausta a meno che non si intervenga chirurgicamente.

Trattamento

Il trattamento chirurgico consiste nella valvulotomia e/o infundibulectomia, che attualmente si preferisce eseguire in circolazione extracorporea, anziché a cuore chiuso secondo il metodo di Brock, usato in passato.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 853).

Tetralogia di Fallot

La tetralogia di Fallot (6-10% di tutte le cardiopatie congenite), secondo la descrizione originale, comprende: 1) stenosi o atresia polmonare; 2) pervietà interventricolare; 3) destroposizione dell'aorta; 4) ipertrofia ventricolare destra.

Tipicamente la stenosi è infundibulare e diffusa; può essere però localizzata all'*ostium infundibuli*, in una qualsiasi parte lungo l'infundibulo od all'orificio polmonare. Il tronco polmonare ed i suoi rami sono piccoli, con l'eccezione di quei casi occasionali con stenosi polmonare valvolare in cui è presente dilatazione postenotica. La pervietà interventricolare è ampia e posta sotto l'aorta, che nasce così a cavallo del setto. La *crista supraventricularis*, la cui banda parietale è accorciata e spostata in avanti, è notevolmente ipertrofica, come del resto tutta la parete libera del ventricolo destro. L'atrio e il ventricolo sinistri possono essere normali o ridotti di volume.

Il tipo classico di tetralogia di Fallot può essere spiegato da una singola anomalia embriogenetica, vale a dire lo spostamento a destra del setto tronco-conale: come conseguenza si ha il restringimento dell'infundibulo del ventricolo destro, la persistenza del forame interventricolare per la mancata fusione del setto tronco-conale con i cuscinetti endocardici e la destroposizione dell'aorta (fig. 86).

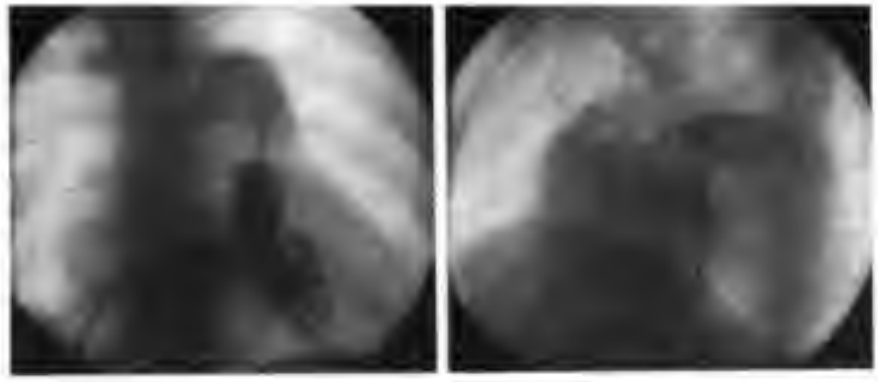


Fig. 84. Stenosi valvolare polmonare. *A sinistra*: ventricolografia destra in proiezione anteroposteriore: è evidente il sottile getto di mezzo di contrasto attraverso la valvola polmonare stenosata. *A destra*: l'atriografia destra in proiezione obliqua anteriore sinistra mostra passaggio di mezzo di contrasto dall'atrio destro posteriormente nell'atrio sinistro attraverso un forame ovale pervio dilatato.

Digitized by Google

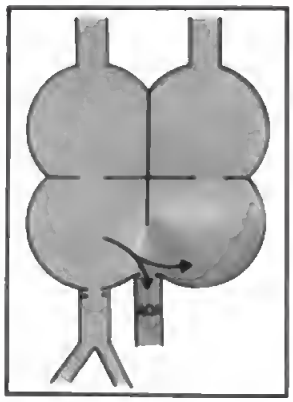


Fig. 85. Disegno schematico di tetralogia di Fallot.

Fisiopatologia

L'alterazione emodinamica nella tetralogia di Fallot dipende dalla stenosi polmonare e dalla pervietà interventricolare. Siccome quest'ultima è ampia, tutto è in rapporto all'entità della stenosi polmonare; cioè la quantità e la direzione dello *shunt* sono determinate dal rapporto tra le resistenze opposte al flusso dall'ostruzione polmonare e le resistenze sistemiche. Se la stenosi polmonare è lieve o moderata, si ha uno *shunt* sinistro-destro (fase precianotica della tetralogia di Fallot); se invece è severa, lo *shunt* è destro-sinistro, in quanto è più facile per il ventricolo destro pompare sangue in aorta, direttamente o attraverso la pervietà interventricolare, che in arteria polmonare. Dalla fase precianotica, che si ha abitualmente nei bambini piccoli, si passa gradualmente alla fase cianotica: tale progressione dipende da un aumento della stenosi polmonare con l'età. È chiaro che nei casi con stenosi polmonare severa o atresia della polmonare la cianosi è presente dalla nascita. D'altro canto vi sono casi eccezionali di adulti che permangono nella fase acianotica. La destroposizione dell'aorta non è attualmente ritenuta un fattore importante nella fisiopatologia della tetralogia di Fallot.

Fig. 86. Tetralogia di Fallot. C. aperto dal versante del ventricolo destro. Si vede come l'aorta destroposta nasca a cavaliere del setto interventricolare, pervio nella *pars membranacea*. (*Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma*).

Nella tetralogia estrema, in cui la stenosi polmonare è serrata o è presente atresia polmonare (*pseudotruncus arteriosus*), il ventricolo destro pompa la maggior parte o tutta la sua gettata in aorta e un certo flusso polmonare è assicurato attraverso un dotto arterioso pervio od arterie bronchiali dilatate.

Quadro clinico

Nella fase precianotica, in cui è presente uno *shunt* sinistro-destro e quindi un sovraccarico diastolico delle cavità cardiache sinistre, la sintomatologia è quella di una pervietà interventricolare. Il II tono è ampiamente sdoppiato, con normali variazioni respiratorie. A livello del 3°-4° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra si ascolta un soffio olosistolico, con intensità 3/6-4/6, rude, con accentuazione mesosistolica.

Abitualmente, tra il 4° e il 6° mese incomincia la fase cianotica; nel 15-20% dei casi può comparire dopo il 2° o il 3° anno. All'inizio la cianosi si manifesta soltanto durante il pianto o lo sforzo, ma nel termine di pochi mesi diventa evidente a riposo e provoca policitemia e deformazione « a bacchetta di tamburo » delle dita delle mani e dei piedi. Tipiche sono le crisi asfittiche, caratterizzate da improvvisa agitazione, pianto, dispnea, accentuazione della cianosi, scomparsa o riduzione di intensità e durata del soffio. Gli attacchi sono seguiti da uno stato di prostrazione o addirittura perdita di coscienza. Alla base di questi attacchi si ritiene vi sia un improvviso e più o meno transitorio aumento dell'ostruzione polmonare, dovuto a contrazione della *crista supraventricularis*. Questi bambini si stancano presto e con lo sforzo diventano dispnoici e più cianotici; trovano sollievo assumendo la posizione accoccolata, che sembra favorire un maggior ritorno venoso al c. e un maggior flusso polmonare (fig. 53, a col. 1726).

Una bozza precordiale si nota nei bambini più grandi. L'aia cardiaca non è ingrandita. Il I tono è normale. Il II tono è caratteristicamente singolo e accentuato: singolo perchè è dovuto soltanto alla chiusura della valvola aortica essendo la componente polmonare non udibile a causa della stenosi polmonare; accentuato perché l'aorta è dilatata e spostata in posizione più vicina alla parete toracica. Un soffio mesosistolico, di intensità 3/6-5/6, più o meno rude, con configurazione « a diamante », è presente a livello del 3°-4° o del 3°-2° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra, al quale corrisponde un fremito. Più severa è la stenosi, più breve e meno intenso è il soffio. Nei casi di tetralogia estrema, il soffio può addirittura mancare od è di debole intensità ed occupa soltanto la prima parte della sistole. Dal momento che in questi casi il flusso polmonare è assicurato da un dotto arterioso pervio o da arterie bronchiali dilatate, si può ascoltare il soffio continuo tipico del dotto arterioso o un soffio vascolare anch'esso continuo; più dolce, ampiamente diffuso ad uno o ad entrambi gli emitoraci nel secondo caso.

L'esame radiologico, nella fase precianotica, dimostra, un aumento del volume cardiaco e della vascolarità polmonare. Nella fase cianotica il c. non appare ingrandito; in proiezione anteroposteriore, l'apice cardiaco è arrotondato e sollevato e una concavità si nota nella parte superiore del margine sinistro del c., dovuta al restringimento del-

Digitized by Google

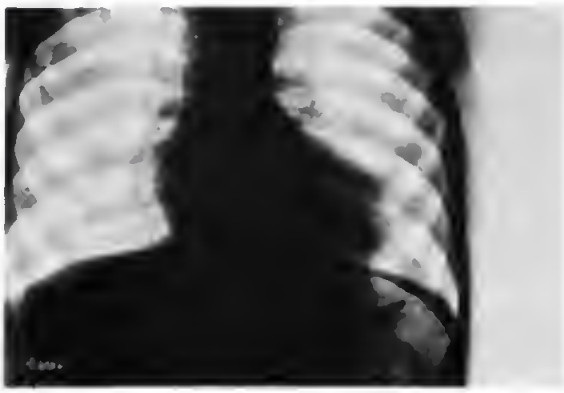


Fig. 87. Tetralogia di Fallot; aspetto radiologico tipico.

l'infundibulo e all'ipoplasia del tronco polmonare e dei suoi rami principali. Se la stenosi è localizzata all'*ostium infundibuli* con la formazione di un terzo ventricolo, si ha una prominenza al posto della concavità. Se la stenosi è valvolare o immediatamente sottovalvolare, vi può essere dilatazione postenotica del tronco polmonare. La vascolarità polmonare è comunque sempre diminuita (fig. 87).

L'ECG, nella fase precianotica, dimostra ipertrofia biventricolare. Nella fase cianotica si ha deviazione assiale destra con severa ipertrofia ventricolare destra. Nelle precordiali destre (V_4 R e V_1) si hanno complessi di tipo R o Rs e da V_2 in poi complessi di tipo RS. In 1/3 dei casi le precordiali sinistre mostrano complessi di tipo qRS di basso voltaggio. Nella tetralogia estrema le precordiali destre hanno complessi di tipo qR con T negativa, espressione di più severa ipertrofia ventricolare destra. Nei casi con *shunt* destro-sinistro anche a livello atriale attraverso un forame ovale pervio dilatato o una vera pervietà interatriale (pentalogia di Fallot) i reperti elettrocardiografici non sono differenti da quelli della comune tetralogia.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Nella fase precianotica si dimostra un salto ossimetrico a livello ventricolare destro, una pressione in questa cavità che è sovrapponibile a quella sinistra e un gradiente pressorio non severo tra ventricolo destro e arteria polmonare; sfilando il catetere lentamente dall'arteria polmonare nel tratto di influsso del ventricolo destro, si ottiene, quando l'ostruzione è localizzata a livello infundibulare, un tracciato costituito da una curva pressoria polmonare seguita da una curva ventricolare destra con la stessa pressione sistolica della polmonare ed infine da una curva pressoria ventricolare destra ad alta pressione sistolica. Nella fase cianotica si dimostra uno *shunt* destro-sinistro a livello ventricolare ed eventualmente anche a livello atriale. Se si riesce a sondare l'arteria polmonare, la curva pressoria polmonare è anormale con ridotta pressione differenziale.

L'angiocardiografia è indispensabile per completare lo studio. Nella fase precianotica una ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra è utile per dimostrare la pervietà interventricolare e lo *shunt* sinistro-destro, mentre una ventricolografia destra in laterale serve a delineare l'anatomia dell'infundibulo e della valvola polmonare. Nella fase cianotica, la ventricolografia destra in proiezione anteroposteriore e laterale fornisce importanti informazioni riguardanti la natura della stenosi polmonare, le dimensioni del tronco polmonare e dei suoi rami, le dimensioni delle cavità cardiache sinistre (fig. 88). In presenza di uno *shunt* destro-sinistro anche a livello atriale, è bene fare anche un'atriografia destra, che dimostra il passaggio di mezzo di contrasto in atrio sinistro attraverso un forame ovale dilatato o una vera pervietà interatriale.

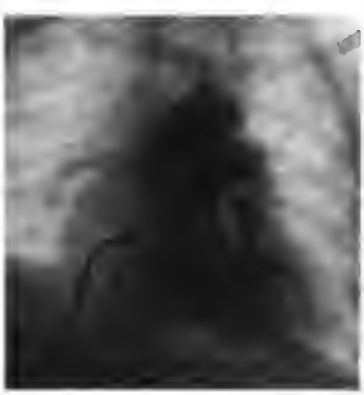


Fig. 88. Tetralogia di Fallot. Ventricolografia destra in proiezione anteroposteriore: opacizzazione simultanea dell'aorta e dell'arteria polmonare. Vi è stenosi polmonare infundibulare e valvolare.

Storia naturale

Nella tetralogia estrema con cianosi severa presente dalla nascita, si ha abitualmente una morte improvvisa nella prima infanzia, come conseguenza di ipossia acuta o trombosi venosa cerebrale.

Nella classica tetralogia la sopravvivenza nella maggioranza dei casi non va oltre la 1ª decade. La morte è di solito dovuta a ipossia o a complicazioni come accidenti cerebrovascolari, broncopolmoniti, ascessi cerebrali o endocardite batterica subacuta. La prognosi migliore si ha nella tetralogia acianotica, in cui una buona sopravvivenza si accompagna a discrete condizioni di vita.

Trattamento

Nel trattamento medico delle crisi asfittiche si usa classicamente la morfina; recentemente i β-bloccanti si sono dimostrati molto utili. Un adeguato trattamento medico deve cercare di prevenire ed eventualmente curare le complicazioni di cui si è fatto cenno.

Il trattamento chirurgico può essere palliativo o correttivo.

Gli interventi palliativi, tendenti ad aumentare il flusso polmonare e quindi la saturazione in O_2 del sangue arterioso sistemico, comprendono: 1) l'operazione di Blalock-Taussig: anastomosi dell'arteria succlavia all'arteria polmonare; 2) l'operazione di Potts: anastomosi tra aorta discendente ed arteria polmonare; 3) l'operazione di Waterston: anastomosi tra aorta ascendente ed arteria polmonare; 4) l'operazione di Glenn: anastomosi tra vena cava superiore ed arteria polmonare destra; non va eseguita se si prevede un futuro intervento radicale; 5) l'operazione di Brock: valvulotomia e/o infundibulotomia polmonare a cuore chiuso.

L'operazione radicale, che si esegue in circolazione extracorporea, consiste nella chiusura della pervietà interventricolare e nella correzione della stenosi polmonare.

L'intervento palliativo precoce è indicato nei casi di tetralogia estrema con note cliniche di gravità. Nei pazienti con sintomatologia di minore entità, si consiglia intervento radicale sui 4-5 anni di età.

Recentemente è stata proposta ed attuata la correzione completa anche al di sotto di 1 anno con l'ausilio dell'ipotermia profonda associata a circolazione extracorporea parziale.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 830).

Tronco arterioso comune

Il tronco arterioso comune (0,4-0,8% di tutte le cardiopatie congenite) è una anomalia congenita caratterizzata dalla presenza di un singolo tronco arterioso che fornisce sangue al circolo coronarico, polmonare e sistemico. Si accompagna a pervietà interventricolare o a completa assenza del setto interventricolare. Il difetto è dovuto alla mancata formazione del setto tronco-conale che divide il tronco arterioso in arteria polmonare ed aorta.

Digitized by Google

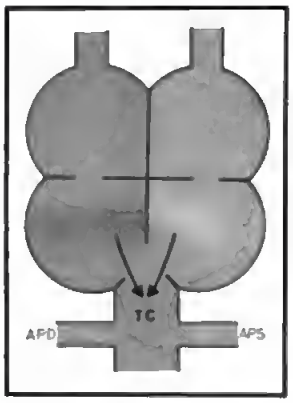


Fig. 89. Disegno schematico di tronco arterioso comune.

Si distinguono 4 tipi di tronco arterioso comune:

Tipo I: è presente un tronco polmonare che origina abitualmente dalla parte posteriore del tronco arterioso subito al di sopra della valvola truncale e che si biforca nelle due arterie polmonari destra e sinistra.

Tipo II: non esiste un tronco polmonare, ma le arterie polmonari destra e sinistra originano da un orificio comune nella parte posteriore del tronco arterioso.

Tipo III: le due arterie polmonari originano separatamente dal tronco arterioso.

Tipo IV: i rami polmonari originano dall'aorta discendente.

Fisiopatologia

Si ha abitualmente iperafflusso polmonare e sovraccarico diastolico delle camere cardiache sinistre. In una situazione del genere la saturazione in O_2 del sangue arterioso sistemico è superiore all'85%. Se il bambino supera il 1° anno di vita, interviene un progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari, che porta alla fine ad un quadro tipo Eisenmenger. In una varietà del IV tipo, il flusso polmonare dipende soltanto dal circolo bronchiale e può essere diminuito; in quest'ultimo caso, il contenuto di O_2 del sangue arterioso sistemico è più basso. Il ventricolo destro è ovviamente sottoposto a sovraccarico pressorio.

Quadro clinico

Nei casi con iperafflusso polmonare, i sintomi sono rappresentati da tachipnea, ripetute infezioni respiratorie, insufficienza cardiaca, ritardo dello sviluppo. La cianosi è di solito assente o minima.

L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è normale o accentuato ed è seguito da un tono da eiezione. Il II tono è accentuato e singolo. È presente un III tono alla punta. Un soffio sistolico, di intensità 2/6-4/6, da eiezione si ascolta nel 3°- 4° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra; è dovuto all'aumentato flusso di sangue attraverso l'orificio truncale. Alla punta si può ascoltare un soffio mesodiastolico da aumentato flusso transmitralico. È talvolta presente un soffio diastolico ad alta frequenza, decrescente, da insufficienza della valvola truncale. Se viene superato il periodo critico, si può avere dopo il 2° anno di vita un miglioramento clinico, dovuto all'aumento delle resistenze polmonari, che limita il flusso polmonare e diminuisce il sovraccarico delle camere cardiache sinistre; il volume cardiaco si riduce, ma la cianosi diventa manifesta. Col passar del tempo si giunge ad un quadro tipo Eisenmenger. Nei casi in cui le arterie polmonari sono piccole, il flusso polmonare non è tanto eccessivo da provocare insufficienza cardiaca, ma non è neppure ridotto e perciò la cianosi è soltanto lieve. In questi pazienti si ascolta un soffio continuo in sede basale destra o sinistra o posteriormente nelle aree interscapolari.

Nella varietà del IV tipo sopra menzionata, la cianosi di solito è intensa, accompagnata da policitemia e deformazione «a bacchetta di tamburo» delle dita. Il soffio continuo sopra descritto può essere, o meno, presente e abitualmente si ascolta meglio posteriormente che anteriormente. La sua presenza indica che le arterie bronchiali sono sufficientemente ampie da permettere un discreto flusso di sangue ai polmoni.

L'esame radiologico mostra, nei casi con iperafflusso polmonare, un c. aumentato di volume, ipervascolarità polmonare accompagnata, ma non sempre, da una con-

Fig. 91. Tronco arterioso comune. Ingrandimento ventricolare ed atriale destro, aumento della vascolarità polmonare.

Fig. 90. *Pseudotruncus*. Aortografia in proiezione anteroposteriore: la circolazione polmonare avviene per mezzo dei rami bronchiali.

cavità nella zona dell'arteria polmonare (fig. 91). Nei casi con diminuito flusso polmonare, il quadro radiologico non è distinguibile da quello della tetralogia di Fallot con atresia polmonare (*pseudotruncus arteriosus* [fig. 90]).

L'ECG non mostra delle specifiche alterazioni. L'asse elettrico è normale o deviato a destra; a seconda dei casi si ha ipertrofia ventricolare destra o biventricolare.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

La pressione in ventricolo destro è uguale a quella in ventricolo sinistro e nelle arterie sistemiche. Si evidenzia un salto ossimetrico tra atrio e ventricolo destri. Il sangue arterioso sistemico è più o meno desaturato di O_2. Ai fini dell'indicazione operatoria è assai utile ottenere valori pressori e ossimetrici nei rami arteriosi polmonari.

La diagnosi si basa sull'angiocardiografia. La ventricolo-

Digitized by Google

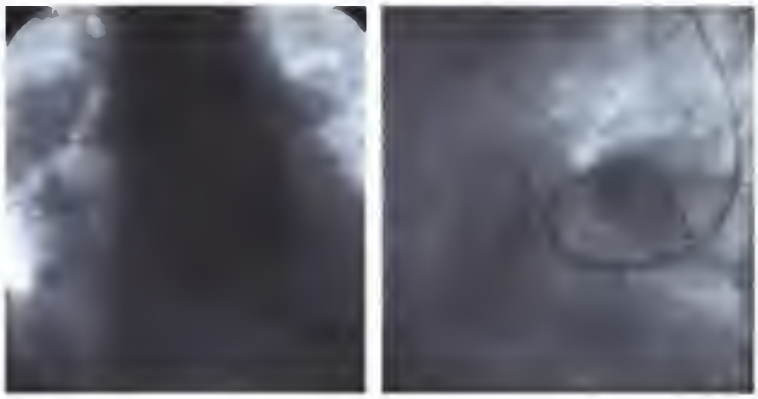


Fig. 92. Tronco arterioso comune IV tipo. *A sinistra*: l'iniezione di mezzo di contrasto nel tronco ne dimostra la cospicua dilatazione, la lieve insufficienza della valvola truncale con rigurgito in ventricolo. Vi è notevole dilatazione e congestione dei vasi polmonari. *A destra*: proiezione laterale sinistra. Il catetere è penetrato dall'aorta discendente in un ramo polmonare evidenziato dal mezzo di contrasto.

grafia destra in proiezione anteroposteriore e laterale dimostra la pervietà interventricolare, l'assenza di un tronco polmonare che origini da uno dei due ventricoli o comunque di un tratto di efflusso polmonare, che invece è riconoscibile nei casi di tetralogia di Fallot con atresia della polmonare (*pseudotruncus arteriosus*), la presenza del tronco comune. Un'iniezione di mezzo di contrasto in quest'ultimo è particolarmente utile nei casi dubbi, e dimostra l'eventuale incontinenza della valvola del tronco (fig. 92).

Storia naturale

Il 75% dei casi muore nei primi mesi di vita per insufficienza cardiaca. Quelli con iperafflusso polmonare che superano il 2° anno di vita evolvono inevitabilmente verso un quadro tipo Eisenmenger. La prognosi è migliore nei casi con flusso polmonare soltanto moderatamente aumentato.

Trattamento

Il primo intervento di correzione radicale ideato da Rastelli ed eseguito per la prima volta nel 1967 alla Mayo Clinic, da McGoon, consiste nella chiusura della pervietà interventricolare e nell'uso di un omotrapianto aortico che dalla parte valvolare è impiantato su un'apertura fatta nella parete ventricolare destra e dall'altra parte è collegato alle arterie polmonari separate dal tronco arterioso. L'intervento è controindicato o impossibile nei casi con vasculopatia polmonare ostruttiva severa o quando non vi siano arterie polmonari sviluppate (varietà del IV tipo).

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 862).

Coartazione aortica

La coartazione aortica rappresenta il 5,5-8% di tutte le cardiopatie congenite. La classica distinzione in coartazione di tipo adulto (costrizione localizzata a livello duttale o postduttale) e coartazione di tipo infantile (restringimento diffuso preduttale) si presta a confusione sul piano clinico ed è stata abbandonata. Edwards ha proposto i termini postduttale e preduttale, che, pur essendo più precisi per l'anatomopatologo e il chirurgo, non considerano la situazione fisiopatologica. Nadas propone una classificazione clinica e fisiologica, che riconosce: 1) coartazione in cui l'intero circolo sistemico è assicurato dalla eiezione ventricolare sinistra (coartazione con ventricolo sinistro sistemico) (fig. 94); 2) coartazione in cui il ventricolo sinistro irrora la parte superiore del corpo e il ventricolo destro la parte inferiore attraverso il dotto di Botallo pervio (coartazione con ventricoli sinistro e destro sistemici).

Coartazione aortica con ventricolo sinistro sistemico

Nella maggior parte dei casi la malformazione si presenta isolata, ma può associarsi ad altre lesioni: dotto di Botallo persistente con *shunt* sinistro-destro, stenosi ed insufficienza valvolare aortica, pervietà interventricolare. Questi difetti associati modificano evidentemente il quadro clinico ed emodinamico.

1. *Fisiopatologia.* – A monte dell'ostruzione, vale a dire nell'aorta ascendente e nei vasi brachiocefalici, la pressione è elevata, mentre è relativamente bassa distalmente alla coartazione. Il flusso ematico al tronco ed arti inferiori avviene direttamente lungo l'aorta nei casi con coartazione modesta o, più spesso, attraverso un circolo collaterale al quale partecipano: 1) i vasi periscapolari, che originano indirettamente dall'arteria succlavia e comunicano con le prime due o tre arterie intercostali aortiche, rami dell'aorta toracica; 2) i rami intercostali e i rami terminali dell'arteria mammaria interna che si anastomizzano con le arterie intercostali aortiche; 3) i rami collaterali dell'arteria intercostale superiore, che origina indirettamente dall'arteria succlavia e che comunica direttamente con l'aorta discendente a valle della coartazione e con la prima arteria intercostale aortica; 4) l'arteria epigastrica superiore comunicante con l'arteria epigastrica inferiore.

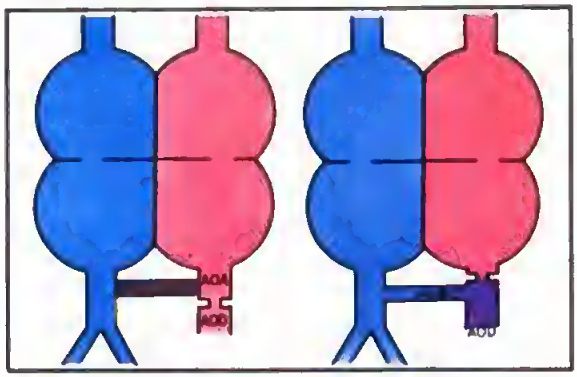


Fig. 93. Disegno schematico di coartazione aortica. *A sinistra*: il circolo sistemico è assicurato dalla eiezione ventricolare sinistra. *A destra*: il ventricolo sinistro irrora la parte superiore del corpo e il ventricolo destro la parte inferiore attraverso il dotto di Botallo pervio.

Vi è evidenza che il circolo collaterale incomincia a svilupparsi durante la vita fetale. L'alterazione fisiopatologica principale conseguente all'ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra è rappresentata da sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro che porta ad ipertrofia ed eventualmente dilatazione con ipertensione atriale sinistra, polmonare, ventricolare destra e, infine, scompenso.

La partecipazione di fattori renali nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa a monte della coartazione è controversa.

Digitized by Google

Fig. 94. Stenosi congenita dell'istmo dell'aorta con obliterazione del dotto di Botallo (tipo dell'adulto). (*Ist. Anat. Pat., Univ. di Roma*).

Dati sperimentali e clinici recenti sembrano dimostrare che, perlomeno nei pazienti giovani, l'influenza renale sia trascurabile.

2. *Quadro clinico.* – Nella maggior parte dei casi il riconoscimento clinico della coartazione si basa sul reperto occasionale di ipertensione arteriosa accompagnata dalla mancanza o riduzione dei polsi femorali in soggetti peraltro asintomatici. Lo sviluppo è normale. Se compaiono sintomi in età giovane, essi consistono abitualmente in una sensazione di freddo ai piedi e occasionali cefalee senza causa apparente. I sintomi sono più comuni nell'età adulta e sono legati all'ipertensione di lunga durata: cefalee, attacchi di vertigini, epistassi ricorrenti. I sintomi legati all'insufficienza ventricolare sinistra, come dispnea da sforzo, facile affaticabilità, ortopnea, etc. appaiono in una fase avanzata della malattia.

La pressione è elevata alle braccia, con indici oscillometrici ampi, e bassa, con indici oscillometrici ridotti, alle gambe. Si evidenzia pulsatilità visibile e/o palpabile lungo il decorso delle arterie intercostali soprattutto negli adulti (fig. 95).

L'aia cardiaca è nei limiti della norma o leggermente ingrandita. La componente aortica del II tono è accentuata. Si ascolta un soffio mesotelesistolico di intensità variabile sul II-III spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra e nella regione interscapolovertebrale sinistra.

Radiologicamente il c. si presenta modicamente ingrandito a carico del ventricolo sinistro, con l'aorta ascendente elongata e dilatata (fig. 96). Nei bambini più grandi e negli adulti si evidenziano i segni di erosione costale, conseguenza della dilatazione delle arterie intercostali (figg. 95 e 96).

L'ECG può essere normale o evidenziare i segni di ipertrofia ventricolare sinistra.

3. *Cateterismo cardiaco e angiocardiografia.* – Il cateterismo cardiaco non è necessario per la diagnosi di coartazione aortica. L'esame emodinamico è invece obbligatorio quando vi siano segni clinici, radiologici ed elettrocardiografici di malformazioni cardiache associate. Si dimostra comunque un gradiente pressorio significativo tra aorta ascendente e aorta discendente; la curva pressoria in quest'ultima si presenta anormale con lenta salita e graduale declino e una ridotta pressione differenziale (fig. 97).

L'aortografia permette una valutazione anatomica precisa della malformazione (figg. 98, 99 e 100).

4. *Storia naturale.* – Nella 1ª decade i pazienti sono abitualmente asintomatici. Raramente una coartazione di questo tipo può causare insufficienza cardiaca anche nelle prime settimane di vita. Ciò è più frequente nei casi con difetti associati (pervietà interventricolare in particolare).

Nella 2ª e 3ª decade la pressione tende ad elevarsi per poi stabilizzarsi; è in questo periodo che si possono avere complicazioni mortali come l'emorragia cerebrale, rottura di aneurismi arteriosi e la rottura dell'aorta.

Nella 4ª e 5ª decade la più comune complicazione e causa di morte è l'insufficienza cardiaca. L'endocardite e l'aortite batterica subacuta sono temibili complicazioni che possono intervenire a qualsiasi età.

Fig. 95. Stenosi istmica dell'aorta. *A sinistra*: vasi collaterali evidenti sul dorso. *A destra*: incisure sul bordo inferiore delle costole.

Digitized by Google

Fig. 96. Coartazione aortica. Ingrandimento ventricolare sinistro, dilatazione dell'aorta ascendente, presenza di incisure costali.

5. *Trattamento.* – Il trattamento è chirurgico. Esso consiste abitualmente nella resezione del tratto stenotico e nella ricostituzione della continuità o direttamente o per mezzo di una protesi vascolare. L'età ideale per l'intervento è tra i 5 e i 10 anni.

Coartazione aortica con ventricoli sinistro e destro sistemici

In questa forma sono più frequenti che nella precedente le associazioni di altre lesioni congenite (vizi aortici e mitralici, pervietà interventricolare, trasposizione dei grossi vasi).

1. *Fisiopatologia.* – La situazione emodinamica è caratterizzata da ipertensione polmonare sistemica con elevate resistenze vascolari polmonari, da resistenza al flusso di sangue attraverso il tratto coartato, da *shunt* di sangue dall'arteria polmonare all'aorta discendente.

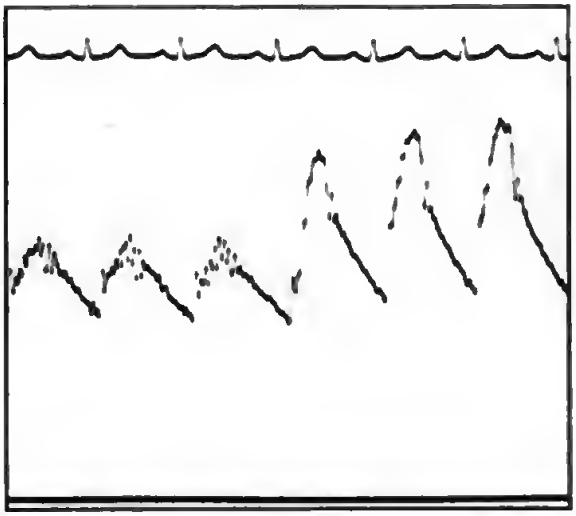


Fig. 97. Coartazione aortica. Polso pressorio a valle (*o sinistro*) e a monte (*a destra*) della coartazione.

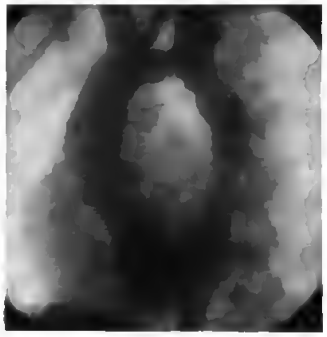


Fig. 98. Coartazione aortica. Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra: è evidente il restringimento al di sotto dell'origine della succlavia che appare dilatata. Vi è passaggio diretto di mezzo di contrasto attraverso la coartazione.

La circolazione rassomiglia quindi a quella fetale, se si esclude un maggior flusso di sangue ai polmoni, dove avviene l'ossigenazione. La gittata sistolica ventricolare destra è superiore a quella sinistra: parte di essa va ai polmoni e quindi alle cavità cardiache sinistre, il resto va in aorta discendente attraverso il dotto arterioso persistente. Le cavità cardiache destre, sottoposte a sovraccarico diastolico e sistolico, sono quindi ingrandite rispetto alle cavità sinistre.

2. *Quadro clinico.* – Nella maggioranza dei casi, alcuni giorni dopo la nascita, insorge insufficienza cardiaca, abitualmente preceduta da un'infezione respiratoria. Il bambino si presenta dispnoico, spesso edematoso, leggermente o moderatamente cianotico. Il diverso contenuto in ossigeno del sangue irrorante i distretti superiori ed inferiori rende conto del fenomeno della cianosi differenziale. Va ricordato tuttavia che il neonato od infante scompensato presenta di solito desaturazione a livello già del sangue venoso polmonare e ciò può mascherare il fenomeno suddetto.

Poiché flusso e pressione all'aorta discendente sono mantenuti da un ventricolo destro a pressione sistemica, manca il segno della scarsa pulsatilità delle arterie femorali.

L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è normale, il II

Digitized by Google

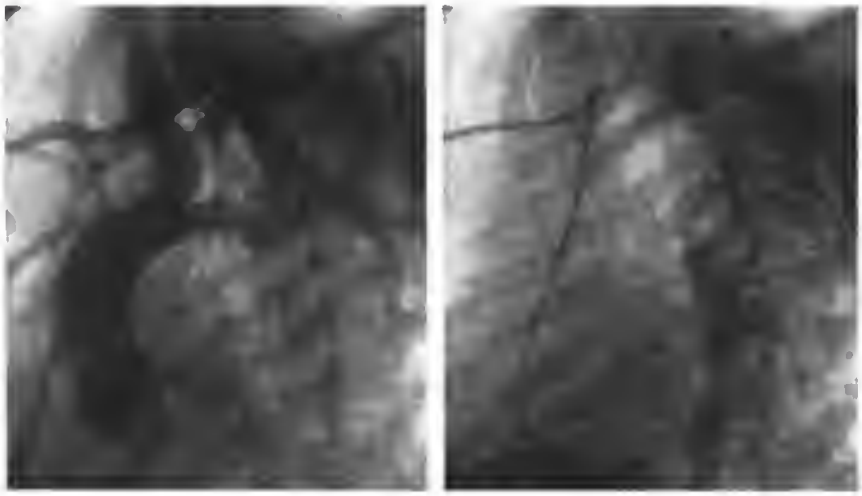


Fig. 99. Coartazione aortica. Aortografia in proiezione obliqua anteriore sinistra. *A sinistra*: l'aorta appare interrotta al di sotto dell'origine della succlavia sinistra. L'aorta ascendente è dilatata e vi è un ricco circolo collaterale. *A destra*: l'aorta discendente si opacizza solo in tempo successivo attraverso il circolo collaterale.

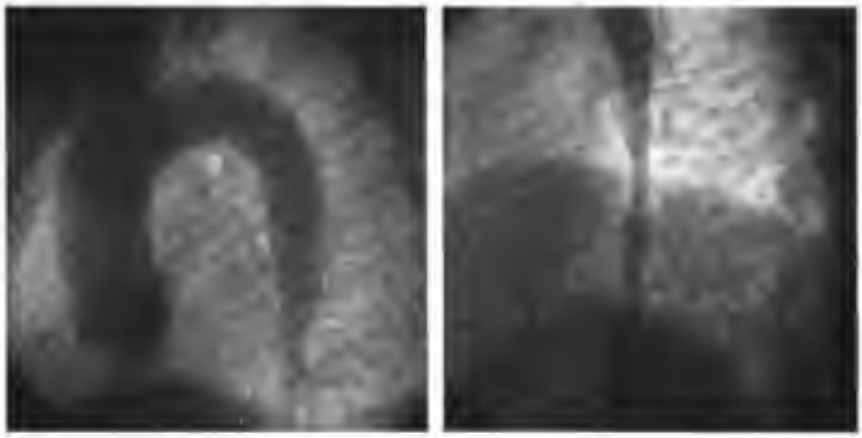


Fig. 100. Coartazione aortica. Aortografia in proiezione obliqua anteriore sinistra. L'aorta discendente si assottiglia progressivamente e presenta restringimenti multipli a livello sopradiaframmatico (*a sinistra*) e sottodiaframmatico (*a destra*).

tono è accentuato, singolo o con sdoppiamento ravvicinato. È presente un III tono. Si ascolta un soffio mesosistolico debole sul focolaio di Erb.

L'esame radiologico mostra un cospicuo ingrandimento del c., dovuto generalmente a dilatazione dell'atrio destro e del ventricolo destro; in presenza di insufficienza cardiaca si ha congestione ilare.

L'ECG rivela ipertrofia atriale e ventricolare destra: in un terzo dei casi vi può essere associata ipertrofia ventricolare sinistra.

3. *Cateterismo cardiaco e angiocardiografia.* – Il cateterismo cardiaco dimostra ipertensione polmonare di tipo sistemico. Spesso il catetere imbocca l'aorta discendente dall'arteria polmonare attraverso il dotto di Botallo. La saturazione di O_2 in arteria femorale è inferiore a quella dell'aorta ascendente e simile a quella in arteria polmonare. In presenza di pervietà interventricolare con *shunt* bidirezionale la differenza ossimetrica tra aorta ascendente e discendente è minima.

La diagnosi si basa sull'angiocardiografia. La ventricolografia destra dimostra la contemporanea opacizzazione dell'arteria polmonare e dell'aorta discendente, la presenza eventuale di una pervietà interventricolare e, in levogramma, il tratto coartato dell'aorta, mentre l'aorta ascendente è di calibro normale o lievemente ridotto. Spesso, per una definizione più precisa dell'anatomia dell'arco aortico, è necessaria un'iniezione di mezzo di contrasto in aorta ascendente o ventricolo sinistro (fig. 101).

4. *Storia naturale.* – Il 90% dei casi muore nel 1° anno di vita per insufficienza cardiaca; la maggior parte nelle prime settimane o mesi di vita. È possibile in alcuni rarissimi casi il passaggio alla coartazione con ventricolo sinistro sistemico: questa evoluzione comporta la riduzione delle resistenze vascolari polmonari e il graduale restringimento, fino alla chiusura, del dotto di Botallo.

5. *Trattamento.* – Il trattamento medico è rivolto al controllo dell'insufficienza cardiaca.

Il trattamento chirurgico consiste nella ricostruzione dell'arco aortico, e nella chiusura del dotto arterioso e dell'eventuale pervietà ioterventricolare. La mortalità operatoria è alta; ciò è dovuto, a parte l'età dei pazienti, alle elevate resistenze vascolari polmonari.

V. anche: AORTA (II, 506); CARDIOCHIRURGIA (III, 830).

Stenosi aortica congenita

La stenosi aortica congenita (ca. 5,5% di tutte le cardiopatie congenite) è una malformazione cardiaca caratterizzata da lesioni dell'apparato valvolare aortico o delle zone adiacenti, che producono un'ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra. La sede della stenosi può essere a livello valvolare, sottovalvolare o sopravalvolare. La stenosi valvolare può essere causata dalla fusione delle tre cuspidi semilunari lungo le commissure più o meno riconoscibili; alle volte sono presenti soltanto due cuspidi oppure l'apparato valvolare è trasformato in un diaframma monocuspide con orificio eccentrico. In ogni caso il tessuto valvolare è più o meno ispessito e rigido e la motilità

Digitized by Google

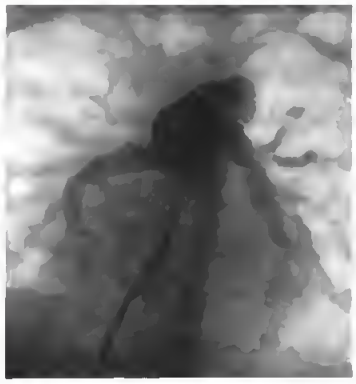


Fig. 101. Coartazione aortica preduttale. L'iniezione di mezzo di contrasto in arteria polmonare visualizza contemporaneamente l'albero vascolare polmonare e l'aorta discendente.

valvolare è ridotta. Nella stenosi sottovalvolare la sede dell'ostruzione è nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, da alcuni millimetri a 2 cm al di sotto della valvola aortica, e consiste o in una banda circolare di tessuto fibromuscolare od in un diaframma membranoso con orificio centrale. La stenosi sopravalvolare è piuttosto rara ed è rappresentata di solito da una banda circolare di tessuto connettivo, che è situata appena al di sopra dei seni di Valsalva ed interessa l'intera circonferenza aortica. La stenosi subaortica ipertrofica idiopatica fa parte delle cardiomiopatie e verrà trattata sotto.

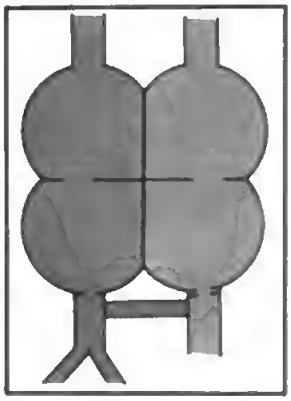


Fig. 102. Disegno schematico di stenosi aortica.

Fisiopatologia

L'alterazione emodinamica è rappresentata da un sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro, che va, per questo, incontro ad ipertrofia. Il gradiente pressorio tra ventricolo sinistro ed aorta può variare da 15 a 200 mmHg. Anche la pressione atriale sinistra tende ad elevarsi, specialmente l'onda *a*, a causa della riduzione della *compliance*, o distensibilità, del ventricolo sinistro, che è conseguenza dell'ipertrofia di questa camera cardiaca. La durata della sistole ventricolare sinistra tende ad aumentare fino a superare, in casi estremi, quella del ventricolo destro, per cui la componente aortica del II tono segue quella polmonare, dando luogo al cosiddetto sdoppiamento paradosso del II tono. La curva pressoria aortica presenta una lenta salita, spesso con un'evidente onda anacrotica, e un lento declino.

Quadro clinico

Il quadro clinico è in rapporto alla severità della stenosi. Si possono avere da una parte forme del tutto asintomatiche e all'altro estremo forme così gravi da portare allo scompenso cardiaco nei primi giorni o settimane di vita. Abitualmente nei casi di stenosi aortica severa i sintomi sono assenti durante la prima infanzia per comparire successivamente. I sintomi più comuni sono i seguenti: dolore di tipo anginoso, scarsa resistenza fisica, dispnea da sforzo, episodi sincopali. Tale sintomatologia è in rapporto alla incapacità del c. di mantenere un'adeguata portata cardiaca durante l'esercizio fisico. Lo sviluppo è di solito normale.

La pressione arteriosa è spesso nei limiti della norma. Il polso arterioso può essere normale o del tipo anacrotico (polso tardo) e piccolo quando vi sia diminuzione della pressione differenziale. Esiste un impulso apicale anormalmente protratto e vigoroso. Abitualmente un fremito sistolico è presente sul 1°-2° spazio intercostale sulla linea marginosternale destra e al giugulo. Il I tono è normale ed è seguito, nella maggior parte dei casi, da un tono da eiezione. La componente aortica del II tono è normale o diminuita d'intensità. Essa precede, come di norma, la componente polmonare, ma talora nei casi di stenosi molto severa tale rapporto temporale, come già si è detto, può addirittura invertirsi dando luogo allo sdoppiamento

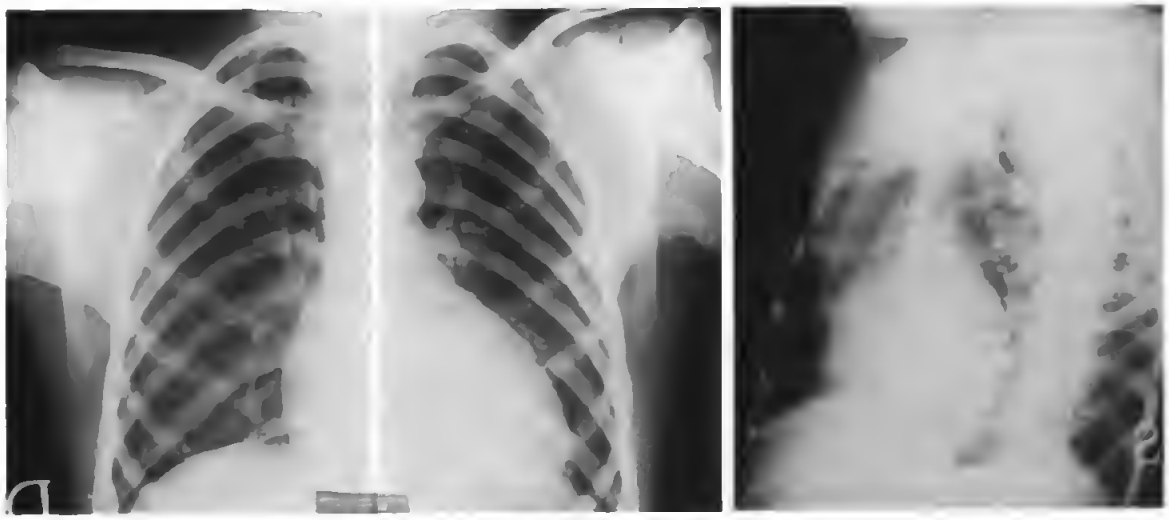


Fig. 103. Stenosi aortica valvolare. Ingrandimento ventricolare sinistro.

Digitized by Google

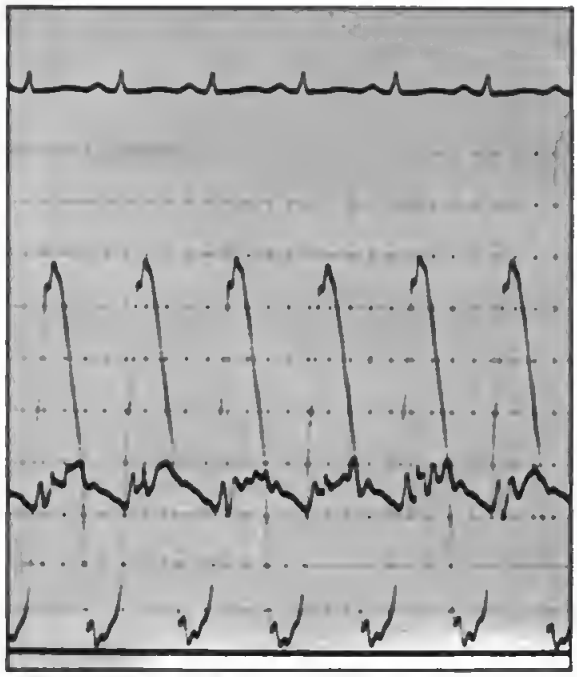


Fig. 104. Stenosi aortica valvolare. Registrazione simultanea delle pressioni ventricolare sinistra ed aortica. Durante l'eiezione ventricolare si verifica un gradiente pressorio di ca. 80 mmHg.

paradosso del II tono. Nella stenosi aortica sopravalvolare, la componente aortica non è diminuita d'intensità o può essere addirittura accentuata; inoltre non è presente il tono da eiezione. Vi è un soffio mesosistolico, da eiezione, con intensità massima sul 1°-2° spazio intercostale sulla linea marginosternale destra, irradiato al giugulo e alle carotidi. Se la valvola è anche incontinente, evenienza non frequente, si ascolta un soffio diastolico dolce, ad alta frequenza, decrescente nella stessa sede e/o lungo il margine sinistro dello sterno.

Il quadro radiologico è caratterizzato da un ingrandimento del ventricolo sinistro, soprattutto evidente nella proiezione obliqua anteriore sinistra. Nei casi più severi può essere presente un aumento di volume dell'atrio sinistro. La dilatazione postenotica dell'aorta ascendente, presente nella stenosi valvolare e sottovalvolare, è assente nella stenosi sopravalvolare (fig. 103).

L'ECG può essere normale nei casi di stenosi lieve; abitualmente mostra i segni dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda la stenosi sopravalvolare è da aggiungere che essa è frequentemente associata a ritardo mentale e ad una *facies* particolare, caratterizzata da fronte larga, labbra sporgenti e mento appuntito.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Al cateterismo cardiaco si dimostra il gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta. Il ventricolo sinistro non è sempre raggiungibile per via arteriosa retrograda, nei casi di stenosi severa, nella quale situazione si può ricorrere alla via transettale od alla puntura diretta transtoracica (figg. 104 e 105). L'esame emodinamico va sempre completato dalla visualizzazione contrastografica, mediante iniezione di mezzo di contrasto in ventricolo sinistro, che mette in evidenza la sede esatta della stenosi e talora il tipo anatomico della malformazione. L'aortografia dimostra la continenza o meno della valvola e serve a definirne meglio le caratteristiche anatomiche (figg. 106, 107).

Storia naturale

La stenosi aortica lieve è compatibile con una vita pressoché normale. La valvola però può andare incontro a sclerosi e calcificazione nel corso della 4ª e 5ª decade di vita, con conseguente aumento dell'ostruzione aortica. Esiste in ogni caso il pericolo dell'endocardite batterica subacuta.

Se la stenosi è moderata, ci si può aspettare col tempo una progressione della malattia con comparsa dei segni della stenosi aortica severa, inclusa l'insufficienza cardiaca. Bisogna sempre tener presente il pericolo di morte improvvisa, tuttavia eccezionale nei casi del tutto asintomatici. Il pericolo è comunque maggiore negli adulti che nei bambini e nei casi con segni clinici ed elettrocardiografici di ostruzione aortica severa. La prognosi peggiore si ha quando l'insufficienza cardiaca compare nei primi

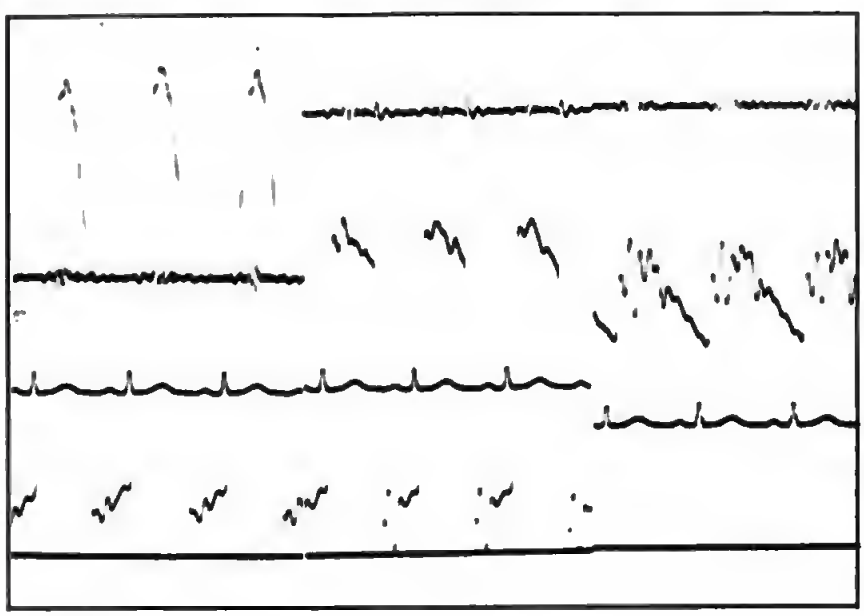


Fig. 105. Stenosi aortica sottovalvolare. Il tracciato, ottenuto sfilando il catetere dal ventricolo sinistro in aorta, mostra tre zone di pressione: ventricolo sinistro, influsso ad alta pressione (*a sinistra*), ventricolo sinistro efflusso (*al centro*) e aorta (*a destra*) con pressione sistolica inferiore.

Digitized by Google

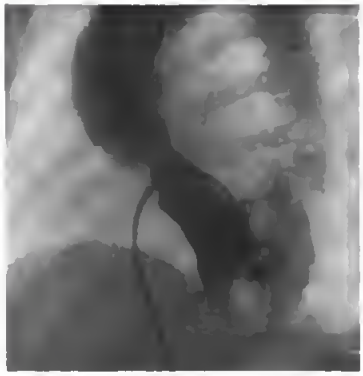


Fig. 106. Stenosi aortica valvolare. La ventricolografia sinistra in proiezione laterale mostra la valvola aortica stenotica ed ispessita, la dilatazione dell'aorta ascendente e l'ipertrofia della parete ventricolare sinistra.

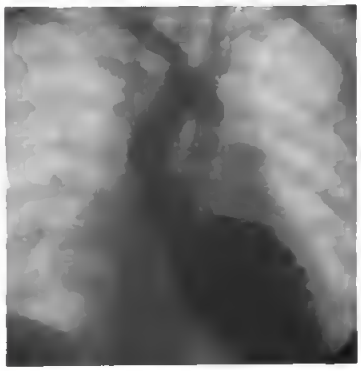


Fig. 107. Stenosi aortica sottovalvolare. Ventricolografia sinistra in proiezione anteroposteriore. È visibile un restringimento localizzato immediatamente al di sotto del piano valvolare aortico.

mesi di vita: a meno che non si intervenga chirurgicamente, la morte interviene a breve scadenza.

Trattamento

L'indicazione chirurgica va posta quando il gradiente sistolico supera i 60-70 mmHg anche in assenza di sintomatologia subiettiva tranne che in pazienti di età inferiore ai 6-7 anni. Nei bambini piccoli, la presenza d'insufficienza cardiaca impone un intervento immediato. In presenza di angina o fenomeni sincopali l'intervento è indicato indipendentemente dall'entità del gradiente. A questo proposito, va sottolineato che il gradiente è funzione di due variabili: il grado della stenosi e il flusso attraverso l'orificio stenotico, per cui una diminuzione di quest'ultimo per bassa portata cardiaca, si accompagna ad una riduzione del gradiente pressorio. I migliori risultati postoperatori si hanno nella stenosi sottovalvolare con valvola integra. Nella stenosi valvolare, se non è possibile riparare la valvola, bisogna procedere alla sua sostituzione con una protesi valvolare.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 856).

Stenosi subaortica ipertrofica idiopatica

La stenosi subaortica ipertrofica idiopatica è una forma di stenosi aortica sottovalvolare, in cui l'ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra è dovuta ad una ipertrofia del muscolo cardiaco nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. L'ipertrofia miocardica, che causa anche una riduzione della *compliance* o distensibilità ventricolare sinistra e che può anche interessare il ventricolo destro, rappresenta l'anomalia primaria. Si tratta quindi di una cardiomiopatia, che dal punto di vista microscopico è caratterizzata da un endocardio normale o ispessito e da una evidente ipertrofia delle singole fibre miocardiche talora associata a fibrosi. Vi è una forma familiare di stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, in cui la lesione può essere scoperta poco dopo la nascita o apparire tardivamente.

In un certo numero di casi è presente insufficienza della valvola mitrale. Si tratta di una forma inquadrata nosologicamente piuttosto recentemente, ad opera soprattutto di Braunwald e coll. La reale incidenza rispetto alle altre cardiopatie congenite non è precisabile.

Fisiopatologia

Come nelle altre forme di ostruzione all'eiezione ventricolare sinistra, l'ostacolo causa ipertensione a monte (camera di influsso del ventricolo sinistro).

La natura muscolare dell'ostruzione spiega alcune caratteristiche fisiopatologiche, in quanto l'ostacolo non è fisso, come nelle stenosi aortiche valvolari e sottovalvolari, ma dinamico. Un ulteriore restringimento del tratto di efflusso si verifica durante la sistole ventricolare. Nella fase iniziale dell'espulsione l'eiezione di sangue in aorta non è sensibilmente ostacolata e conseguentemente la pressione ventricolare e quella aortica aumentano insieme e rapidamente. Successivamente, coll'aumentare dell'ostruzione, mentre la pressione nel tratto di influsso del ventricolo sinistro continua a salire, si ha un arresto dell'ascesa o addirittura una caduta della pressione aortica. Verso la fine del periodo di espulsione, col diminuire della contrazione nel tratto di efflusso, si ha un relativo aumento del flusso di sangue in aorta, il che produce una secondaria onda positiva nella curva pressoria aortica. La ridotta *compliance* ventricolare si traduce in un'elevazione della pressione diastolica ed in par-

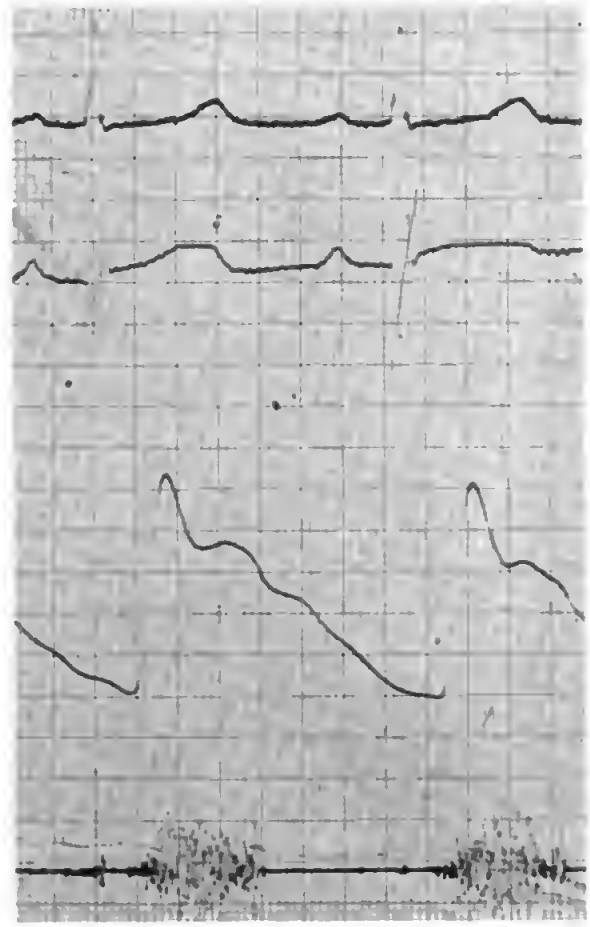


Fig. 108. Stenosi subaortica ipertrofica. Registrazione simultanea di polso carotideo, fonocardiogramma ed ECG. Da notare la brusca ascesa iniziale del polso carotideo e il soffio da eiezione in fase mesotelesistolica.

Digitized by Google

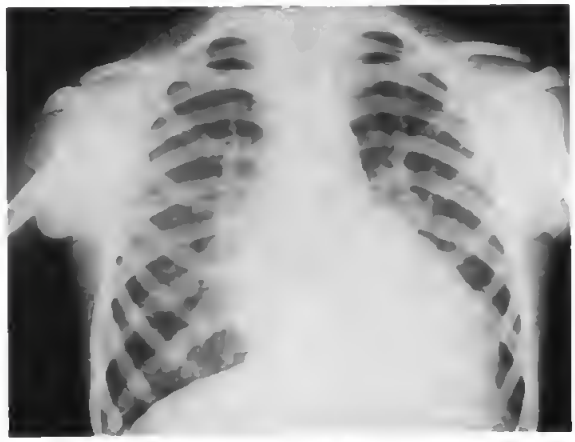


Fig. 109. Stenosi subaortica ipertrofica. Ingrandimento ventricolare sinistro, segni di congestione polmonare.

ticolare telediastolica che si ripercuote a monte. Pertanto la pressione atriale sinistra è spesso aumentata anche in assenza d'insufficienza mitralica.

Quadro clinico

I sintomi più comuni sono la facile affaticabilità, il dolore di tipo anginoso, la dispnea da sforzo e gli attacchi sincopali. È caratteristico che la presenza e l'intensità dei sintomi variano considerevolmente da un giorno all'altro nella maggioranza dei pazienti.

Il polso brachiale o radiale, contrariamente a quanto succede nelle altre forme di stenosi aortica, non è mai di tipo anacrotico anche nei casi di ostruzione più severa. Caratteristicamente il polso è piuttosto brusco. Il I tono è normale e non è seguito da un tono da eiezione. Il II tono può essere fisiologicamente sdoppiato, singolo o presentare uno sdoppiamento paradosso nei casi più severi. Frequentemente si ascolta un IV tono. Il soffio è sistolico, prolungato, aspro, con accentuazione mesotelesistolica, con massimo d'intensità lungo la parte inferiore del margine sternale sinistro e alla punta. Vi è un intervallo tra il I tono e l'inizio del soffio, che pertanto, in assenza di insufficienza mitralica, non è olosistolico (fig. 108).

All'esame radiologico il c. può essere normale o più comunemente ingrandito a carico del ventricolo sinistro e talvolta dell'atrio sinistro (fig. 109).

L'ECG è anormale a meno che non si tratti di una forma lieve. Esso dimostra ipertrofia ventricolare sinistra, talvolta ipertrofia atriale sinistra. Due caratteristiche elettrocardiografiche possono essere utili nel differenziare la stenosi subaortica ipertrofica idiopatica dalle altre forme di stenosi aortica; esse sono: 1) la grande frequenza di onde Q anormali che simulano, in alcuni casi, quadri di infarto miocardico; 2) il frequente reperto di un'onda delta con o senza prolungamento del QRS.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Durante il cateterismo, sfilando il catetere dal ventricolo sinistro in aorta si dimostra un gradiente pressorio tra le zone di influsso ed efflusso ventricolare; non vi è gradiente sistolico tra quest'ultima e l'aorta. Il tracciato pressorio nel tratto di efflusso distalmente all'ostruzione mostra una rapida ascesa, raggiungendo il picco nella parte iniziale della sistole; a questo punto il tracciato della zona di influsso presenta una pausa e quindi continua l'ascesa durante la sistole, stabilendosi così il gradiente pressorio. Il polso aortico e arterioso periferico presenta una rapida ascesa, seguita da una rapida discesa in mesosistole e da un'onda positiva in telesistole. Tutto ciò è spiegato dalla dinamica dell'ostruzione, che è stata sopra descritta (fig. 110). Il gradiente è aumentato dagli stimoli inotropi positivi (digitale, strofanto, isoproterenolo, esercizio fisico, etc.) e diminuito o annullato dagli interventi ad azione inotropa negativa (β-bloccanti, anestetici), in quanto il grado di ostruzione è direttamente proporzionale allo stato contrattile. Alle volte, a riposo, non è dimostrabile un gradiente, che si evidenzia solo dopo stimolo inotropo positivo. Caratteristica è la mancanza di aumento della pressione differenziale aortica, in corrispondenza di un battito successivo ad una extrasistole, mentre la pressione nella zona di influsso ventricolare aumenta considerevolmente, contrariamente a ciò che succede nelle altre forme di stenosi aortica in cui aumenta la pressione in aorta. La spiegazione è che il potenziamento post-extrasistolico della contrazione aumenta il grado di ostruzione nel tratto di efflusso.

La ventricolografia sinistra dimostra ispessimento della pa-

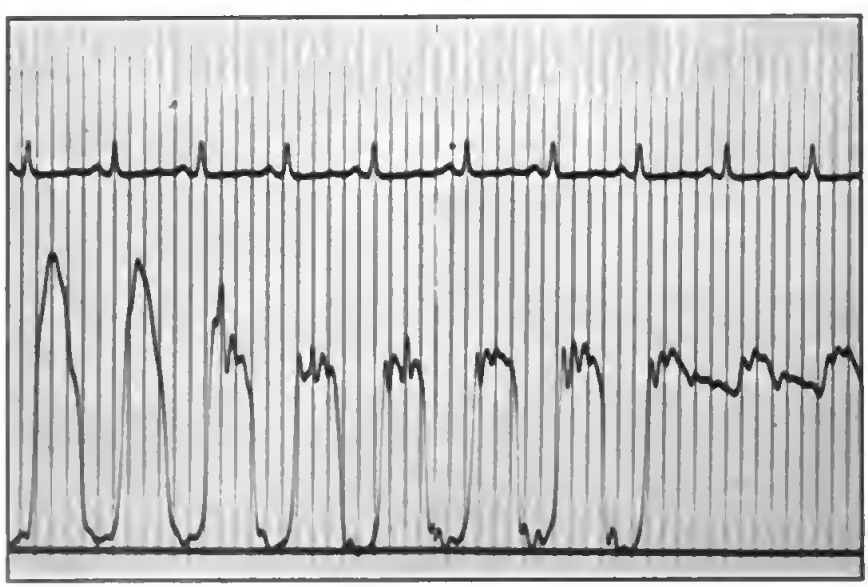


Fig. 110. Stenosi subaortica ipertrofica. Il tracciato, ottenuto sfilando il catetere dal ventricolo sinistro in aorta, mostra tre zone di pressione: ventricolo sinistro influsso (*a sinistra*), ventricolo sinistro efflusso (*al centro*) e aorta (*a destra*) con pressione sistolica inferiore. Da notare la brusca ascesa iniziale del polso pressorio in ventricolo sinistro efflusso e aorta.

Digitized by Google

Fig. 111. Stenosi subaortica ipertrofica. Ventricolografia sinistra in proiezione anteroposteriore. Si nota il restringimento della zona di efflusso ventricolare.

Fig. 112. Stenosi subaortica ipertrofica. Proiezione obliqua anteriore sinistra. L'iniezione di mezzo di contrasto nella zona di efflusso ventricolare sinistra mostra la quasi completa obliterazione della cavità ventricolare in sistole.

rete ventricolare, specialmente del setto. Durante la sistole la cavità ventricolare si restringe notevolmente e, in corrispondenza del tratto di efflusso, assume un aspetto conico a base adiacente alla valvola e apice alla sede dell'ostruzione. La ventricolografia evidenzia inoltre un'eventuale insufficienza mitralica. La valvola aortica è normale e l'aorta ascendente può essere dilatata (figg. 111 e 112).

Storia naturale

Il corso della malattia è estremamente variabile. In generale, comunque, la malattia è progressiva; talvolta però i sintomi diminuiscono o scompaiono spontaneamente con il passar del tempo. Caratteristica è la morte improvvisa, che è più frequente nella forma familiare della malattia.

Trattamento

È inutile sottolineare che digitalici e strofantinici sono controindicati per le ragioni esposte.

L'uso dei β-bloccanti si è rivelato particolarmente utile nel trattamento della stenosi subaortica ipertrofica idiopatica. Nel caso di fallimento del trattamento medico, si può ricorrere all'intervento chirurgico che consiste in una ventricolomiotomia subaortica, i cui risultati, però, sono tuttora discutibili.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 856).

Trasposizione completa dei grossi vasi

La trasposizione completa dei grossi vasi (ca. il 5% di tutte le cardiopatie congenite) deve essere definita anatomicamente come quella condizione in cui l'aorta nasce dal ventricolo destro e la polmonare nasce dal ventricolo sinistro. Questa situazione è abitualmente caratterizzata da una anormale relazione sul piano sagittale dei grossi vasi, per cui l'aorta ascendente è anteriore e l'arteria polmonare è posteriore. Quando l'aorta si trova sul piano frontale a destra della polmonare si parla di D-trasposizione, se si trova a sinistra della polmonare si parla di L-trasposizione. Dal punto di vista dell'embriogenesi esistono tuttora molte incertezze, ma pare accertato trattarsi di una deviazione nello sviluppo del tessuto del cono sottopolmonare.

Si possono distinguere quattro gruppi principali di trasposizione completa dei grossi vasi: 1) con setto interventricolare integro; 2) con setto interventricolare integro e stenosi polmonare; 3) con pervietà interventricolare; 4) con pervietà interventricolare e stenosi polmonare.

Fisiopatologia

Nella trasposizione completa dei grossi vasi il circolo polmonare è in parallelo con il circolo sistemico, mentre normalmente sono disposti in serie. Ne deriva che la sopravvivenza dipende dalla possibilità di scambio tra i due circoli attraverso difetti associati come pervietà interatriale o forame ovale pervio, pervietà interventricolare, dotto arterioso persistente. Dato che i due circoli sono separati, lo *shunt* deve essere bidirezionale ed uguale: cioè lo *shunt* sinistro-destro deve essere controbilanciato da un uguale *shunt* destro-sinistro. Se esistesse anche una minima differenza tra i due *shunts*, si arriverebbe in breve tempo alla depleziene di un circolo a favore dell'altro. Lo *shunt* sinistro-destro rappresenta la portata polmonare effettiva, cioè la quantità di sangue ossigenato che raggiunge il circolo sistemico. Mentre in tutti i casi di trasposizione completa dei grossi vasi la portata polmonare effettiva è più o meno piccola, i flussi polmonare e sistemico variano ampiamente. A meno che non esista stenosi polmonare o severa ostruzione a livello arteriolare polmonare, il flusso polmonare è superiore a quello sistemico. Il grado di cianosi dipende dalla quantità di sangue ossigenato (ritorno venoso polmonare) che raggiunge il circolo sistemico (attraverso pervietà interatriale, pervietà interventricolare o dotto di Botallo). La presenza di pervietà interventricolare ampia è associata a pressione sistemica in ventricolo sinistro e in arteria polmonare. Se il setto è integro, la pressione è bassa, a meno che non sia presente un ampio dotto arterioso pervio. In presenza di pervietà interventricolare e stenosi polmonare, la pressione in ventricolo sinistro è sistemica; se il setto è integro, la pressione può essere inferiore, eguale o superiore a quella sistemica in rapporto alla severità della stenosi polmonare.

Quadro clinico

La cianosi è abitualmente presente dalla nascita e progressiva. La policitemia aumenta anch'essa con l'età. La deformazione a bacchetta di tamburo delle dita delle mani e dei piedi compare dopo i 6 mesi di vita. È presente dispnea.

L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è accentuato. Il II tono è forte e singolo, essendo costituito soltanto dalla componente aortica; la componente polmonare è poco trasmessa alla parete toracica a causa della posizione posteriore dell'orificio polmonare. Nei casi con setto interventricolare integro o non si ascolta alcun soffio o è presente in sede basale un soffio mesosistolico di debole

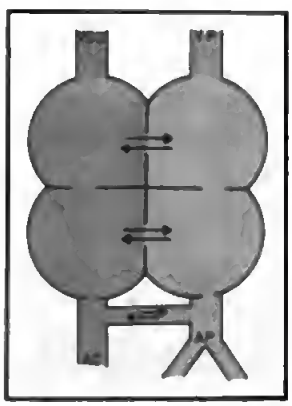


Fig. 113. Disegno schematico di trasposizione completa dei grossi vasi.

Digitized by Google

Fig. 114. Trasposizione completa dei grossi vasi. Tipico aspetto ad uovo con fascio vascolare stretto. Vascolarità polmonare ridotta.

intensità. Nei casi con pervietà interventricolare il soffio è più intenso, anche se di solito, essendo la pervietà ampia, non è olosistolico. Quando è presente stenosi polmonare, si ascolta un soffio da eiezione, rude e prolungato, con massimo d'intensità al 2° spazio intercostale sulla linea marginosternale destra o sinistra. Nei casi con resistenze vascolari polmonari severamente aumentate, è presente un tono da eiezione polmonare che si ascolta anche alla punta, il II tono è singolo e molto rinforzato, spesso seguito da un soffio protodiastolico, ad alta frequenza, decrescente, da insufficienza polmonare.

L'aspetto radiologico tipico è quello del c. a forma di uovo con fascio vascolare stretto e ipervascolarità polmonare. In presenza di elevate resistenze polmonari, i vasi ilari appaiono dilatati in contrasto con una riduzione del disegno vascolare nei campi polmonari medi e periferici. Quando è presente stenosi polmonare, la vascolarità polmonare può essere normale o diminuita (fig. 114).

L'ECG dimostra deviazione assiale destra, ipertrofia atriale destra, ipertrofia ventricolare destra o biventricolare in presenza di notevole iperafflusso polmonare.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

La saturazione di O_2 del sangue arterioso sistemico varia dal 40% al 75% ed è sempre significativamente più bassa di quella in arteria polmonare. Non è facile sondare l'arteria polmonare con un normale catetere; la cosa è relativamente semplice col catetere di Swan-Ganz (v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA) (fig. 115). Quando la pressione in ventricolo sinistro è alta, è importante conoscere la pressione in arteria polmonare al fine di accertare l'eventuale presenza di stenosi polmonare o di vasculopatia polmonare.

L'angiocardiografia selettiva è necessaria per porre la diagnosi. La ventricolografia destra, seguita dalla ventricolografia sinistra e/o atriografia sinistra, dimostra l'anatomia dei due tratti di efflusso, l'origine dei grossi vasi, la presenza o meno di un difetto interventricolare, l'ampiezza della comunicazione interatriale (figg. 116 e 117).

Storia naturale

La maggior parte dei casi, se non trattata, muore nei primi mesi di vita. Sono stati riportati casi eccezionali che raggiungono l'età adulta. La prognosi migliore è in quei casi in cui ad un'ampia pervietà interatriale o interventricolare, che assicura un buono *shunt* bidirezionale, si associa una lieve o moderata stenosi polmonare che evita un eccessivo flusso polmonare.

Trattamento

Nei casi con setto interventricolare integro e con intensa cianosi bisogna intervenire subito per aumentare la comunicazione tra i due circoli e quindi la saturazione del sangue arterioso sistemico. Si deve sempre eseguire una settostomia atriale con un catetere a palloncino secondo Rashkind. Questa metodica consiste nel passare in atrio sinistro, attraverso un forame ovale sempre presente, una sonda munita alla sua estremità di un palloncino gonfiabile che viene poi ritirato di forza in atrio destro provocando la lacerazione del setto (fig. 118). Il miglioramento in genere ottenuto con questa tecnica è di durata variabile e spesso occorre procedere ad una settostomia atriale chirurgica (operazione di Blalock-Hanlon).

Altri interventi palliativi sono: *a*) il *banding* dell'arteria polmonare nei casi con forte iperafflusso polmonare e pervietà interventricolare ampia; *b*) operazioni di *shunt* aortopolmonari nei casi con marcata riduzione del flusso polmonare per stenosi polmonare.

L'intervento correttivo più diffuso, ideato da Mustard, consiste nel convogliare il ritorno venoso polmonare al ventricolo destro mediante un tunnel fatto con pericardio all'interno delle cavità atriali, dopo aver asportato tutto il setto interatriale.

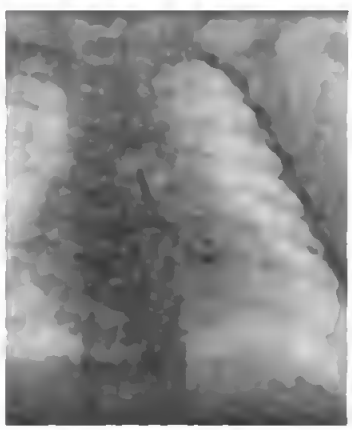


Fig. 115. Trasposizione completa dei grossi vasi. Sondaggio dell'arteria polmonare mediante catetere di Swan-Ganz, che descrive il seguente percorso: atrio destro, atrio sinistro, ventricolo sinistro, arteria polmonare. È visibile all'estremità del catetere il palloncino gonfiato con CO_2, che viene trasportato dalla corrente ematica.

Fig. 116. Trasposizione completa dei grossi vasi. Ventricolografia destra in proiezione laterale sinistra. La aorta è anteriore ed origina dal ventricolo destro. Si evidenzia passaggio di contrasto posteriormente in ventricolo sinistro, da cui nasce l'arteria polmonare. In questo caso è quindi presente una pervietà interventricolare che appare piuttosto ampia.

Digitized by Google

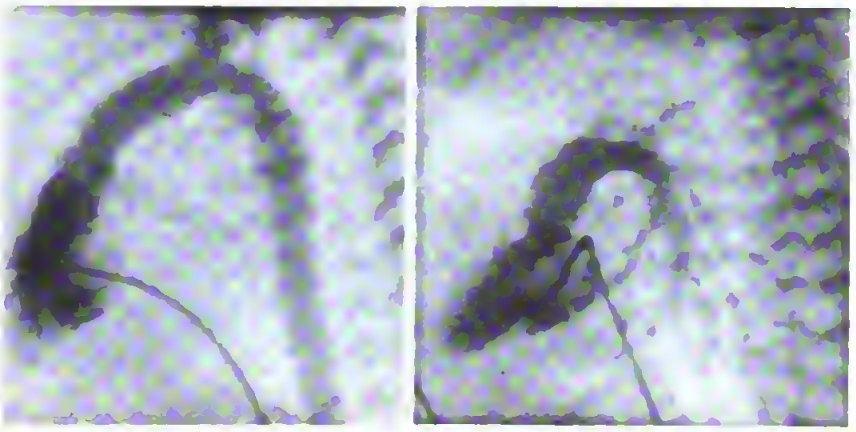


Fig. 117. Trasposizione completa dei grossi vasi. *A sinistra*: ventricolografia destra in proiezione laterale sinistra. Si opacizza il ventricolo destro, dal quale nasce l'aorta anteriormente. *A destra*: ventricolografia sinistra in proiezione laterale sinistra. Si opacizza il ventricolo sinistro, da cui nasce l'arteria polmonare che è posteriore. Il setto interventricolare è integro.

La presenza di pervietà interventricolare e/o di stenosi polmonare aumenta notevolmente il rischio operatorio e le difficoltà tecniche dell'intervento correttivo.

Altro intervento correttivo è quello proposto da Rastelli che ristabilisce la continuità tra ventricolo destro ed arteria polmonare per mezzo di un omotrapianto e ripara la pervietà interventricolare in modo da far comunicare il ventricolo sinistro con l'aorta.

La tendenza attuale è di tentare interventi correttivi precocemente con l'ausilio dell'ipotermia profonda con arresto circolatorio completo.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 878).

Trasposizione corretta dei grossi vasi

Si parla di trasposizione corretta dei grossi vasi (ca. 0,6% di tutte le cardiopatie congenite), quando, nonostante la trasposizione, per un'anormale posizione delle camere cardiache, l'aorta riceve sangue ossigenato e l'arteria polmonare sangue venoso sistemico. Esistono due tipi: 1) il tipo bulboventricolare in cui si ha inversione dei ventricoli; 2) il tipo senoatriale in cui si ha inversione degli atri. Il primo tipo è il più comune ed è quello a cui abitualmente ci si riferisce col termine trasposizione corretta dei grossi vasi. Si può definire come una L-

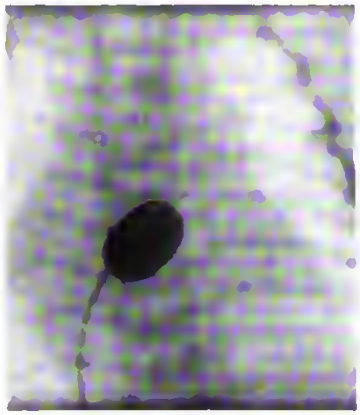
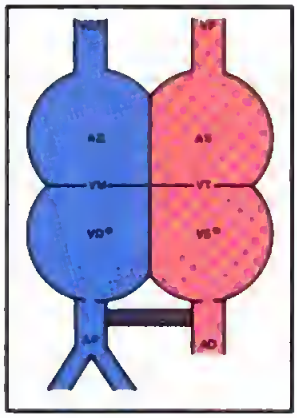


Fig. 118. Trasposizione completa dei grossi vasi. Settostomia secondo Rashkind. È visibile il palloncino riempito con mezzo di contrasto a livello del setto interatriale.

Fig. 119. Disegno schematico di trasposizione corretta dei grossi vasi. VD*: ventricolo posto a destra, ma anatomicamente sinistro. VS*: ventricolo posto a sinistra, ma anatomicamente destro.



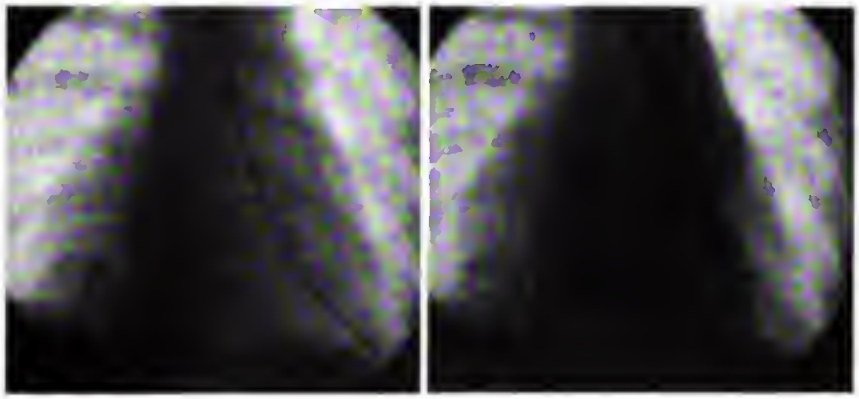


Fig. 120. Trasposizione corretta dei grossi vasi. *A sinistra*: proiezione anteroposteriore. Il percorso dei cateteri venoso ed arterioso retrogrado delinea il rapporto tra arteria polmonare e aorta. *A destra*: l'iniezione di contrasto nel ventricolo sistemico mostra la sinistro-posizione dell'aorta.

Digitized by Google

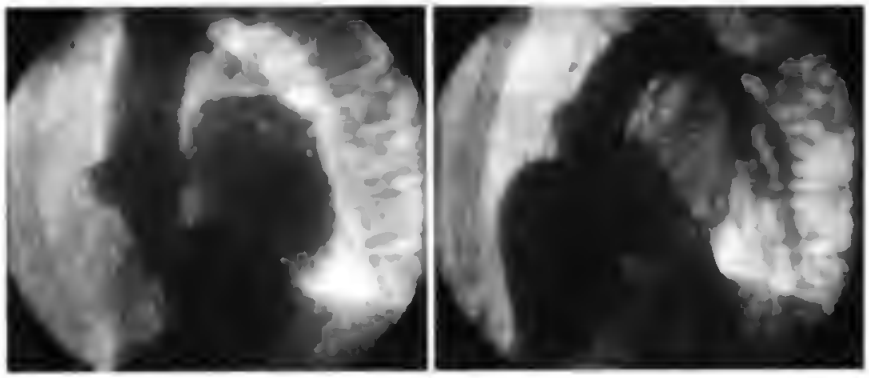


Fig. 121. Trasposizione corretta dei grossi vasi. *A sinistra*: l'iniezione di mezzo di contrasto in ventricolo sistemico mostra che questo è di tipo anatomicamente destro; la valvola atrioventricolare è insufficiente, come evidenziato dall'opacizzazione reflua dell'atrio sinistro. *A destra*: l'iniezione di mezzo di contrasto nel ventricolo polmonare mostra che questo è di tipo anatomicamente sinistro; è presente rigurgito in atrio destro e cava inferiore per incontinenza della valvola atrioventricolare.

trasposizione con inversione ventricolare: l'aorta, posta anteriormente e a sinistra della polmonare, nasce da un ventricolo, anatomicamente destro, posto a sinistra e anteriormente, e in comunicazione mediante la valvola tricuspide con l'atrio sinistro; la polmonare, posta a destra e posteriormente, nasce da un ventricolo, anatomicamente sinistro, posto a destra e posteriormente, e in comunicazione mediante la valvola mitrale con l'atrio destro. La malformazione è raramente isolata. Si associano di solito altri difetti: stenosi polmonare, pervietà interventricolare, anomalie valvolari.

Nella forma isolata, il sangue venoso sistemico passa dall'atrio destro in un ventricolo anatomicamente sinistro e da qui in arteria polmonare; il sangue ossigenato raggiunge l'atrio sinistro, passa in un ventricolo anatomicamente destro e da qui in aorta. Non ci sono quindi alterazioni emodinamiche. È caratteristico un II tono accentuato e singolo: esso è rappresentato unicamente dalla componente aortica; la componente polmonare non è udibile a causa della posizione posteriore della polmonare.

All'esame radiologico, il c. non è ingrandito e la leggera convessità dovuta all'arteria polmonare è di solito assente.

L'ECG mostra disturbi della conduzione atrioventricolare in 2/3 dei casi. Questi distrurbi variano dal blocco di I grado al blocco atrioventricolare completo. Nei casi con blocco di I o II grado si può passare in un periodo di alcuni anni al blocco completo. L'inversione dell'iniziale attivazione ventricolare porta all'assenza di onde q in DI e nelle precordiali sinistre e alla presenza di onde q nelle precordiali destre.

L'angiocardiografia selettiva (ventricolografia destra e sinistra) fa porre la diagnosi (figg. 120 e 121).

Nei casi non complicati la prognosi è buona, a meno che non insorga blocco atrioventricolare completo. Nei casi complicati da altri difetti il quadro clinico e fisiopatologico dipende ovviamente dalla lesione associata.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 893).

Ventricolo destro a doppia uscita

Nel ventricolo destro a doppia uscita (ca. lo 0,2% di

Fig. 122. Ventricolo destro a doppia uscita. *A sinistra*: l'aspetto richiama quello di una trasposizione completa. *A destra*: a distanza di un mese sono evidenti la progressione della cardiomegalia e segni di congestione polmonare.

Digitized by Google

Fig. 123. Ventricolo destro a doppia uscita. Atriografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra. Si evidenzia la mancanza di continuità tra apparato valvolare mitralico ed aortico.

tutte le cardiopatie congenite) sia l'aorta che la polmonare originano dal ventricolo destro. I due orifici valvolari sono posti allo stesso livello sia sul piano frontale che su quello orizzontale. Vi è sempre una pervietà interventricolare situata al di sotto od al di sopra della *crista supraventricularis*. Quest'ultima varietà è abitualmente indicata come anomalia di Taussig-Bing. I grandi vasi possono presentarsi in posizione affiancata o trasposta (D-trasposizione o L-trasposizione). L'efflusso in arteria polmonare può essere libero od ostacolato da stenosi infundibolare o valvolare. Caratteristica della malformazione è la perdita della normale continuità fibrosa tra lembo anteriore della mitrale e valvola aortica.

Dal punto di vista embriogenetico, Van Praagh considera questa forma un esempio di doppio cono.

Fisiopatologia

Il ventricolo destro pompa sangue sia in arteria polmonare che in aorta, per cui la sua pressione sistolica è simile a quella aortica e, in assenza di stenosi polmonare, a quella in arteria polmonare. Se la pervietà interventricolare è ampia, si ha la stessa pressione nei due ventricoli. Il rapporto tra flusso polmonare e flusso sistemico dipende dal rapporto tra le resistenze vascolari polmonari e le resistenze sistemiche. Se le prime sono solo moderatamente elevate, il flusso polmonare è superiore a quello sistemico; se invece sono del livello delle sistemiche, i flussi sono equivalenti. Se si considera che la pervietà interventricolare è adiacente all'orificio aortico ed è separata per mezzo della *crista supraventricularis* dall'orificio polmonare, si comprende come il sangue ossigenato proveniente dal ventricolo sinistro sia diretto preferenzialmente in aorta; una parte considerevole comunque si mescola al sangue venoso sistemico nel ventricolo destro. D'altro canto, se le resistenze polmonari non sono alte, il ventricolo destro pompa sangue preferenzialmente in arteria polmonare. In una tale situazione, il sangue arterioso sistemico è poco desaturato, mentre, in presenza di resistenze polmonari alte, il suo contenuto di O_2 è basso. Quando è presente stenosi polmonare, l'emodinamica è simile a quella della tetralogia di Fallot.

Quadro clinico

Quando non è presente stenosi polmonare e le resistenze vascolari polmonari non sono alte, la sintomatologia rassomiglia a quella di un'ampia pervietà interventricolare isolata con iperafflusso polmonare: dispnea da sforzo, ripetute infezioni respiratorie, insufficienza cardiaca. Simili anche i segni obiettivi.

Quando le resistenze polmonari sono notevolmente aumentate, il quadro clinico è quello del complesso di Eisenmenger, mentre in presenza di stenosi polmonare è quello della tetralogia di Fallot. Dal punto di vista elettrocardiografico vi è un'incidenza maggiore, rispetto alla pervietà interventricolare ed alla tetralogia di Fallot, di disturbi della conduzione atrioventricolare e intraventricolare destra.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

I valori pressori ed ossimetrici intracavitari variano in base alla presenza od assenza di stenosi polmonare ed al livello delle resistenze polmonari, come sopra esposto. Si verifica spesso il passaggio del catetere dal ventricolo destro in aorta ascendente.

La diagnosi si basa sull'angiocardiografia selettiva, da eseguire preferibilmente sia in ventricolo destro che in ventricolo sinistro. La ventricolografia destra mostra due tratti di efflusso e gli orifici aortico e polmonare appaiono sullo stesso piano e, in proiezione laterale, sono anteriori al piano del setto interventricolare. Non esiste continuità tra valvola aortica e valvola mitrale. È quest'ultimo l'elemento decisivo nella diagnosi differenziale tra ventricolo destro a doppia uscita con stenosi polmonare e tetralogia di Fallot, nella quale esiste un certo grado di destroposizione dell'aorta, ma l'orificio aortico e quello mitralico conservano il loro normale rapporto. La ventricolografia sinistra evidenzia meglio le caratteristiche della pervietà interventricolare, la relazione valvola mitrale-valvola aortica e le dimensioni della cavità ventricolare (figg. 123 e 124).

Storia naturale

Nei casi con iperafflusso polmonare marcato si può avere morte per insufficienza cardiaca nei primi anni di vita (fig. 122). La vascolatura polmonare, in assenza di stenosi polmonare, va incontro alla stessa evoluzione di altre forme di iperafflusso. Nei casi con stenosi polmonare la prognosi non differisce sensibilmente da quella che si ha nella tetralogia di Fallot.

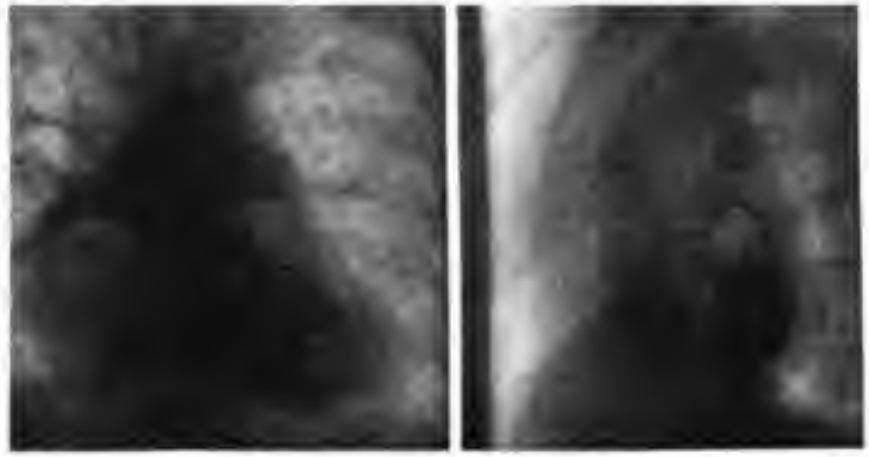


Fig. 124. Ventricolo destro a doppia uscita. *A sinistra*: ventricolografia destra in proiezione anteroposteriore. Si opacizzano simultaneamente l'aorta e l'arteria polmonare. È presente stenosi infundibulare. *A destra*: ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra. Si opacizzano il ventricolo sinistro, il ventricolo destro, l'aorta e l'arteria polmonare. L'origine dell'aorta è chiaramente anteriore al setto interventricolare e vi è discontinuità tra apparato valvolare mitralico ed aortico. Il ventricolo sinistro comunica con l'aorta attraverso la pervietà interventricolare.

Digitized by Google

Fig. 125. Radiogramma in proiezione obliqua anteriore sinistra con opacizzazione esofagea, in un caso di malattia di Ebstein.

Trattamento

La correzinne radicale è possibile ma tecnicamente difficile. Tenuto conto della vicinanza della pervietà interventricolare all'orificio aortico, McGoon ha proposto la creazione di un tunnel di teflon tra la prima ed il secondo, di modo che, mentre si chiude la comunicazione tra i due ventricoli, il sangue proveniente dal ventricolo sinistro è convogliato in aorta. La correzione radicale deve essere fatta il più presto possibile, prima che insorgano severe lesioni ostruttive delle arteriole polmonari, che, se presenti, controindicano l'intervento.

Un altro tipo di correzione consiste nel mettere in comunicazione ventricolo sinistro ed arteria polmonare con l'intervento di Rastelli, e nel chiudere la pervietà interventricolare, associando l'inversione del ritorno venoso tipo Mustard.

Il *banding* della polmonare è indicato nei bambini al di sotto dei 6 mesi che presentano insufficienza cardiaca e non rispondono al trattamento medico. Quando è presente stenosi polmonare, si può eseguire un'operazione di *shunt* allo scopo di aumentare il flusso polmonare e migliorare la saturazione del sangue arterioso sistemico.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 892).

Malattia di Ebstein

La malattia di Ebstein (intorno allo 0,5% di tutte le cardiopatie congenite) è una malformazione cardiaca rara, caratterizzata da spostamento in basso dell'apparato valvolare tricuspidale, in modo che il ventricolo destro viene ad essere diviso in una parte prossimale « atrializzata » ed una parte distale che funziona come camera ventricolare. Quest'ultima è piccola, mentre la cavità funzionante come atrio destro è notevolmente dilatata e consiste dell'atrio destro propriamente detto più la parte « atrializzata » del ventricolo destro. L'apparato valvolare tricuspidale è anormale e può essere insufficiente, o stenotico. In un certo numero di casi si associano altri difetti, più frequentemente una pervietà interatriale.

Fisiopatologia

Le alterazioni emodinamiche sono dovute principalmente alle ridotte dimensioni della camera di influsso ventricolare destra ed alla sua anormale contrattilità e, quando presente, alla insufficienza tricuspidale o a vizi associati. Il riempimento diastolico del ventricolo destro è ridotto, il che porta da una parte ad un ostacolato svuotamento atriale destro, e dall'altra ad un diminuito flusso polmonare, a cui contribuisce anche la presenza di insufficienza tricuspidale. La cospicua dilatazione dell'atrio destro è quindi dovuta non soltanto al fatto che esso è formato dall'atrio propriamente detto e dalla parte « atrializzata » del ventricolo destro, ma anche alla ridotta *compliance* di quest'ultimo e all'insufficienza tricuspidale. La pressione atriale destra supera quella sinistra: si ha quindi la condizione per lo stabilirsi di uno *shunt* destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio o una vera pervietà interatriale.

Quadro clinico

I sintomi sono dispnea da sforzo, facile affaticabilità, attacchi di tachicardia parossistica, cianosi (in presenza di *shunt* destro-sinistro a livello atriale).

L'aia cardiaca è ingrandita. I toni sono abitualmente normali. È caratteristica la presenza di un tono protodiastolico scoccante, che, secondo alcuni, è dovuto a vibrazioni della cuspide anteriore della tricuspide, e, secondo altri, rappresenta uno schiocco d'apertura della tricuspide. È presente un soffio olosistolico da insufficienza tricuspidale. Si può anche ascoltare un soffio mesodiastolico a bassa frequenza da stenosi della tricuspide.

All'esame radiologico, si ha cardiomegalia con configurazione a scatola in proiezione frontale; tale anormale aspetto è dovuto alla cospicua dilatazione dell'atrio destro e del tratto di efflusso del ventricolo destro (fig. 125).

L'ECG mostra tipicamente deviazione assiale destra, blocco di branca destra, ipertrofia atriale destra (talora con onde P giganti). Si possono avere blocco atrioventricolare di I grado, extrasistoli ventricolari, tachicardia parossistica atriale, sindrome di Wolff-Parkinson-White.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Al cateterismo cardiaco la pressione atriale destra risulta elevata: si ha un'onda *a* prominente e un'onda sistolica da insufficienza tricuspidale. La pressione sistolica in ventricolo destro è nei limiti della norma, mentre è elevata la pressione telediastolica. Lo *shunt* destro-sinistro a livello atriale spiega la desaturazione del sangue arterioso sistemico. La registrazione contemporanea dell'ECG intracavitario e delle pressioni mediante un catetere ad elettrodo, che viene sfilato dal ventricolo destro in atrio destro, è particolarmente utile. Quando il catetere è in ventricolo destro, si ha un tipico tracciato elettrocardiografico intracavitario ventricolare destro, accompagnato da una curva pressoria ventricolare destra; un simile tracciato elettrocardiografico, accompagnato però da una curva pressoria atriale destra, si ha quando il catetere è a livello della parte

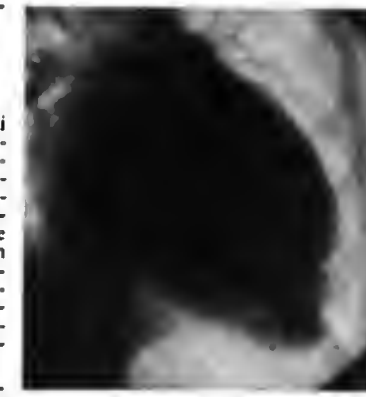


Fig. 126. Malattia di Ebstein. Ventricolografia destra in proiezione anteroposteriore. La cavità ventricolare destra è molto ridotta (apice e margine laterale) in contrasto con la cavità atriale enormemente dilatata, opacizzata per l'incontinenza valvolare tricuspidale.

Digitized by Google

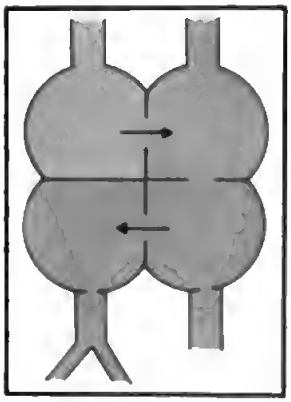


Fig. 127. Disegno schematico di atresia della tricuspide.

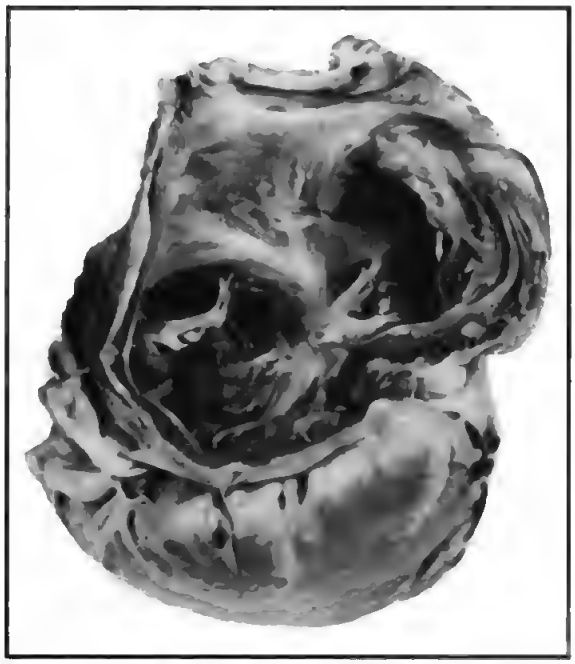


Fig. 128. Atresia della tricuspide. C. visto dall'atrio destro ampiamente aperto. Si nota a sinistra il foro di Botallo persistente e fenestrato, a destra l'*aditus ad auriculam*; manca invece l'orifizio tricuspidale. (*Ist. Anat. Pat., Univ. Roma*).

«atrializzata» del ventricolo destro; quando il catetere è a livello dell'atrio destro propriamente detto, si ha un ECG intracavitario atriale destro, accompagnato da una curva pressoria atriale destra.

L'iniezione di contrasto in atrio destro dimostra la dilatazione di questo e l'anormale posizione della tricuspide, ed un eventuale *shunt* destro-sinistro atriale. Iniettando in ventricolo destro si evidenziano la presenza o meno di insufficienza tricuspidale e le modalità di contrazione del ventricolo (fig. 126).

Storia naturale

La causa di morte abituale è rappresentata dall'insufficienza cardiaca o da complicazioni cerebrali (embolie, ascessi) legate allo *shunt* destro-sinistro. Nei casi in cui la malformazione è modesta, si può avere una vita più o meno normale.

Trattamento

Il trattamento chirurgico si avvale di operazioni tendenti ad aumentare il flusso polmonare. Tra queste particolarmente indicata è l'operazione di Glenn, cioè l'anastomosi tra cava superiore ed arteria polmonare destra, che aumenta il flusso polmonare saltando le cavità cardiache destre. La correzione radicale, possibile in casi selezionati, consiste nella resezione della valvola tricuspide, che viene sostituita da una valvola artificiale suturata a livello del solco atrioventricolare, e nella chiusura dell'eventuale comunicazione interatriale.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 873).

Atresia della tricuspide

L'atresia della tricuspide (1-2% di tutte le cardiopatie congenite) è una malformazione cardiaca caratterizzata dalla mancanza dell'orificio tricuspidale, da pervietà interatriale, da ipoplasia del ventricolo destro e da una comunicazione tra circolo sistemico e polmonare abitualmente attraverso una pervietà interventricolare; se questa manca, il ventricolo destro e il tronco polmonare sono atresici e il sangue raggiunge il circolo polmonare attraverso un dotto arterioso pervio. Possono essere presenti trasposizione dei grossi vasi, stenosi o atresia della polmonare (fig. 128).

Fisiopatologia

Il sangue venoso sistemico passa dall'atrio destro attraverso la pervietà interatriale in atrio sinistro, dove si mescola col sangue ossigenato proveniente dalle vene polmonari; il sangue così mescolato raggiunge il ventricolo sinistro, da cui è pompato direttamente in aorta ed indirettamente in arteria polmonare attraverso una pervietà interventricolare ed un ventricolo destro ipoplasico, e, se il setto è integro, attraverso un dotto arterioso pervio. Se vi è trasposizione completa dei grossi vasi, il sangue raggiunge direttamente l'arteria polmonare dal ventricolo sinistro ed indirettamente l'aorta attraverso la pervietà interventricolare ed il ventricolo destro ipoplasico. Se la comunicazione interatriale è ampia, non vi è alcuna resistenza al passaggio di sangue dall'atrio destro al sinistro; se è piccola, l'atrio destro è sottoposto a sovraccarico diastolico e sistolico e va incontro a dilatazione e ipertrofia. Se il flusso polmonare è notevole vi è forte sovraccarico diastolico delle cavità sinistre e la cianosi è scarsa. Se il flusso polmonare è normale o diminuito, il sovraccarico diastolico delle cavità sinistre è meno accentuato, mentre la cianosi è intensa.

Quadro clinico

Nei casi con flusso polmonare normale o ridotto (si tratta abitualmente di casi con i grossi vasi normalmente disposti e con una piccola pervietà interventricolare e/o stenosi polmonare, come fattori limitanti il flusso polmonare) la sintomatologia è caratterizzata da cianosi, crisi asfittiche del tipo di quelle osservate nella tetralogia di Fallot, dispnea da sforzo, facile affaticabilità. Se le vene giugulari sono turgide e pulsanti, vuol dire che vi è resistenza allo svuotamento atriale destro a causa di una comunicazione interatriale piccola. Le pulsazioni sono presistoliche e coincidono con l'onda *a* prominente della curva pressoria atriale destra. L'aia cardiaca è nei limiti della norma. Il I tono è normale. Il II tono è abitualmente singolo poiché la componente polmonare non è udibile a causa della stenosi polmonare. Un soffio olosistolico, rude, di intensità 2/6 o 3/6, con accentuazione mesosistolica si ascolta meglio in corrispondenza del 3° spazio intercostale sulla linea marginosternale sinistra; è dovuto alla pervietà interventricolare e alla stenosi polmonare.

All'esame radiologico, il c. si presenta di volume normale o leggermente aumentato. In proiezione anteroposteriore il margine cardiaco sinistro presenta un'aumentata convessità nella parte media e bassa, mentre è piatto o concavo nella parte alta a causa dell'ipoplasia polmonare.

Nei casi con iperafflusso polmonare (si tratta abitualmente di casi con associata trasposizione completa dei grossi vasi) la sintomatologia è dominata da tachipnea,

Digitized by Google

Fig. 129. Atresia della tricuspide. Marcato ingrandimento atriale destro.

ripetute infezioni respiratorie, insufficienza cardiaca. La cianosi è di solito lieve. L'aia cardiaca è ingrandita. Il I tono è accentuato. Il II tono è singolo e rinforzato. È comune un III tono. Si ascolta un soffio debole, di breve durata, tra la punta ed il focolaio di Erb, dovuto all'ampia pervietà interventricolare. È possibile ascoltare un soffio mesodiastolico da iperafflusso transmitralico. All'esame radiologico si ha cardiomegalia con aumentata vascolarità polmonare; in presenza di trasposizione dei grossi vasi, il fascio vascolare è stretto (fig. 129).

L'ECG tipicamente dimostra deviazione assiale sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra, ipertrofia atriale destra. L'associazione di cianosi e ECG di tipo sinistro è fortemente indicativa di atresia della tricuspide.

Cateterismo cardiaco e angiocardiografia

Al cateterismo cardiaco non è possibile sondare il ventricolo destro; il catetere va invece con facilità in atrio sinistro e da qui può essere avanzato in ventricolo sinistro. La desaturazione in O_2 del sangue arterioso è presente già a livello dell'atrio sinistro. Iniettando un colorante in atrio destro, in atrio sinistro ed in ventricolo sinistro e prelevando sangue da un'arteria periferica, le corrispondenti curve di diluizione hanno quasi lo stesso tempo di comparsa e la stessa morfologia.

L'angiocardiografia selettiva con iniezione di mezzo di contrasto in atrio destro dimostra la presenza di un difetto di riempimento (evidente in proiezione anteroposteriore) tra atrio destro e ventricolo sinistro dovuto all'assenza del tratto di influsso del ventricolo destro. L'iniezione di contrasto in atrio o ventricolo sinistri evidenzia la presenza di un ventricolo destro ipoplasico opacizzato attraverso una pervietà interventricolare, l'eventuale presenza di trasposizione dei grossi vasi, lo stato del circolo polmonare (fig. 130).

Storia naturale

I casi con flusso polmonare notevolmente aumentato o molto ridotto muoiono abitualmente nei primi mesi di vita. La prognosi migliore si ha in quei casi con flusso polmonare soltanto lievemente aumentato, i quali possono raggiungere la 3ª decade di vita.

Trattamento

Nei casi con flusso polmonare ridotto si può ricorrere ad un'operazione di *shunt* tendente ad aumentare il flusso polmonare ed a ridurre la desaturazione del sangue arterioso sistemico. Se si ha notevole iperafflusso polmonare, si può eseguire il *banding* della polmonare.

Recentemente Fontane ha proposto un interessante metodo consistente nel mettere in comunicazione l'atrio destro con l'arteria polmonare mediante omotrapianto aortico. Il reflusso in vena cava inferiore è impedito da altro innesto valvolare all'imbocco della cava inferiore in atrio destro.

V. CARDIOCHIRURGIA (III, 868).

Fibroelastosi endocardica

La fibroelastosi endocardica fa parte delle cardiomiopatie primitive. Dal punto di vista anatomopatologico è caratterizzata da ispessimento endocardico con proliferazione fibroelastica endocardica e sottoendocardica, e da ipertrofia miocardica senza segni di infiammazione. La malattia interessa le cavità cardiache sinistre, mentre più raramente sono compromesse anche quelle destre. Secondo Keith, la sua incidenza è ca. l'1,5% rispetto a tutte le cardiopatie congenite.

V. FIBROELASTOSI ENDOCARDICA; CARDIOCHIRURGIA (III, 910).

Malposizioni del cuore

1. *Destrocardia in senso stretto.* – L'anomala posizione del c. nell'emitorace destro, con l'apice a destra, è dovuta ad anormale sviluppo dell'ansa bulboventricolare verso sinistra invece che verso destra, per cui le camere cardiache e i grossi vasi sono invertiti. Si accompagna di solito a *situs viscerum inversus.*

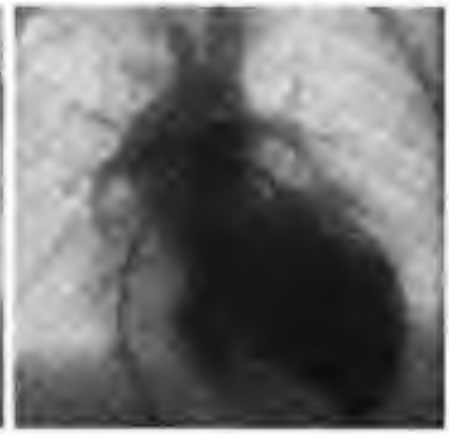


Fig. 130. Atresia della tricuspide. *A sinistra*: atriografia destra in proiezione anteroposteriore. Sono opacizzati l'atrio destro, l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro. La tipica immagine a trifoglio è dovuta alla mancata opacizzazione del ventricolo destro. *A destra*: la ventricolografia sinistra in proiezione anteroposteriore mostra l'opacizzazione attraverso la pervietà interventricolare di un ventricolo destro rudimentale, dal quale si origina l'arteria polmonare.

Digitized by Google

2. *Destroversione o destrorotazione.* – Non si ha inversione delle camere cardiache. La posizione del c. e l'orientamento delle varie camere sono quelli che si otterrebbero se si ruotasse l'apice cardiaco da sinistra a destra sul piano orizzontale. Non si ha *situs viscerum inversus.*

3. *Destroposizione.* – Il c. è spostato a destra, ma con l'apice rivolto a sinistra. Il c. è spinto o tirato verso destra da cause estrinseche, come fibrotorace o cisti polmonari.

4. *Levocardia.* – Il c. è in posizione normale, in presenza di *situs viscerum inversus.*

5. *Levoposizione.* – Il c. è nell'emitorace sinistro, ma più a sinistra rispetto alla normale posizione. L'apice cardiaco è più vicino alla parete toracica sinistra e il bordo cardiaco destro è a sinistra della colonna vertebrale.

Bibliografia

Abbott M., *Atlas of Congenital Cardiac Diseases*, 1936, Amer. Heart Ass., New York.
Cassels D. E., *The Heart and Circulation in the Newborn and Infant*, 1966, Grune & Stratton, New York.
Cleland W., Goodwin J., McDonald L., Ross D., *Medical and Surgical Cardiology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Edwards J. E., *An Atlas of Congenital Anomalies of the Heart and Great Vessels*, 1953, Thomas, Springfield.
Fontane R. S., Edwards J. E., *Congenital Heart Disease*, 1962, Saunders, Philadelphia.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Gasul B. M., Arcilla R. A., Lev M., *Heart Disease in Children*, 1966, Lippincott, Philadelphia.
Gould S. E., *Pathology of the Heart*, 1960, Thomas, Springfield.
Gross R. E., *An Atlas of Children Surgery*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Keith J. D., Rowe R. D., Vlad P., *Heart Disease in Infancy and Childhood*, 1967, McMillan, New York.
Kirklin J. W., Karp R. B., *The Tetralogy of Fallot from a Surgical Viewpoint*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Moss A. J., Adams F. H., *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
Nadas A. S., Fyler D. C., *Pediatric Cardiology*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Rudolph A. M., *Congenital Diseases of the Heart*, 1974, Year Book Medical Publ., Chicago.
Taussig H. B., *Congenital Malformations of the Heart*, 1960, Harvard Univ. Press, Cambridge.
Wagenvoort C. A., Heath D., Edwards J. E., *The Pathology of the Pulmonary Vasculature*, 1964, Thomas, Springfield.
Watson H., *Paediatric Cardiology*, 1968, Mosby, St. Louis.
White P. D., *Heart Disease*, 1951, McMillan, New York.
Wood P., *Diseases of the Heart and Circulation*, 1968, Eyre & Spottiswoode, London.

ATTILIO BEALE E ANTONIO NIGRI

RIPERCUSSIONI CARDIOCIRCOLATORIE DI ALCUNE CONDIZIONI FISIOLOGICHE E PATOLOGICHE

SOMMARIO

PREMESSA col. 1806

IL CUORE IN GRAVIDANZA col. 1806

Modificazioni emodinamiche (col. 1806). - **Cardiopatie in gravidanza** (col. 1807).

IL CUORE IN ALCUNE MALATTIE ENDOCRINE col. 1808

Cuore a tiroide (col. 1808): *Cuore e tireotossicosi.* - *Cuore e mixedema.* - **Cuore ed ipofisi** (col. 1810). - **Cuore e corteccia surrenale** (col. 1810).

IL CUORE NELLE MALATTIE INFETTIVE col. 1812

Generalità (col. 1812). - **Lesioni cardiache dirette** (col. 1812). - **Alterazioni circolatorie** (col. 1813).

IL CUORE NELL'ANEMIA col. 1813

Generalità (col. 1813). - **Alterazioni emodinamiche** (col. 1814). - **Alterazioni anatomiche** (col. 1814).

IL CUORE NEI DISTURBI DELL'EQUILIBRIO ELETTROLITICO col. 1815

Potassio (col. 1815). - **Calcio** (col. 1816). - **Sodio** (col. 1817). - **Magnesio** (col. 1817).

IL CUORE NELLE MALATTIE RENALI col. 1819

Nefropatie acute (col. 1819). - **Nefropatie croniche** (col. 1820). - **Nefropatie vascolari** (col. 1820).

IL CUORE NEI DISTURBI NUTRIZIONALI col. 1821

Cuore a obesità (col. 1821): *Modificazioni funzionali.* - *Modificazioni anatomiche.* - **Cuore e denutrizione** (col. 1822). - **Il cuore nelle avitaminosi** (col. 1822): *Cuore e beri-beri.* - **Cuore e alcolismo** (col. 1824).

PREMESSA

L'apparato cardiovascolare partecipa in misura variabile a gran parte delle affezioni che possono colpire i vari organi e apparati. Tale ripercussione cardiocircolatoria può essere sia clinicamente irrilevante, sia, attraverso un'ampia gamma di manifestazioni, assurgere a tale importanza da comprendere in sé quasi tutto il quadro clinico.

Data la molteplicità dei problemi connessi con la materia, preferiamo circoscrivere la trattazione di questo capitolo, approfondendo prevalentemente l'aspetto della fisiopatologia delle ripercussioni cardiocircolatorie in corso di varie affezioni.

Per la trattazione degli aspetti clinici il lettore troverà nel testo i rimandi alle relative voci.

IL CUORE IN GRAVIDANZA

È necessario distinguere due aspetti del problema. Il primo riguarda le modificazioni emodinamiche prodotte dalla gravidanza, l'altro i problemi del trattamento medico e chirurgico delle cardiopatie in gravidanza e le indicazioni all'aborto terapeutico.

Modificazioni emodinamiche

Lo sviluppo della circolazione fetoplacentare provoca anzitutto un aumento del ritorno venoso al c. e quindi della portata cardiaca. Tale aumento varia tra il 30 e il 50% del valore basale ed ha carattere progressivo a partire dal III mese con acme all'VIII; dopo tale periodo si osserva di regola una tendenza al decremento. Se si esclude un transitorio aumento di portata che segue l'espulsione del feto e che è provocata dalla spremitura dei vasi venosi uterini, la portata inizia il suo significativo decremento dopo il termine e raggiunge i valori di base entro 2 settimane. Nel corso della gravidanza la portata aumenta dopo sforzo come nel soggetto normale, ma è rilevante il fatto che decresce in posizione clinostatica e ancor più vistosamente in posizione di Trendelenburg per effetto della compressione dell'utero gravido sulla vena cava inferiore. La pressione venosa centrale, la pressione venosa sistemica e quella polmonare non subiscono modificazioni di rilievo. L'aumento di portata si accompagna ad aumento del consumo di ossigeno di entità minore, cioè tra il 15 e il 25%. Poiché tale incremento corrisponde quasi sempre a quello del peso corporeo, il valore del metabolismo di base rimane costante.

Il c. sviluppa l'incremento del volume/min più con l'aumento della gittata che con l'aumento della frequenza, che è generalmente modesto e in genere di 10-20 battiti /min. Durante il travaglio si verifica un ulteriore lieve incremento della frequenza cardiaca, che coincide con le contrazioni uterine e si accompagna ad un moderato aumento della pressione arteriosa. L'atteggiamento tachicardico del travaglio cessa dopo l'espulsione del feto e la sua persistenza a questo punto deve sempre far pensare a possibili complicanze. Dopo l'espulsione può verificarsi un transitorio aumento del volume circolante dovuto a spremitura dei seni uterini, con successiva rapida normalizzazione associata a diuresi profusa.

Digitized by Google

Le caratteristiche funzionali del circolo feto-placentare con ampie anastomosi vascolari spiegano anche l'aumento della velocità di circolo e la conseguente riduzione della differenza di saturazione arterovenosa di ossigeno; tale riduzione è anche dovuta all'incremento della portata, che è relativamente maggiore rispetto al consumo di ossigeno.

Importante sul piano emodinamico è anche l'aumento del volume sanguigno totale con prevalenza della quota plasmatica su quella cellulare. Si determina una riduzione dell'ematocrito, che simula una modesta anemia o aggrava un'anemia preesistente; a ciò si aggiunge il bilancio positivo dell'acqua e del sodio indotto da un'esaltata attività aldosteronogenetica surrenale.

Mentre l'incremento della velocità di circolo del volume sanguigno e della portata raggiunge il massimo all'VIII mese e poi tali incrementi tendono a stabilizzarsi e a ridursi, la ritensione idrosalina permane fino al termine della gravidanza.

Conseguenze clinicamente rilevanti delle su descritte modificazioni emodinamiche sono il sovraccarico di volume del c. e l'aumento del lavoro cardiaco. Frequenti sono le sensazioni di cardiopalmo e la dispnea a riposo e dopo sforzo che non si associa a modificazioni dei volumi respiratori statici, ma a un notevole aumento della ventilazione/min che è stato attribuito ad azione stimolante del progesterone sul centro del respiro. La dispnea è probabilmente dovuta allo sforzo respiratorio causato dall'iperventilazione, ma è anche, in parte, causata da alterata risposta subiettiva ad esso e all'ipocapnia che consegue all'iperventilazione.

Frequente è il rilievo di rumori sistolici da eiezione sul precordio e talora si può avvertire un rumore di tipo fistolare sulle mammelle. Nel 25% dei casi compaiono edemi delle gambe dovuti ad aumento della pressione venosa per compressione dell'utero gravido sulle vene iliache.

L'associazione dispnea, edemi e soffi cardiaci può portare ad erronee diagnosi di cardiopatia.

Cardiopatie in gravidanza

È evidente, da quanto si è detto, che in gravidanza il c. della cardiopatica tende a consumare le sue riserve ed è predisposto allo scompenso congestizio. Il trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca in gravidanza non differisce sostanzialmente da quello d'uso in altre situazioni etiologiche. Più complesso è il problema dell'indicazione all'aborto terapeutico. L'orientamento prevalente è di procedere all'interruzione della gravidanza solo se sintomi gravi di scompenso si manifestino entro il III mese di gravidanza. Quando lo scompenso si manifesta dopo il III mese non vi è una rigorosa indicazione ad anticipare il travaglio se non è trascorso l'VIII mese, che coincide, come si è detto, con l'acme delle modificazioni emodinamiche. Quando l'insufficienza compare nell'ultimo trimestre è sempre meglio consentire lo svolgimento di un parto fisiologico perché il sovraccarico emodinamico diminuisce nelle ultime 2-4 settimane e perché il parto chirurgico aumenta l'impegno emodinamico del c. e può aggravare lo scompenso cardiaco; l'isterotomia infatti comporta un improvviso e rapido svuotamento dei seni venosi uterini con conseguente cospicuo aumento del ritorno venoso contrariamente a quanto si verifica nel parto [illegible] co nel quale le contrazioni uterine determin[illegible] terazione progressiva e graduale del ci[illegible]e.

Anche [illegible] alla [illegible] chirurgica della cardiop[illegible] nservativo ad eccezi[illegible] la coartazione aort[illegible]a, la persistenza [illegible]rtocircuito destrorso [illegible]a da importante ipertensi[illegible] e o da disturbi del ritmo. [illegible] profilattici è più vantaggioso [illegible] rispetto al tentativ[illegible] perché in [illegible] sono le sequele dannose e più tardivi i vantaggi, per cui il decorso della gravidanza può non venire favorevolmente influenzato.

Nell'ambito del rapporto cardiopatie-gravidanza va anche considerata l'influenza della gestazione nelle portatrici di protesi valvolare. In linea di massima la gravidanza dovrebbe essere sconsigliata in tali situazioni perché comporta uno stato di ipercoagulabilità che può favorire l'insorgenza di complicanze tromboemboliche. Va inoltre considerato che il Warfarin® sodico impiegato abitualmente come anticoagulante passa il filtro placentare e può essere causa di emorragie cerebrali fatali nel feto.

V. anche: GRAVIDANZA.

Per le ripercussioni cardiocircolatorie di altre condizioni fisiologiche, V. SPORT, MEDICINA DELLO; LAVORO MUSCOLARE.

IL CUORE IN ALCUNE MALATTIE ENDOCRINE

Cuore e tiroide

Cuore e tireotossicosi

Gli effetti cardiovascolari dell'ipertiroidismo dipendono prevalentemente, ma non esclusivamente, dall'eccessiva increzione dell'ormone tiroideo. Infatti vi è sufficiente evidenza che l'ipofisi e il diencefalo sono interessati nella produzione di alcune manifestazioni della tireotossicosi. La patogenesi degli effetti cardiovascolari di tale sindrome è ancora incerta; in particolare non vi è unanimità di vedute se la tiroxina abbia un'azione diretta sull'apparato cardiovascolare (ipertiroidismo come *noxa* cardiotropa) o se, invece, gli effetti cardiovascolari siano indiretti, cioè legati esclusivamente alle alterazioni del metabolismo tessutale sistemico.

Schematicamente possiamo distinguere due aspetti della fisiopatologia cardiovascolare della tireotossicosi: 1) effetti della tireotossicosi sul miocardio; 2) effetti della tireotossicosi sul circolo.

1. *Effetti della tireotossicosi sul miocardio.* – Caratteristica emodinamica fondamentale della cardiotireotossicosi è l'aumento cospicuo della portata cardiaca. È stato supposto che tale aumento della portata cardiaca possa essere semplicemente in rapporto alle alterazioni del metabolismo tessutale e alle conseguenti modificazioni circolatorie periferiche, che si traducono in un aumento del ritorno venoso al c. come in altri stati ipercinetici. Numerose osservazioni cliniche e sperimentali sembrerebbero tuttavia dimostrare che l'aumento della portata cardiaca nell'ipertiroidismo non è secondario soltanto all'aumento del ritorno venoso ma, almeno in parte, anche all'azione diretta dell'ormone tiroideo sul muscolo cardiaco. La somministrazione di aspirina in quantità sufficiente ad innalzare il metabolismo basale a livelli simili a quelli osservati nella tireotossicosi (la prova è stata compiuta su volontari) non modifica infatti sostanzialmente la portata cardiaca. Ancora più significative sono le osservazioni condotte sugli animali col dinitrofenolo; la somministrazione di questa sostanza in quantità sufficiente ad aumentare il consumo di ossigeno del 400-500% provoca solo un modesto aumento della portata cardiaca (ca. il 100%). È stato inoltre dimostrato che l'ormone tiroideo influenza nettamente la contrattilità del muscolo papillare isolato di ratto, riducendone il tempo di accorciamento isotonico. Le modificazioni dell'attività cardiaca indotte dall'ipertiroidismo sono di tipo adrenergico e sono caratterizzate da un aumento della contrattilità, dell'automatismo e dell'eccitabilità. Tali modificazioni tuttavia non sarebbero né dipendenti né me-

Digitized by Google

diate dalle catecolamine. Infatti vi è un'ampia dimostrazione sperimentale che il blocco adrenergico farmacologico non modifica le alterazioni emodinamiche della tireotossicosi.

2. *Effetti della tireotossicosi sul circolo.* – Le modificazioni circolatorie sono praticamente sovrapponibili a quelle della fistola arterovenosa e consistono in una marcata riduzione delle resistenze vascolari periferiche e nell'apertura di *by-pass* arterovenosi nel letto vascolare. Tali modificazioni circolatorie sono la conseguenza del disordine metabolico della tireotossicosi: blocco della reazione accoppiata ossidazione-fosforilazione mitocondriale con conseguente diversione del metabolismo in senso calorigeno invece che energetico, carenza di substrati energetici, produzione di metaboliti intermedi vasoattivi che modificano il letto vascolare periferico e aumentano il ritorno venoso al c. Si produce così la sindrome ipercinetica della tireotossicosi, caratterizzata da aumento della velocità di circolo, aumento del volume/min, aumento del volume sanguigno totale. Si è già detto, tuttavia, come l'aumento della portata cardiaca debba considerarsi solo in parte conseguenza della turba vascolare periferica in quanto è sicuramente documentata un'azione diretta dell'ormone sul miocardio.

Risulta evidente dalle premesse fisiopatologiche che l'ipertiroidismo è causa di notevole impegno della riserva cardiaca e si comprende pertanto come esso possa aggravare una cardiopatia organica fino allo scompenso congestizio. Sembra inoltre dimostrato, da studi clinici, che la tireotossicosi può portare all'insufficienza cardiaca anche in assenza di malattia organica del c. È probabile che l'insufficienza cardiaca riscontrata in soggetti indenni da cardiopatie, affetti da tireotossicosi, sia il risultato del sovraccarico emodinamico associato con alterazioni del metabolismo miocardico indotte dall'ipertiroidismo. È stata documentata un'accelerata utilizzazione dei fosfati energetici con un'insufficiente trasformazione dell'energia chimica in lavoro miocardico, e in tale situazione è prevedibile una deplezione delle riserve energetiche suggerita anche dall'osservazione di una ridotta concentrazione miocardica di creatina e di ATP.

La sintomatologia cardiovascolare della tireotossicosi si può evincere dalle premesse fisiopatologiche sopra descritte. Dominano il quadro clinico i segni di un'accelerazione iperdinamica della circolazione caratterizzati da tachicardia, diminuzione della pressione arteriosa diastolica, rumori di soffio sistolico del tipo da eiezione e rumori venosi alla base del collo; frequenti i disturbi del ritmo e in particolare la fibrillazione atriale. Frequenti, ma non specifiche, le alterazioni elettrocardiografiche; si osservano le alterazioni diffuse della ripolarizzazione ventricolare, talora caratterizzate da un sopraslivellamento del tratto ST con inversione terminale dell'onda T (v. BASEDOW, MORBO DI; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI).

Cuore e mixedema

Nel mixedema, differentemente dalla tireotossicosi, predominano le lesioni cardiache dirette, anatomiche, rispetto a quelle funzionali emodinamiche. Per tale motivo è accettabile in senso etiologico la definizione di cardiopatia da mixedema proposta da Zondeck e ormai comunemente usata. Le lesioni cardiache sono analoghe a quelle osservate in altri organi e consistono in: 1) presenza pressoché costante di effusione pericardica a tipo idropericardio; 2) ipertrofia e dilatazione delle camere ventricolari; 3) fenomeni diffusi di sclerosi coronarica.

Istologicamente sonn caratteristici l'edema interstiziale e l'infiltrazione cellulare di mucoproteine acide, cui seguono fenomeni degenerativi fino alla necrosi. La sclerosi coronarica si ritrova più frequentemente nei soggetti di età avanzata. Sono stati, tuttavia, descritti reperti anatomopatologici di grave aterosclerosi coronarica in soggetti mixedematosi di età giovane, ma si tratta di segnalazioni isolate, con casistiche modeste e quindi di dubbio valore interpretativo. Infatti persiste, tuttora, in letteratura una duplice tendenza di opinione: quella sostenuta principalmente da Fishberg, che considera l'aterosclerosi coronarica come diretta conseguenza del mixedema, e quella, sostenuta tra gli altri da Friedberg, che ritiene il mixedema una condizione accelerante le lesioni vascolari aterosclerotiche.

Dal punto di vista emodinamico si osserva che la portata cardiaca, pur essendo ridotta a riposo, aumenta dopo sforzo come nel soggetto normale, almeno fino al momento in cui si manifesta l'insufficienza cardiaca, il che avviene abitualmente nelle fasi avanzate della malattia. La riduzione della portata a riposo si accompagna alla riduzione del ritorno venoso, all'aumento delle resistenze vascolari periferiche e alla riduzione della velocità di circolo. Queste modificazioni circolatorie sono esattamente opposte a quelle della tireotossicosi e riflettono in definitiva la riduzione del consumo di ossigeno tessutale.

La ridotta richiesta di ossigeno, infatti, è l'elemento condizionante le suddette modificazioni emodinamiche. V. anche: MIXEDEMA.

Cuore e ipofisi

L'ipofisi anteriore produce due ormoni che possono interessare l'apparato cardiocircolatorio: la corticotropina (ACTH), e l'ormone della crescita (STH). Gli effetti dell'iperincrezione dell'ACTH sono descritti in seguito, a proposito del rapporto tra c. e surrene.

L'eccessiva produzione di STH, usualmente dovuta ad un adenoma eosinofilo, dà luogo nell'adulto ad acromegalia e, nell'età pubere, al gigantismo ipofisario. Le lesioni cardiovascolari consistono in ipertrofia cospicua del c., specie del ventricolo sinistro, e aterosclerosi delle coronarie e delle arterie maggiori. Le alterazioni istologiche non sono specifiche e consistono in ipertrofia delle singole fibre muscolari e in una diffusa fibrosi interstiziale. Sul piano clinico si osserva frequentemente ipertensione arteriosa e comparsa di manifestazioni di insufficienza cardiaca congestizia nelle fasi avanzate della storia naturale della sindrome. In qualche caso è stata rilevata la comparsa di blocco atrioventricolare.

Contrariamente a quanto avviene per le disfunzioni di altri ormoni, nel caso dell'STH non si osserva una sindrome ben definita come entità clinica autonoma, di iposomatotropismo. L'ipopituitarismo anteriore si manifesta generalmente con manifestazioni predominanti di ipotiroidismo e di iposurrenalismo.

Cuore e corteccia surrenale

L'interesse cardiologico riguarda sostanzialmente le seguenti sindromi: la sindrome di Cushing, la sindrome di Conn, e la sindrome di Addison.

Nella sindrome di Cushing il rilievo più frequente e caratteristico dal punto di vista cardiocircolatorio è l'ipertensione arteriosa, abitualmente di grado severo e con tendenza all'accelerazione maligna. Pertanto sono usuali le complicazioni renali, cerebrali e cardiache.

Anche nella sindrome di Conn l'ipertensione arteriosa rappresenta l'alterazione cardiocircolatoria più rilevante. Tuttavia, a differenza del Cushing, le complicazioni vascolari sono molto meno frequenti, e così pure la cardiopatia ipertensiva ha una lieve rilevanza clinica. È stata

Digitized by Google

descritta una miocardiopatia ipokaliemica, ritenuta responsabile della persistenza delle alterazioni elettrocardiografiche da ipokaliemia (fig. 131) rilevata nonostante adeguato trattamento farmacologico, anch'essa con modesta espressione clinica. La buona tolleranza dell'ipertensione arteriosa nella sindrome di Conn è verosimilmente dovuta al basso livello ematico di renina che è caratteristico della ipertensione arteriosa da ormoni mineralattivi.

Nella malattia di Addison le lesioni cardiache consistono nell'atrofia del miocardio senza specifiche anormalità istologiche se si esclude un'infiltrazione di pigmento emofuscinico (atrofia bruna). Sul piano fisiopatologico e clinico l'elemento più rilevante è l'ipotensione arteriosa e l'ipovolemia secondarie, rispettivamente, alla deficienza di ormoni mineralattivi e alla perdita di acqua e sodio. La riduzione del volume circolante è responsabile della riduzione del volume cardiaco, e, conseguentemente rappresenta la condizione favorente l'instaurarsi dell'ipotrofia cardiaca. La diminuzione di ormoni mineralattivi agirebbe come condizione ipotensivante in quanto riduce la sensibilità arteriolare alle amine simpaticomimetiche endogene.

Alcuni AA. hanno documentato una riduzione assoluta della massa miocardica, per riduzione del numero e delle dimensioni delle fibre miocardiche correlata a perdita cellulare di acqua e potassio.

Clinicamente è rilevante e pressochè costante l'ipotensione arteriosa ortostatica che predispone ad episodi sincopali di tipo vasodepressivo. Il rilievo di pressione arteriosa normale nell'Addison è infrequente, e riguarda, di regola, pazienti precedentemente ipertesi.

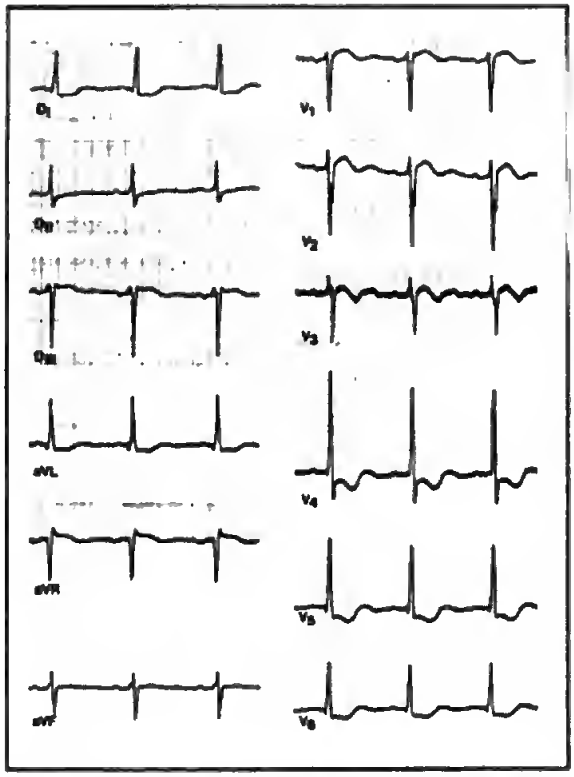


Fig. 131. Alterazioni elettrocardiografiche tipiche della fase di ripolarizzazione prodotte dall'ipokaliemia. Paziente di anni 37 affetto da sindrome di Conn con potassiemia di 2,8 mEq/l.

Non sono rilevabili alterazioni elettrocardiografiche tipiche, tuttavia sono stati descritti il basso voltaggio, la bradicardia sinusale, il prolungamento del P-R e del Q-T. In alcuni casi si ritrovano alterazioni da iperkaliemia.

V. anche: ADDISON, MORBO DI; ALDOSTERONISMI; CUSHING, MORBO E SINDROME DI.

IL CUORE NELLE MALATTIE INFETTIVE

Generalità

In linea di principio è possibile che in qualunque malattia infettiva, se le condizioni immunitarie del paziente lo consentono, anche il c. divenga sede d'impianto e di sviluppo di germi patogeni o comunque subisca alterazioni funzionali e anatomiche dirette e specifiche della *noxa*. In pratica l'impegno cardiaco si osserva più frequentemente in alcune condizioni quali l'infezione reumatica, le endocarditi batteriche, l'infezione treponemica e quella difterica; in tali affezioni la cardiopatia ha caratteri talmente peculiari e preminenti da condurre all'eponimo nosografico, e così si parla di cardite reumatica, cardite difterica, sifilide cardioaortica. È evidente che la trattazione degli argomenti esula dagli scopi di questo paragrafo, che vuole invece delineare i principi fisiopatologici generali delle sindromi cardioinfettive.

Nelle sindromi cardioinfettive si possono distinguere due aspetti: *a*) lesioni cardiache dirette; *b*) alterazioni circolatorie (shock tossinfettivo).

Lesioni cardiache dirette

Possono interessare le tre tuniche cardiache o prevalentemente una di esse. Di regola le lesioni endocardiche e pericardiche sono dirette mentre quelle miocardiche possono avere una duplice patogenesi, diretta in relazione alla *noxa*, e indiretta o ipossica da compromissione primitiva o prevalente del distretto vascolare coronarico.

Si ammette inoltre che possono entrare in gioco anche meccanismi di tipo autoimmunitario, scatenati il più delle volte da infezioni sia batteriche che virali.

Le lesioni endocardiche sono variamente localizzate nell'apparato valvolare e si estendono verso l'endocardio parietale e di regola sono di tipo produttivo, sia sotto forma di verruche (febbre reumatica) che di vegetazioni ulceropolipose (endocardite batterica).

La possibilità di alterazioni endocardiche in corso di malattie infettive va sempre tenuta presente giacché, accanto alle forme paradigmatiche di endocardite reumatica e da *Streptococcus viridans*, sono stati segnalati numerosi casi d'impianto endocardico in corso di svariate sepsi batteriche o ad opera di miceti (specie *Candida albicans*). Dubbia è invece l'esistenza di endocarditi virali nell'uomo (v. ENDOCARDITI).

Le lesioni miocardiche sono di tipo degenerativo e infiammatorio. Le prime consistono nell'interessamento primitivo delle fibrocellule, che subiscono profonde alterazioni delle strutture fino a trasformarsi in vescicole contenenti materiale ialino, come avviene nella miolisi difterica. Le alterazioni infiammatorie interessano l'interstizio e sono rappresentate da edema con infiltrazioni cellulari di linfociti, leucociti, eosinofili, cui seguono la proliferazione fibroblastica e l'evoluzione fibrosclerotica (v. MIOCARDIOPATIE).

Le lesioni pericardiche possono essere anch'esse di due tipi: scarsamente essudative o secche caratterizzate dalla prevalente produzione di fibrina oppure ampiamente essudative con dominio dell'effusione sierosa ed emorragica, che può condurre al quadro del tamponamento cardiaco (v. PERICARDITI).

Digitized by Google

Le conseguenze di tali alterazioni sono facilmente deducibili dalla descrizione anatomopatologica.

Le lesioni endocardiche possono condurre a deformità dell'apparato valvolare, come avviene nell'infezione reumatica, o a complicazioni tromboemboliche polmonari e sistemiche, come nell'endocardite batterica.

Le lesioni miocardiche sono rilevanti e spesso condizionano la prognosi delle malattie infettive. La distruzione di una vasta area miocardica con perdita di sostanza superiore al 40% conduce alla sindrome dello shock cardiogeno grave irreversibile, simile a quella dell'infarto miocardico esteso; gradi minori di compromissione miocardica raramente provocano il quadro dell'insufficienza congestizia, a meno che una cardiopatia non preesista alla malattia infettiva.

Più frequentemente, invece, si osservano aritmie di vario tipo, da quelle ipercinetiche (dalla fibrillazione atriale fino a quella ventricolare) alle turbe della conduzione. Turbe della conduzione atrioventricolare e intraventricolare sono particolarmente frequenti in alcune miocarditi tanto da diventarne un importante elemento diagnostico, come il blocco bifascicolare nella malattia di Chagas, nei paesi in cui questa è endemica, e il blocco atrioventricolare di I grado nella miocardite reumatica.

Gradi più avanzati di ostacolo della conduzione atrioventricolare fino al blocco totale si osservano invece con minore frequenza, e si può dire quasi esclusivamente nella difterite e nell'infezione reumatica.

Alterazioni circolatorie

Consistono nella sindrome dello shock tossinfettivo, che deve essere distinta da quella, precedentemente esposta, dello shock cardiogeno per ampia distruzione miocardica. Infatti la caduta della portata circolatoria non dipende da un difetto di pompa, ma da alterazioni circolatorie periferiche. Per quanto il meccanismo patogenetico esatto dello shock tossinfettivo non sia noto, vi è ampia evidenza sperimentale che esso sia assimilabile a quello istaminico e quindi sia caratterizzato da riduzione della resistenza arteriolare e sequestro (*pooling*) di sangue nel distretto splancnico, dovuto sia alla venocostrizione portale che riduce il ritorno al c. destro, sia alla compromissione della microcircolazione con paralisi del dispositivo sfinterale precapillare e spasmo di quello postcapillare.

Differentemente dallo shock cardiogeno, questa forma periferica consente alcuni successi terapeutici.

Lo shock tossinfettivo viene osservato soprattutto nel corso di gravi infezioni da germi gramnegativi (v. SHOCK).

IL CUORE NELL'ANEMIA

Generalità

Le alterazioni cardiocircolatorie che si manifestano nell'anemia non dipendono generalmente dal tipo di anemia ma sono correlate, piuttosto, alla severità e alla cronicità di essa.

Le anemie acute postemorragiche producono alterazioni cardiocircolatorie dipendenti dalla riduzione acuta del volume circolante e pertanto inquadrabili nella sindrome dello shock ipovolemico. Solo tardivamente può instaurarsi il quadro dell'anemia di tipo diluizionale e quindi la sindrome cardiocircolatoria anemica in senso stretto.

I disturbi cardiocircolatori sono apprezzabili nei soggetti con contenuto di Hb inferiore a 10 g %, ma alterazioni emodinamiche significative compaiono solo per concentrazioni di Hb inferiori a 7 g %. Le alterazioni cardiocircolatorie della sindrome anemica possono essere considerate sotto due aspetti: 1) alterazioni funzionali emodinamiche; 2) alterazioni anatomiche da ipossia miocardica.

Alterazioni emodinamiche

Le *alterazioni emodinamiche* comprendono: *a*) aumento della velocità di circolo; *b*) aumento della portata cardiaca; *c*) aumento del volume circolante.

Un accorciamento del tempo di circolo è caratteristico del quadro emodinamico dell'anemia assieme all'aumento della portata cardiaca, che è la regola nelle forme di anemia anche in presenza di insufficienza cardiaca congestizia. Le modificazioni della portata cardiaca si osservano a riposo soltanto nelle forme gravi di anemia; nelle forme meno severe la portata cardiaca a riposo è normale, ma aumenta sensibilmente dopo sforzo. Il notevole incremento della portata cardiaca dopo sforzo è uno dei meccanismi compensatori più importanti dell'anemia e ne è anche uno degli indici emodinamici più caratteristici; esso risulta sia da un aumento della gittata, sia da aumento della frequenza.

L'incremento della portata è principalmente determinato da aumento del ritorno venoso causato da riduzione delle resistenze periferiche per vasodilatazione arteriolare e apertura di cortocircuiti arterovenosi analogamente a quanto si verifica in altre situazioni come il beri-beri, la tireotossicosi, la gravidanza e la fistola arterovenosa. La dilatazione arteriolare periferica è probabilmente mediata da metaboliti vasoattivi che si liberano a causa dell'ipossia tessutale e che sono stati da diversi AA. identificati nell'ac. lattico, nell'adenosina, nella bradikinina e in altre sostanze. Altro fattore implicato nella genesi dell'alta portata cardiaca degli anemici è la riduzione della viscosità ematica.

L'importanza di tale fattore è stata sottolineata da lavori recenti e in particolare dalle ricerche sperimentali effettuate nel cane da Munray ed Escobar. Questi AA. hanno indotto nell'animale un'anemia sperimentale mediante infusione di metaemoglobina e di destrano, ed hanno osservato un aumento della portata cardiaca che, a parità di deficit di ossigeno indotto con le due metodiche, era molto maggiore dopo infusione di destrano che dopo infusione di metaemoglobina, evidentemente in conseguenza dell'effetto del primo sulla viscosità ematica.

Altri fattori di compenso sicuramente operanti nella sindrome anemica sono l'aumento del volume circolante, per l'incremento della quota plasmatica, e l'aumento dell'estrazione tessutale di ossigeno, che si verifica principalmente per spostamento a destra della curva di dissociazione della ossiemoglobina.

Il sovraccarico di volume, più o meno rilevante a seconda dell'entità dell'anemia, rappresenta un fattore di consumo della riserva cardiaca e può scatenare la comparsa di uno scompenso congestizio nei casi in cui preesista una cardiopatia.

Alterazioni anatomiche

Nelle forme croniche e severe di anemia si osserva la presenza di strie adipose disposte perpendicolarmente alla direzione delle fibre trabecolari e papillari e producenti quelle caratteristiche, seppure non specifiche, marezzature gialle del c., note come « aspetto tigrato ». Le coronarie appaiono generalmente normali. È probabile che tale processo degenerativo possa contribuire all'instaurarsi dell'ipertrofia miocardica ben dimostrata nell'anemia sperimentale.

La sindrome clinica cardiovascolare dell'anemico si configura in quella ormai comunemente chiamata ipercinetica, che accomuna varie condizioni morbose come

Digitized by Google

fistola arterovenosa, beri-beri, tireotossicosi, gravidanza, ed è caratterizzata da cardiopalmo, dispnea da sforzo, riduzione della pressione arteriosa diastolica e rumori sistolici da eiezione, d'intensità variabile, di più frequente rilievo sul 2° spazio intercostale sinistro e lungo il bordo sternale sinistro. Frequenti i rumori di soffio sulle grandi arterie e quasi costante, nelle anemie rilevanti, un rumore venoso continuo con accentuazione diastolica udibile bene sul collo, nell'area sopraclavicolare (rumore di trottola). Le manifestazioni ascoltatorie dell'anemia possono dar luogo ad erronea diagnosi di cardiopatia organica; in particolare il rumore sistolico da eiezione sul 2° spazio intercostale sinistro e il rumore venoso sistodiastolico possono porre problemi di diagnosi differenziale con la valvulopatia aortica e la persistenza del dotto di Botallo.

V. anche: ANEMIE (I, 1824).

IL CUORE NEI DISTURBI DELL'EQUILIBRIO ELETTROLITICO

Il c., come tutti gli altri organi è in contatto con liquidi (sangue, liquido interstiziale) contenenti elettroliti. È pertanto naturale che le modificazioni della concentrazione elettrolitica dei liquidi organici influenzi in misura rilevante l'attività cardiaca. Gli elettroliti di cui è meglio nota la fisiologia e la fisiopatologia sono il K^+, il Ca^{2+}, il Mg^{2+} e il Na^+, mentre piuttosto incerte sono le conoscenze sugli anioni Cl^-, HCO_3^-, $H_2PO_4^-$, e HPO_4^{2-}, almeno per quanto si riferisce al muscolo cardiaco.

Le ripercussioni cardiache degli squilibri elettrolitici si manifestano principalmente attraverso turbe del ritmo talora gravi. In questa sede tralasciamo gli aspetti clinici di tali complicanze, come pure la descrizione delle molteplici cause che possono indurre alterazioni elettrolitiche; accenneremo invece alle proprietà generali dei cationi sull'apparato cardiocircolatorio e quindi agli effetti più strettamente elettrofisiologici sul potenziale di azione della fibra miocardica.

Potassio

Il potassio è un catione che partecipa in maniera fondamentale a numerose funzioni cellulari e organiche. A livello mitocondriale esso è essenziale per la fosforilazione ossidativa del glicoso, per l'ingresso dell'ac. lattico nel ciclo di Krebs, per la fosforilazione ossidativa dei nucleotidi e quindi per la formazione dei substrati energetici: ATP e fosfocreatina. A livello citoplasmatico il potassio influenza la rigenerazione delle proteine attraverso il *turnover* degli aminoacidi e favorisce la sintesi del glicoso e del glicogeno dall'ac. lattico e dall'ac. piruvico. Oltre alle suddette azioni metaboliche cellulari il potassio regola la trasmissione degli impulsi nervosi in quanto attiva la colinacetilasi e quindi il *turnover* dell'acetilcolina a livello della placca motrice. Il potassio inoltre modula il tono adrenergico favorendo la liberazione di epinefrina e norepinefrina dal surrene; infine regola il processo di contrazione e di rilasciamento di tutte le fibre muscolari comprese quelle miocardiche. Il ruolo esatto del potassio nella fase di contrazione non è ben noto, ma è probabile che esso, insieme al sodio, controlli, con meccanismo attivo di *feedback*, l'ingresso del calcio nel sistema tubulare trasverso della membrana. Sembra sicura inoltre l'azione del potassio nella fase del rilasciamento per effetto della separazione della miosina dall'ATP-asi corrispondente.

Per quanto si riferisce agli effetti elettrofisiologici delle variazioni della potassiemia va premesso che essi variano considerevolmente in rapporto non solo all'entità della deviazione dai valori normali, ma anche in conseguenza di eventuali contemporanee modificazioni della concentrazione degli altri elettroliti e dell'equilibrio acidobasico. *Gradi moderati di iperkaliemia* determinano diminuzione del gradiente transmembrana del potassio e conseguente riduzione del potenziale di membrana a riposo, che diviene più vicino al potenziale soglia; ne deriva un aumento della soglia di eccitabilità e una contemporanea riduzione della velocità di conduzione dell'eccitamento per riduzione della pendenza della fase ascendente del potenziale d'azione.

Nell'iperkaliemia si verifica inoltre, probabilmente per aumentata permeabilità della membrana al potassio, un aumento della velocità di efflusso del potassio durante la ripolarizzazione con conseguente accorciamento di tale fase. Nelle fibre automatiche l'iperkaliemia induce riduzione della pendenza della fase 4 o di depolarizzazione spontanea che si traduce in una depressione dell'automatismo.

A seconda dell'entità della deplezione potassica l'*ipokaliemia* può provocare aumento o diminuzione del potenziale a riposo. Una riduzione moderata del potassio nel liquido di perfusione provoca in genere un aumento del gradiente transmembrana del catione e pertanto un aumento del potenziale di membrana a riposo, cui conseguono una riduzione dell'eccitabilità (aumento della soglia) e un aumento della velocità di diffusione dell'eccitamento. Per diminuita permeabilità della membrana al potassio si verifica inoltre una riduzione della velocità di efflusso dello ione durante la ripolarizzazione e un prolungamento di tale fase. Una diminuzione della concentrazione del potassio sierico sembra indurre inoltre un aumento della pendenza della fase 4 o di depolarizzazione spontanea del potenziale d'azione delle fibre segnapassi con conseguente aumento dell'automatismo (v. ELETTROCARDIOGRAFIA).

Da Surawith e Gettes è stato anche dimostrato, nell'ipokaliemia, un aumento della differenza tra la durata del potenziale d'azione delle fibre miocardiche e la durata di quello delle fibre di Purkinje, tale aumento può facilitare fenomeni di rientro. Tali effetti dell'ipokaliemia possono spiegare l'azione aritmogena della deplezione potassica, ben nota in clinica.

Gli effetti elettrofisiologici dell'iper- e ipokaliemia spiegano bene le alterazioni relative dell'ECG scalare. Nell'iperkaliemia (fig. 132) si osservano aumento di ampiezza dell'onda T, che si presenta con base ristretta e apice acuminato, pause sinusali e irregolarità del ritmo cardiaco; gradi estremi di iperkaliemia inducono notevole depressione dell'attività sinusale, slargamento dei complessi ventricolari e infine ritmi idioventricolari lenti con possibile evoluzione verso la fibrillazione ventricolare. Nell'ipokaliemia si osservano aumento di voltaggio dell'onda P e del QRS, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare con prolungamento del tratto ST, aumento d'ampiezza dell'onda U, che frequentemente si sovrappone all'onda T, e per gradi più marcati di ipokaliemia, depressione del tratto ST e inversione della T (fig. 131). Frequenti sono le aritmie, soprattutto le extrasistoli atriali e la tachicardia atriale con blocco.

Calcio

Il calcio è il catione più direttamente interessato nel processo di contrazione muscolare. È infatti opinione largamente accettata che l'ingresso del calcio nel sarcomero attraverso il sistema tubulare trasverso del reticolo sarcoplasmatico attivi la ATP-asi miosinica avviando così la dinamica delle proteine contrattili, che porta all'accorciamento delle miofibrille. Inoltre il calcio sembra regolare il *turnover* cellulare del potassio con una funzione stabilizzante sulla permeabilità di membrana. È stata infatti sperimentalmente osservata un'aumentata cattura cellulare di potassio in presenza di ipercalcemia e una deplezione potassica nell'ipocalcemia (Regan e coll.). Si può pertanto comprendere l'antagonismo farmacologico dei due cationi.

Digitized by Google

In condizioni di ipocalcemia si stabilisce una situazione assimilabile all'iperkaliemia, e viceversa.

Gli effetti elettrofisiologici del calcio sono sostanzialmente in rapporto a modificazioni del potenziale soglia e della durata del potenziale di azione. L'ipocalcemia induce nelle fibre di Purkinje un aumento della negatività del potenziale soglia, che diviene più vicino al potenziale di membrana, con conseguente aumento dell'eccitabilità. Alterazioni inverse si verificano nell'ipercalcemia e cioè diminuzione della negatività del potenziale soglia e di conseguenza riduzione dell'eccitabilità. Il calcio influenza anche la durata del potenziale d'azione per modificazioni della fase 2, che è ridotta nell'ipercalcemia e prolungata nell'ipocalcemia; ciò spiega l'accorciamento e il prolungamento dell'intervallo Q-T rispettivamente osservati nell'ECG scalare. La velocità e l'ampiezza della depolarizzazione diastolica delle fibre segnapassi è aumentata nell'ipercalcemia con conseguente aumento dell'automatismo, che può spiegare l'effetto aritmogeno dell'ipercalcemia e dei sali di calcio osservato in clinica.

Sodio

Alterazioni elettrofisiologiche significative sono state rilevate nella deplezione sodica sperimentale e riguardano soprattutto modificazioni del potenziale di azione delle fibre di Purkinje. Invece le alterazioni della sodiemia rilevabili in clinica raramente producono, se isolate, modificazioni dell'attività elettrica del c.

Magnesio

Dopo il potassio, il magnesio è lo ione intracellulare più importante; nonostante ciò le conoscenze sulla sua fisiologia sono ancora in parte incomplete e in parte suscettibili di nuovi approfondimenti. Ci sembra opportuno schematizzare l'azione del magnesio sulle fibrocellule muscolari come segue: *a*) effetto del magnesio sul *turnover* acetilcolinico cellulare; *b*) effetto del magnesio sulla ATP-asi di membrana.

Il magnesio inibisce il sistema ATP-asi del *turnover* acetilcolinico intracellulare che regola, tra l'altro, la fuoruscita del potassio durante la fase di ripolarizzazione. L'inibizione comporta una riduzione della perdita di potassio ossia un guadagno intracellulare di esso. Il blocco del *turnover* acetilcolinico, antagonizzato dalla acetilcolina e dalla ATP-asi, coinvolge anche l'attività ATP-asica della miosina e quindi il processo di contrazione muscolare. Ciò spiega bene l'effetto miorilassante del magnesio e l'antagonismo sulla contrazione muscolare con il calcio che, inversamente, attiva l'ATP-asi miosinica.

Il magnesio è il coenzima metallico della ATP-asi di membrana e pertanto ne condiziona l'attività, che consiste nella cosiddetta pompa del sodio ossia lo scambio attivo, durante la fase del recupero cellulare, tra sodio intracellulare e potassio extracellulare. Anche tale effetto del magnesio comporta in definitiva un ulteriore guadagno cellulare di potassio. Tenendo conto dell'effetto anti-ATP-asico della digitale sulla ATP-asi di membrana, si comprende bene perché l'ipomagnesiemia predisponga alla azione tossica della digitale.

Il guadagno cellulare del potassio è indubbiamente l'effetto principale del magnesio per le fibrocellule miocardiche, così come per tutte le altre cellule, ad es. quelle nervose, e spiega la riduzione dell'eccitabilità analogamente a quanto avviene con l'uso del calcio. L'analogia con lo ione calcio, tuttavia, non va oltre; infatti la riduzione dell'eccitabilità prodotta dal magnesio si associa ad una ridotta contrattilità delle fibrocellule muscolari, mentre la riduzione dell'eccitabilità prodotta dall'aggiunta del calcio, comporta, una volta che è avvenuta l'eccitazione cellulare, una maggiore energia di contrazione, fino all'arresto della fibra muscolare in sistole.

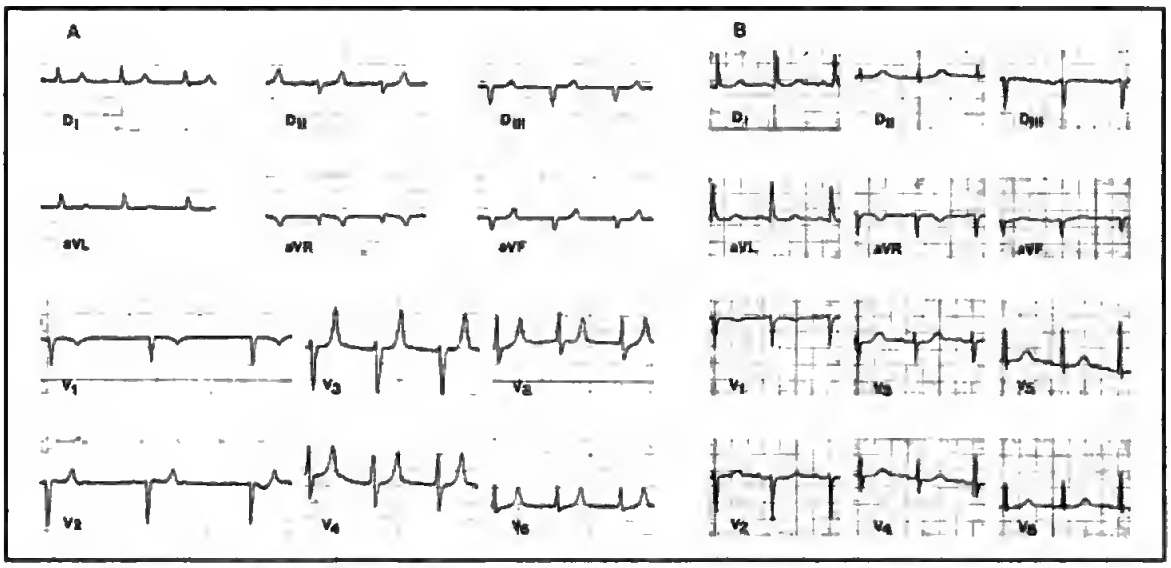


Fig. 132. Alterazioni elettrocardiografiche in paziente di anni 68, affetta da insufficienza renale e con un quadro di iperkaliemia. Nei tracciati a sinistra (*A*) si osserva l'assenza della attività sinusale. Il ritmo cardiaco è verosimilmente sostenuto da un centro giunzionale (V_1-V_3) con brevi fasi di tachicardia giunzionale a frequenza 75/min (D_1-D_2-D_3). È bene evidente una marcata deviazione a sinistra dell'asse elettrico del QRS e la presenza di alte onde T appuntite e simmetriche di tipo ischemico. Il Q-T corretto è ridotto. La paziente aveva una potassiemia di 8,5 mEq/l. Nei tracciati a destra (*B*) si può osservare la completa normalizzazione dell'ECG dopo correzione dell'iperkaliemia, e in particolare, la riduzione della deviazione assiale sinistra del QRS e la normalizzazione morfologica della fase di ripolarizzazione.

Digitized by Google

Gli effetti del magnesio sull'automatismo sono assimilabili, invece, a quelli del potassio: l'aumento del magnesio, analogamente a quello del potassio, riduce l'automatismo delle cellule segnapassi, e viceversa. È verosimile che il sinergismo dei due cationi Mg^{2+} e K^{+} sull'automatismo dipenda dall'azione impedente sulla depolarizzazione diastolica delle cellule segnapassi.

IL CUORE NELLE MALATTIE RENALI

Gli aspetti patogenetici principali della sindrome cardiorenale sono l'ipertensione arteriosa, la ritenzione idrosalina, l'ipoalbuminemia, le alterazioni dell'equilibrio elettrolitico sierico e l'aumento dell'azoto ureico ematico. L'ipertensione arteriosa è indubbiamente il momento patogenetico più importante, ma certamente non può considerarsi in tutti i casi quello che isolatamente conduca all'impegno cardiaco fino allo scompenso congestizio.

Ciò vuol dire che l'incidenza patogenetica dei fattori precedentemente segnalati varia a seconda della natura della malattia renale e della sua evoluzione clinica.

Può essere utile, per comodità descrittiva, distinguere tre aspetti della sindrome cardiorenale: 1) sindrome cardiorenale delle nefropatie acute; 2) sindrome cardiorenale delle nefropatie croniche; 3) sindrome cardiorenale nefrovascolare.

Nefropatie acute

Comprendono la glomerulonefrite acuta diffusa e la tubulonecrosi acuta. Nel primo caso l'ipertensione arteriosa è di precoce insorgenza, in genere di grado moderato e non supera i valori di 180/100; è apparentemente indipendente dal sistema renina-angiotensina e può invece dipendere dall'aumento del volume plasmatico circolante associato ad un moderato aumento del tono vasocostrittore.

Sono stati descritti anche casi con crisi ipertensive e con encefalopatia ipertensiva, ma non si può escludere che in tali circostanze si sia trattato di ipertensione preesistente misconosciuta o a carattere labile che sia stata « accelerata » per effetto della nefropatia acuta. Più rilevanti invece sono la ritenzione idrosalina e l'ipoalbuminemia, che conducono all'edema tessutale generalizzato e che, secondo l'opinione più largamente diffusa, provocano anche la dilatazione delle camere cardiache e la congestione polmonare, facilitando la comparsa dello scompenso congestizio globale, spesso anche in assenza di una rilevante alterazione della riserva cardiaca. È evidente che l'ipertensione arteriosa, anche moderata, o una cardiopatia preesistente riducono notevolmente il margine di sicurezza in una condizione del tutto singolare qual è la sindrome suddetta, in cui è rilevante il fatto che è l'edema a precedere la congestione e non viceversa, secondo le regole generali dello scompenso cardiaco. Il quadro istopatologico di miocardite sierosa, descritto da Gore e Saphir nel 10% di 160 casi di glomerulonefrite acuta e subacuta dimostrata all'esame autoptico, non è considerato dalla maggior parte degli AA. come una lesione anatomica diretta e rilevante, ma piuttosto null'altro che l'aspetto morfologico dell'imbibizione idrosalina del c. che, a causa della lesione del filtro glomerulare, interessa, come si è detto, tutti gli organi.

Le alterazioni elettrolitiche sono in genere modeste e in taluni casi possono essere iatrogene, come l'iponatremia diluzionale che può seguire ad un'entusiastica somministrazione di liquidi per forzare la diuresi.

Analoghe considerazioni possono essere fatte per la tubulonecrosi acuta, nel senso che l'ipertensione arteriosa svolge un ruolo meno rilevante rispetto agli altri fattori patogenetici e può mancare del tutto in casi particolari di tubulonecrosi acuta quali quelli che seguono allo schock prolungato, specialmente quello traumatico. Nella sindrome cardiorenale acuta alcuni AA. comprendono anche l'eclampsia gravidica, perché i reperti clinici cardiocircolatori e umorali sono molto affini a quelli della glomerulonefrite acuta. Tuttavia l'ipertensione arteriosa non ha il carattere moderato della nefrite acuta, ma viceversa quello grave e preoccupante dell'ipertensione maligna, con presenza costante dell'encefalopatia ipertensiva, così caratteristica e rilevante da giustificare l'eponimo della sindrome (eclampsia). Se da una parte è vero che il più delle volte l'ipertensione si manifesta nel 3° trimestre della gravidanza, dopo i segni del danno renale (albuminuria, edemi, oliguria), dall'altro è dubbio che l'ipertensione abbia carattere secondario rispetto alla nefropatia gravidica. Tuttavia il problema della priorità cronologica nell'intreccio nefropatia-ipertensione della tossiemia gravidica è tutt'altro che risolto, soprattutto perché la differenziazione tra una nefropatia eclamptica e una nefropatia ipertensiva è possibile solo all'esame ultrastrutturale di un prelievo bioptico del rene. È opinione più largamente diffusa che, nella maggior parte dei casi di eclampsia gravidica, si abbia l'accelerazione verso la fase maligna di un'ipertensione arteriosa preesistente e quasi sempre misconosciuta e che ipertensione e nefropatia si collochino in un circolo vizioso autosostenuto.

Nella pielonefrite acuta abitualmente non si osserva ipertensione arteriosa.

Nefropatie croniche

Comprendono la glomerulonefrite cronica, la pielonefrite cronica e il rene policistico. Contrariamente alla sindrome cardiorenale acuta, l'ipertensione arteriosa compare tardivamente nel corso della malattia, nelle fasi di avanzata insufficienza renale. L'ipertensione in parte è legata alla ritenzione idrosalina, in parte all'aumento dell'attività reninica dell'apparato iuxtaglomerulare, in parte probabilmente ad incapacità dei reni di distruggere o di eliminare una sostanza pressoria; l'ipertensione in corso di pielonefrite sembra chiamare in causa una reazione alla distruzione tubulare. Quando l'ipertensione si manifesta, tende all'evolutività verso la forma accelerata, ed è la causa terminale in molti casi.

È importante ricordare che l'iperazotemia caratteristica nel decorso delle nefropatie croniche può produrre una pericardite fibrinosa con scarsa sintomatologia, ma anche una pericardite essudativa emodinamicamente significativa. Altrettanto rilevanti possono essere i disordini dell'equilibrio elettrolitico e in particolare l'iperkaliemia e l'ipocalcemia. L'uso incongruo di una quantità di liquidi eccessiva può condurre alla iponatremia diluizionale.

Per gli effetti cardiaci dei disturbi elettrolitici v. sopra: il *c. nei disturbi dell'equilibrio elettrolitico*. L'ipertensione arteriosa severa associata ad uremia è sempre un formidabile problema terapeutico, perché l'uso di farmaci antipertensivi è in antagonismo con l'esigenza di negativizzare il bilancio uremico. Purtroppo è di constatazione pressoché costante che qualunque sia la condotta terapeutica, l'evoluzione fatalmente infausta della sindrome non è significativamente modificata.

Nefropatie vascolari

Comprendono le displasie fibromuscolari dell'arteria renale, l'occlusione trombotica o embolica dell'arteria renale, l'aneurisma, la fistola arterovenosa e la compressione esterna da cisti o tumori. In questa condizione

Digitized by Google

l'ipertensione arteriosa è l'aspetto più rilevante e sembra prevalentemente secondaria ad aumentata secrezione renina da parte del corpo iuxtaglomerulare che sarebbe sensibile, come un barocettore, alla diminuzione della pressione laterale sulle pareti dell'arteriola afferente. Contribuisce al mantenimento dell'ipertensione l'aldosteronismo secondario con ipokaliemia e iperkaluria che accompagna frequentemente l'ipertensione nefrovascolare come pure l'ipertensione maligna, la tossiemia gravidica e altre affezioni non ipertensive (cirrosi epatica, insufficienza cardiaca).

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE; RENE E RACINETTO.

IL CUORE NEI DISTURBI NUTRIZIONALI

Cuore e obesità

Premesso che in alcuni casi esiste uno stretto rapporto tra obesità (v.) e malattie organiche quali l'ipercorticosurrenalismo, il mixedema, il diabete mellito, etc. e che tali malattie possono avere ripercussioni sull'apparato cardiovascolare anche tramite fattori patogenetici diversi dall'obesità, possiamo ricondurre gli effetti cardiocircolatori dell'obesità (indipendentemente dalla causa che l'ha indotta) a due tipi di alterazioni: funzionali e anatomiche.

Modificazioni funzionali

L'incremento del tessuto adiposo comporta un incremento del letto vascolare con conseguente aumento del volume sanguigno e della portata cardiaca. Il tessuto adiposo non si comporta infatti come un organo di accumulo ma presenta un attivo metabolismo corrispondente ad un consumo di ossigeno di 2 ml/min/100 g, di poco inferiore a quello di altri tessuti parenchimatosi. La pressione arteriosa è spesso aumentata, ma per valutare con esattezza la frequenza di tale associazione è necessario considerare l'errore in eccesso che deriva dall'uso degli abituali manometri per la misura incruenta della pressione dell'arteria omerale.

Per ottenere valori corretti più vicini a quelli diretti intrarteriosi sarebbe conveniente usare bracciali manometrici più ampi di 12-35 o di 14-40 cm; nei casi di estremo volume del braccio è più opportuno eseguire la misura sull'arteria radiale ponendo il bracciale sull'avambraccio.

Non vi è dubbio che le suddette modificazioni emodinamiche (aumento del volume sanguigno della portata cardiaca e della pressione arteriosa) producono un aumento del lavoro cardiaco e un consumo progressivo dei fattori di riserva del miocardio. Il lavoro cardiaco aumenta più vistosamente sotto sforzo a causa dell'aumentata richiesta di O_2 dei muscoli scheletrici sottoposti ad un carico inerziale superiore alla norma. Per lo stesso motivo l'aumento del lavoro cardiaco si accompagna ad un aumento del lavoro respiratorio, che spiega la facile e precoce comparsa di dispnea e di cardiopalmo durante la fatica nei soggetti obesi. In condizioni di riposo, tuttavia, i volumi respiratori sono in genere normali o dimostrano solo un lieve deficit ostruttivo. Una sindrome particolare, collegata con l'obesità ma, solo in parte dipendente da essa, è quella di Pickwick (v. PICKWICK, SINDROME DI; v. anche sotto, col. 1912) caratterizzata da obesità, sonnolenza, ipoventilazione alveolare cronica e ipertensione polmonare.

Modificazioni anatomiche

È molto frequente il riscontro di un accumulo di grasso sull'epicardio ventricolare con infiltrazione dei fasci muscolari superficiali. L'aumento dello spessore del cuscinetto adiposo apicale contribuisce spesso in maniera rilevante a produrre l'ingrandimento dell'ombra cardiaca osservata con frequenza all'esame radiografico del torace e che può indurre ad una errata diagnosi di dilatazione e ipertrofia ventricolari.

È interessante rilevare che tali modificazioni anatomiche isolatamente non sono rilevanti e che una dilatazione e un'ipertrofia del ventricolo sinistro possono rilevarsi nell'obeso in conseguenza non tanto del carico emodinamico, quanto per la frequente associazione con il diabete e l'iperlipemia, che accelerano la comparsa della malattia aterosclerotica. Il problema del rischio coronarico nella obesità non è ancora definitivamente chiarito, anche se vi è sufficiente evidenza che tale rischio è più elevato nell'obeso con diabete, iperlipemia e ipertensione.

Secondo gli studi epidemiologici longitudinali eseguiti negli ultimi anni, l'obesità isolata deve considerarsi un fattore di rischio coronarico debole o dubbio.

Cuore e denutrizione

Nei gravi stadi denutritivi si producono a carico dell'apparato cardiovascolare modificazioni funzionali opposte a quelle dell'obesità e consistenti in una riduzione della portata cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza sinusale. Si può osservare invece un aumento del volume sanguigno per incremento della quota idrica.

Tale condizione spiega la facile insorgenza dell'edema anche per effetto concomitante della ridotta pressione oncotica del sangue, secondaria all'ipoalbuminemia.

Le alterazioni anatomiche cardiache più frequenti sono l'ipotrofia muscolare, la degenerazione fibrocellulare grassa e l'atrofia bruna. Se si eccettua la facilità all'edema, i disturbi cardiocircolatori, sono modesti, specialmente se il paziente denutrito non si sottopone ad attività fisica. Più spesso invece possono comparire manifestazioni d'insufficienza cardiaca congestizia, quando la riabilitazione nutrizionale avviene in maniera rapida, specie per i liquidi.

Sindromi cardiache particolari osservate in caso di denutrizione sono: *a*) la cardiopatia nutrizionale africana; *b*) la sindrome del kwashiorkor (v.).

Nel primo caso si tratta di una sindrome d'insufficienza cardiaca congestizia osservata nelle popolazioni bantù e distinta dalla cardiopatia da beri-beri. All'esame anatomopatologico il cuore appare dilatato e ipertrofico, con focolai di fibrosi miocardica, trombi murali ed emboli periferici. La distinzione tra questa forma e la fibrosi endomiocardica africana è oscura.

Il kwashiorkor colpisce invece elettivamente i bambini denutriti. Anch'esso è indipendente dal beri-beri e pertanto non è influenzato dalla tiamina; dipende principalmente da carenza proteica, ma certamente concorrono altri fattori come anemia, infezioni, disordini elettrolitici. Le alterazioni cardiache si associano di regola a quelle epatiche, ma a volte sono meno rilevanti o addirittura assenti; consistono in processi degenerativi delle fibre miocardiche con fibrosi secondaria, prevalenti nel ventricolo sinistro.

Il cuore nelle avitaminosi

Manifestazioni cardiovascolari rilevanti da avitaminosi compaiono soltanto nella sindrome del beri-beri, dovuta a carenza di Vit. B_1.

La carenza di Vit. A e di ac. nicotinico non si accompagnano infatti ad alterazioni cardiache, anche se modificazioni elettrocardiografiche isolate sono state descritte nella pellagra da vari AA. e attribuite a carenza di Vit. PP sul criterio della loro totale regressione dopo iniezione endovenosa di tale vitamina (Feil, Porter, Higgenbotham). Solo raramente, nelle forme più gravi di scorbuto, è

Digitized by Google

stata osservata una pericardite emorragica. Il rachitismo non si accompagna a modificazioni cardiache se non a quelle del c. polmonare secondario ad eventuali deformità della gabbia toracica. L'eccesso di Vit. D, somministrata a scopo terapeutico, può occasionalmente causare calcificazioni miocardiche, delle valvole cardiache e della media arteriosa. La sindrome di stenosi aortica sopravalvolare congenita associata all'ipercalcemia è stata da alcuni AA. attribuita ad un difetto congenito del metabolismo della Vit. D o ad eccessiva ingestione di questa vitamina dalla madre, durante la gravidanza.

Cuore e beri-beri

Il beri-beri (v.) è una sindrome secondaria a carenza di Vit. B_1 (tiamina). La carenza di tiamina in genere non è isolata e si associa a deficienza delle altre vitamine del gruppo B, della Vit. C e della PP. Tuttavia la mancanza della tiamina è preminente per la patogenesi della sindrome cardiocircolatoria e neurologica del beri-beri. Attualmente, nei paesi europei e in quelli a più elevato tenore di vita, la sindrome pura, così come è stata descritta dai primi AA., è praticamente scomparsa. Viceversa si possono osservare forme di beri-beri secondarie o associate ad altre condizioni quali l'alcolismo cronico, il diabete mellito, la tireotossicosi, la malattia di Simmonds, con frequenza non trascurabile, specialmente se si ha la disposizione mentale a ricercarle. Piuttosto raramente, ma significativamente, il beri-beri è stato osservato anche nel corso della gravidanza.

1. *Fisiopatologia.* – La tiamina è il componente fondamentale dell'enzima cocarbossilasi che inizia i processi ossidativi cellulari dell'ac. piruvico attraverso i quali la molecola si avvia al ciclo di Krebs e quindi al metabolismo ossidativo energetico intramitocondriale. Ne consegue accumulo di ac. piruvico, che può considerarsi il più importante metabolita intermedio cellulare e il serbatoio principale che rifornisce l'acetato attivo.

Il blocco del piruvato comporta anche l'aumento del lattato, la riduzione delle scorte di ATP e del consumo di ossigeno cellulare. Le modificazioni cardiocircolatorie seguono appunto all'aumento dei suddetti metaboliti acidi, e sono sostanzialmente analoghe a quelle già descritte per l'anemia e la tireotossicosi, indicate come sindrome ipercinetica. Nel beri-beri tale sindrome comprende la riduzione delle resistenze periferiche arteriolari, l'apertura di comunicazioni dirette arterovenose, e quindi l'aumento del ritorno venoso al c. e della velocità di circolo. Ne conseguono l'aumento di portata e la dilatazione delle camere cardiache. L'aumento di portata è ottenuto prevalentemente dall'aumento della frequenza cardiaca. Studi emodinamici nel c. di ratto hanno dimostrato una riduzione della contrattilità ventricolare per cui è presumibile che, anche nell'uomo, a differenza di quanto avviene nell'ipertiroidismo, la gittata pulsatoria non sia elevata. Costante è l'aumento del volume sanguigno circolante, dovuto prevalentemente all'incremento della quota plasmatica. L'insufficienza cardiaca congestizia, di regola nelle forme conclamate, è probabilmente la conseguenza del sovraccarico emodinamico e del disordine biochimico che si traduce in una deficiente produzione di energia.

2. *Anatomia patologica.* – Costante è il rilievo macroscopico di dilatazione e ipertrofia delle camere cardiache, a volte con prevalente interessamento delle sezioni destre. Istologicamente sono stati descritti fenomeni degenerativi delle fibrocellule muscolari con edema interstiziale e perivascolare, che comunemente sono considerate aspecifiche.

3. *Quadro clinico.* – È caratterizzato dall'associazione della sindrome cardiocircolatoria ipercinetica con una sindrome neurologica di tipo polinevritico. Quest'ultima si manifesta in genere con dolori ai polpacci, durante il cammino, che possono simulare un'arteriopatia ostruttiva, e da intensa astenia muscolare degli arti. Sono presenti anche dolore muscolare a riposo sia spontaneo che provocato, nonché parestesie o anestesie a guanto degli arti, con perdita dei riflessi profondi. La sindrome clinica cardiovascolare della forma pura e isolata è sovrapponibile a quella di altre situazioni caratterizzate da elevata portata cardiaca a basse resistenze vascolari (anemia, ipertiroidismo, fistole arterovenose). L'insufficienza cardiaca ha i caratteri dell'insufficienza cardiaca congestizia totale, con manifestazioni cliniche d'ipertensione polmonare e venosa sistemica. Importante sul piano clinico può essere il rilievo di un accorciamento del tempo di circolo, che è invece prolungato nelle varietà etiologiche più comuni dell'insufficienza cardiaca. In tutti i casi di beri-beri orientale, descritti da Aalsemeer e Wenckebach in fase di insufficienza cardiaca, lo scompenso destro era isolato o prevalente. Si è già accennato tuttavia che la forma isolata di beri-beri è pressochè scomparsa, almeno nei nostri paesi, per cui è importante ricercarlo in tutte quelle condizioni cliniche già enunziate, che comunemente si possono associare a carenza di Vit. B_1. In linea generale si può ritenere valido l'orientamento di sospettare un'eventuale avitaminosi B_1 in presenza di cardiomegalia o di scompenso congestizio (soprattutto se prevalentemente destro) che siano sproporzionati alla condizione etiologica prevalente oppure clinicamente isolati. Questo orientamento generale inevitabilmente si dovrà scontrare con il complesso problema delle cardiomiopatie primitive o secondarie, soprattutto quella alcolica, ma offre il vantaggio non trascurabile di un approccio terapeutico con la tiamina, che può essere decisivo, oltre che per la diagnosi di beri-beri (con criterio *ex iuvantibus*), anche per il vantaggio terapeutico che in tal caso è decisivo per la guarigione del paziente. Le possibilità di diagnosticare il beri-beri al di fuori di tale criterio sono piuttosto scarse. Da alcuni AA. si è sottolineata l'importanza diagnostica della ricerca del piruvato nel sangue a digiuno e dopo pasto glicidico; ma è ormai opinione diffusa che tale metodo non ha carattere di specificità. Maggior valore diagnostico riveste la determinazione urinaria della tiamina.

Cuore e alcolismo

È opinione ancora largamente diffusa che l'alcol non rappresenti una *noxa* cardiotropa, ma che al contrario possa svolgere un'azione benefica nelle malattie dell'apparato cardiovascolare. Tale opinione deriva probabilmente dalla duplice osservazione che nei pazienti con cirrosi epatica alcolica vi è scarsa incidenza di aterosclerosi coronarica e che l'uso dell'alcol riesce talora benefico nell'attacco anginoso. Più recenti osservazioni hanno invece documentato una spiccata azione cardiotossica dell'alcol e dimostrato che l'ingestione di quantità rilevanti dello stesso può portare allo sviluppo di una malattia miocardica.

Il metabolismo dell'alcol è stato chiarito da recenti osservazioni. L'alcol etilico è convertito nel fegato in acetaldeide dall'alcol-deidrogenasi, enzima contenente zinco, che richiede come cofattore la nicotinamide adenindinucleotide (NAD). Nella formazione di acetaldeide il NAD è simultaneamente convertito nella forma ridotta (NADH). L'acetaldeide è quindi ossidata ad ac. acetico dall'acetaldeide-deidrogenasi, che richiede come cofattore ancora NAD, con ulteriore formazione di NADH. L'aumento del rapporto NADH/NAD nel c. e nel fegato può provocare profonde alterazioni nel metabolismo intermedio. L'aumentato rapporto NADH/NAD può inoltre

Digitized by Google

spiegare l'aumentata sintesi di trigliceridi e l'aumentata produzione di lattato dal piruvato riscontrata nel c. e nel fegato.

Ricerche cliniche e sperimentali hanno inequivocabilmente dimostrato che l'alcol ha effetto depressivo sulla contrattilità miocardica. L'alcol etilico al 15%, infuso nel cane per un periodo di 2 h, provoca infatti netta riduzione della portata cardiaca e aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Analoghe modificazioni emodinamiche sono state recentemente dimostrate nell'uomo.

Più contraddittori sono invece i dati che si riferiscono all'effetto dell'alcol sul flusso coronarico; in alcuni lavori sperimentali recenti è stato infatti documentato un aumento delle resistenze coronariche, mentre altri avrebbero dimostrato una riduzione delle resistenze con aumento del flusso.

Per quanto si riferisce all'azione sull'apparato vascolare periferico, sembra dimostrata una netta azione vasodilatatrice dell'alcol, superiore a quella dell'ac. nicotinico, con cospicuo aumento della circolazione periferica ed eventuale comparsa di sindrome da alta portata anche in assenza di malattia epatica. La dilatazione periferica sembra secondaria a depressione vasomotoria centrale.

L'esistenza di una cardiomiopatia alcolica dell'uomo è largamente documentata da osservazioni cliniche e anatomopatologiche. Dal punto di vista anatomopatologico il c. è dilatato in tutte le sezioni e possono osservarsi trombi murali polmonari e sistemici. Sull'endocardio sono frequenti zone di fibroelastosi. Istologicamente si osservano vari gradi di degenerazione, fino alla ialinosi. Studi ultrastrutturali hanno dimostrato gravi alterazioni delle creste mitocondriali, del reticolo sarcoplasmatico e delle miofibrille, con inclusione di materiale lipidico. I sintomi e i segni della cardiomiopatia alcolica non sono specifici. È segnalata con una certa frequenza la tachicardia sinusale a riposo con battiti prematuri ventricolari. Frequente è la fibrillazione atriale. Le anomalie elettrocardiografiche sono costanti, ma le modificazioni dell'onda T, descritte originariamente da Evans col termine *spinose* o *bifide*, si riscontrano infrequentemente e comunque non sembrano specifiche. Nel decorso della malattia possono comparire complicanze emboliche e le manifestazioni dell'insufficienza congestizia.

Recentemente è stata proposta una classificazione emodinamica della cardiomiopatia alcolica in tre stadi. Nello stadio iniziale o stadio 1° l'indice cardiaco (gittata cardiaca/min per m² di superficie corporea) e le pressioni endocavitarie sono normali. Vi è un'onda atriale sinistra prominente con conseguente galoppo presistolico. Il volume telediastolico ventricolare sinistro è normale, ma vi è una modesta riduzione della frazione di eiezione cioè del rapporto tra il volume telediastolico e la differenza tra volume telediastolico e volume telesistolico, determinati con metodo angiocardiografico. Lo stadio 2° è caratterizzato da un indice cardiaco ancora normale, ma da un discreto aumento del volume e della pressione telediastolica, con moderata riduzione della frazione di eiezione. Nello stadio 3° o fase tardiva della malattia si rileva un basso indice cardiaco, un abnorme aumento delle pressioni endocavitarie e del volume telediastolico e una marcata riduzione della frazione di eiezione. La prognosi nei primi stadi è buona, mentre è severa nelle fasi più avanzate. Recenti studi emodinamici avrebbero dimostrato la possibilità di svelare una cardiomiopatia alcolica, anche in assenza di segni clinici, mediante misurazioni emodinamiche effettuate prima e dopo aumento del postcarico ventricolare sinistro indotto con infusione endovenosa di angiotensina. In un recente studio effettuato su pazienti alcolisti apparentemente esenti da cardiopatia è stato infatti riscontrato, dopo infusione di angiotensina, un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra e della pressione polmonare media suggestivo di una cardiomiopatia latente. È auspicabile l'impiego sempre più largo di metodiche anche incruente che consentano un *dépistage* della cardiomiopatia alcolica negli stadi più iniziali, perché è in tali stadi che le alterazioni anatomiche indotte dall'alcol sono ancora reversibili.

Bibliografia

Bellet S., *Clinical Disorders of the Heart Beat*, 1971, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
De Groot W. S., Leonard J. J., *Amer. Heart J.*, 1970, 79, 265.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Gordon B. L., *Clinical Cardiopulmonary Physiology*, 1969, 3 ed., Grune & Stratton, New York.
Gould J., *Amer. Heart J.*, 1972, 79, 422.
Hurst J. W., *The Heart*, 1974, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Masini V., *G. Ital. Cardiol.*, 1971, 1, 383.
Oram S., *Clinical Heart Diseases*, 1971, Heinemann, London.
Varat M. A., Adolph R. J., Fowler N. O., *Amer. Heart J.*, 1970, 83, 415.

MICHELE PISTOLESE E GIUSEPPE RICHICHI

INSUFFICIENZA O SCOMPENSO CARDIACO

SOMMARIO

DEFINIZIONE col. 1827

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO col. 1828

Scompenso cardiaco destro « puro » (col. 1828). - Scompenso cardiaco sinistro « puro » (col. 1828). - Scompenso cardiaco congestizio (col. 1831). - Scompenso ad alta portata (col. 1831). - Scompenso cardiaco da adiastolia (col. 1832). - Cause rare di insufficienza cardiaca (col. 1833). - Scompenso cardiaco refrattario (col. 1833). - L'insufficienza cardiaca nell'infarto miocardico (col. 1833).

FATTORI AGGRAVANTI O PRECIPITANTI LO SCOMPENSO CARDIACO col. 1834

Alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaci (col. 1835). - Riduzione del flusso coronarico (col. 1835). - Processi infettivi (col. 1835). - Tromboembolia polmonare (col. 1836). - Aumento del volume ematico (col. 1836). - Anemia (col. 1836). - Attività fisica (col. 1836). - Emozione, iperincrezione di catecolamine a sbalzi pressori (col. 1837). - Gravidanza e parto (col. 1837). - Condizioni ambientali (col. 1837). - Riduzione dell'apporto digitalico (col. 1838). - Farmaci ad azione inotropo-negativa (col. 1838). - Anestesia chirurgica (col. 1838). - Altre cause (col. 1838).

FISIOPATOLOGIA col. 1839

Basi ultrastrutturali della legge di Starling (col. 1840). - Alterazioni biochimiche del cuore in scompenso (col. 1841). - Alterazioni contrattili e meccaniche (col. 1844). - Alterazioni del sistema adrenergico nello scompenso (col. 1845). - Meccanismi di compenso (col. 1845). - Metodi strumentali che forniscono l'espressione diretta o indiretta delle prestazioni ventricolari della contrattilità miocardica (col. 1846).

ANATOMIA PATOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO col. 1848

CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI SCOMPENSO col. 1850

SINTOMI COMUNI AGLI SCOMPENSI SINISTRO E DESTRO col. 1851

Variazione della frequenza cardiaca (col. 1851). - Contrazione della diuresi (col. 1851). - Cianosi (col. 1852). - Dilatazione cardiaca (col. 1852). - Rilievi ascoltatori (col. 1854). - Segni di bassa perfusione tessutale (col. 1854).

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA SINISTRA [i.c.s.] col. 1854

Dispnea da sforzo (col. 1854). - Dispnea a riposo, ortopnea (col. 1855). - Dispnea parossistica notturna (asma cardiaco) (col. 1856). -

Digitized by Google

Diagnosi differenziale della dispnea cardiaca (col. 1856). - **Edema polmonare acuto** (col. 1856). - **Sintomi propri dell'i.c.s.** (col. 1857): *Quadro clinico obiettivo polmonare.* - *Tosse.* - *Emoftoe.* - *Respiro di Cheyne-Stokes.* - *Polso alternante.* - *Tromboembolie sistemiche.*

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA DESTRA [i.c.d.] col. 1859

Turgore venoso (col. 1860). - **Segni di interessamento epatico** (col. 1860). - **Edemi e segni di ritenzione idrica** (col. 1862). - **Altri sintomi dello scompenso destro** (col. 1862): *Sintomi respiratori.* - *Sintomi neurologici.*

INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO NELLO SCOMPENSO CARDIACO col. 1865

Indagine emodinamica (col. 1865). - **Indagine radiologica** (col. 1865). - **Indagini di laboratorio** (col. 1868).

DECORSO E PROGNOSI DELLO SCOMPENSO CARDIACO col. 1869

DEFINIZIONE

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica, caratterizzata da diversi sintomi e segni obiettivi conseguenti sia a un insufficiente apporto di sangue nell'albero arterioso sia a un insufficiente accomodamento di sangue e/o espulsione del medesimo, che ritorna dalle vene sistemiche o polmonari al c.

In entrambe queste condizioni si determina una incapacità del c. a fornire un flusso di sangue adeguato alle esigenze dei tessuti. Usualmente, lo scompenso cardiaco è caratterizzato da una riduzione più o meno grave della portata cardiaca: peraltro esso si può verificare anche per valori di portata cardiaca superiore alla norma quando in particolari condizioni (anemia severa, ipertiroidismo, febbre, gravidanza, etc.) l'apporto di ossigeno ai tessuti è insufficiente rispetto a quello loro necessario.

La sindrome clinica di scompenso cardiaco è classicamente distinta in vari quadri clinici che possono presentarsi isolatamente o associati in varia successione temporale (tab. VII).

Lo *scompenso cardiaco* è di tipo *destro* o di tipo *sinistro* a seconda che l'incapacità ad accogliere e/o espellere sangue sia dell'atrio e/o del ventricolo di destra, o dell'atrio e/o del ventricolo di sinistra. Questa condizione di insufficienza può interessare entrambe le sezioni del c. sin dal primo presentarsi del quadro clinico o interessare prima la sezione di sinistra per poi estendersi alla destra, determinando il quadro dello *scompenso cardiaco congestizio*. Lo scompenso cardiaco congestizio è quindi la coesistenza dello scompenso cardiaco di tipo sinistro e di tipo destro. In passato, e ancor oggi da alcuni AA., il termine congestizio è riservato a quelle forme di scompenso con più evidenti fenomeni di stasi venosa, quindi soprattutto allo scompenso cardiaco destro.

Lo *scompenso ad alta portata* è tipico di alcune malattie, nelle quali lo scompenso cardiaco è in parte conseguenza di un aumento del lavoro volumetrico del c. (ipertiroidismo, beri-beri) e nelle quali l'insufficienza contrattile del c. si verifica per valori di portata cardiaca normali o elevati in assoluto ma relativamente bassi in rapporto alla malattia di base.

Lo *scompenso cardiaco da adiastolia* consegue ad un ostacolo al riempimento diastolico ventricolare e può essere indipendente dalla presenza di un deficit di contrattilità.

Lo *scompenso cardiaco refrattario* (che va distinto da quello irreversibile) è una condizione clinica caratterizzata dall'inadeguata risposta ai medicamenti, in conseguenza dell'esistenza di situazioni cardiache o extracardiache la cui specifica correzione condiziona l'efficacia del trattamento.

TAB. VII. QUADRI CLINICI DI SCOMPENSO CARDIACO

Scompenso cardiaco destro
Scompenso cardiaco sinistro
Scompenso cardiaco congestizio
Scompenso cardiaco ad alta portata
Scompenso cardiaco da adiastolia
Scompenso cardiaco refrattario

Lo scompenso cardiaco viene comunemente distinto nella trattatistica dallo stato di shock (v.). In realtà, e ciò è soprattutto valido per lo shock cardiogeno, tale distinzione non ci sembra corretta, essendo entrambe le forme il risultato finale, sia pure con caratteristiche cliniche diverse, dell'insufficiente funzione contrattile del c. Nello scompenso prevalgono i segni clinici di ingorgo del sistema venoso polmonare o sistemico, nello shock cardiogeno prevalgono i segni di insufficiente perfusione periferica tessutale.

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO

Scompenso cardiaco destro « puro »

Esso si verifica sia per ostacolo allo svuotamento atriale destro, sia per insufficienza contrattile ventricolare destra.

1. *Ostacolo allo svuotamento atriale.* – Si verifica tipicamente nella stenosi tricuspidale e nel mixoma atriale destro.

2. *Insufficiente funzione contrattile del ventricolo destro.* – Può verificarsi in corso di varie affezioni:

a) *cuore polmonare acuto*, espressione di un aumento del lavoro ventricolare destro per improvviso incremento della pressione a livello dell'arteria polmonare quale si ha in corso di *embolia polmonare* o di affezioni acute del parenchima polmonare come il pneumotorace o l'asma bronchiale;

b) *cuore polmonare cronico* conseguente a tromboembolismi ripetuti o a croniche alterazioni del parenchima polmonare;

c) *cardiopatie congenite*: 1) con ostacolo alla eiezione ventricolare destra sia per stenosi orifiziale sia per l'esistenza di ipertensione polmonare (stenosi infundibulare o valvolare polmonare, sindrome e complesso di Eisenmenger, tetralogia di Fallot, etc.); 2) con sovraccarico volumetrico ventricolare (comunicazione interventricolare, pervietà del dotto arterioso di Botallo, comunicazione interatriale);

d) *cardiopatie acquisite* quali l'insufficienza tricuspidale di etiologia varia (reumatica, ischemica, traumatica, etc.). In questo gruppo rientra la sindrome di Bernheim nella quale lo scompenso di tipo destro spesso « puro » è conseguente a riduzione della cavità ventricolare dovuta a spiccata ipertrofia del ventricolo sinistro quale può aversi in corso di ipertensione arteriosa sistemica o stenosi aortica;

e) *cardiopatia da carcinoide* che interessa pressocché esclusivamente il settore destro del c.

Scompenso cardiaco sinistro « puro »

Esso si verifica sia per ostacolo allo svuotamento atriale sinistro, sia per deficit di funzionalità ventricolare.

1. *Ostacolo allo svuotamento atriale sinistro.* – Si verifica classicamente nella stenosi mitralica. Altra causa di raro riscontro è il mixoma atriale sinistro. L'ostacolo allo svuotamento atriale si può avere anche in funzione di una alterata distensibilità ventricolare quale può riscontrarsi in corso di ischemia miocardica acuta.

Digitized by Google

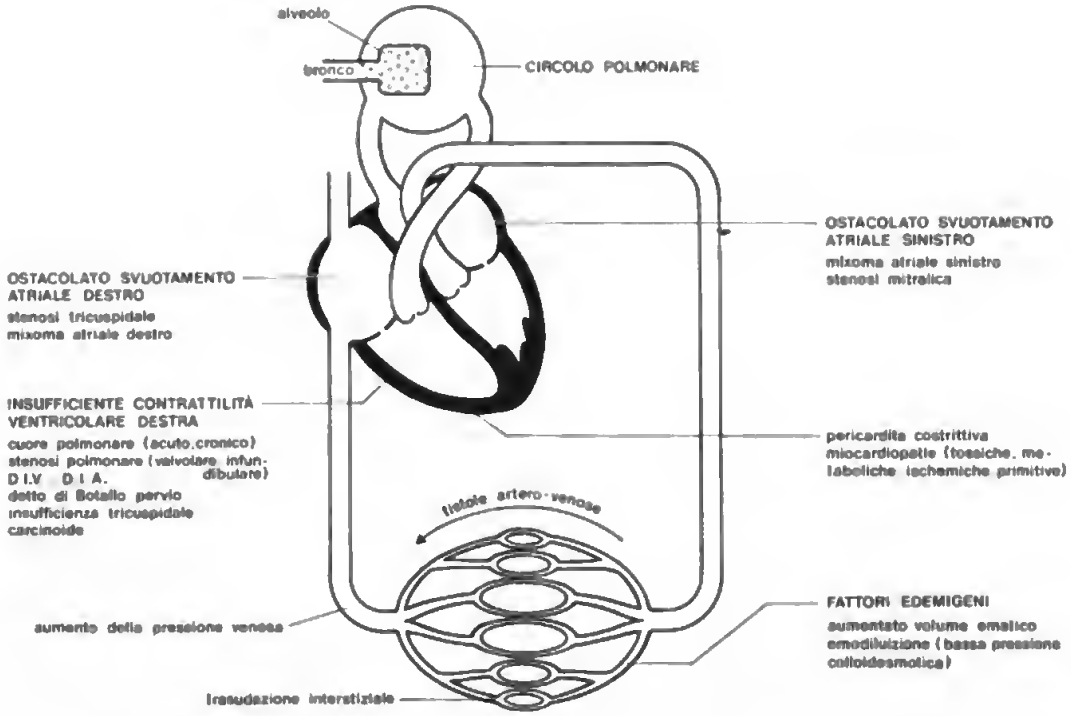


Fig. 133. Rappresentazione schematica dei meccanismi generanti la congestione periferica e l'edema di origine cardiaca.

2. *Insufficiente funzione contrattile ventricolare.* – Essa può verificarsi per varie condizioni:

a) per ostacolo all'*eiezione* ventricolare (ipertensione arteriosa sistemica, stenosi aortica a qualsiasi livello, infusione di farmaci vasoattivi, feocromocitoma);

b) per aumento del *lavoro volumetrica* (insufficienza mitralica, insufficienza aortica, rottura di un seno di Valsalva, condizioni cliniche con alta portata, infusione eccessiva di liquidi, glomerulonefrite acuta, tossiemia gravidica);

c) per diminuzione dello *stato contrattile* del miocardio (cardiopatia ischemica acuta e cronica, aneurisma cardiaco, cardiomiopatie, miocarditi, uso di farmaci cardiodepressori, embolia polmonare);

c) per variazioni primitive del *ritmo* cardiaco (bradicardia spiccata, aritmie parossistiche quali la tachicardia ventricolare e il flutter o la fibrillazione atriali).

La sintomatologia clinica dello scompenso sinistro dipende dalla rapidità dell'instaurarsi della lesione responsabile dello scompenso e dalla capacità di adattamento del circolo polmonare.

Riteniamo utile distinguere tra le varie forme etiologiche quelle che per la rapidità di insorgenza possono indurre la comparsa di una *sintamatologia acuta tipo dispnea porossistica* o *edema polmonare*. Esse sono:

a) l'*infarto acuto*, nel corso del quale l'aumento della pressione telediastolica ventricolare responsabile dell'edema polmonare può essere conseguente o a deficit di contrattilità o a diminuita distensibilità ventricolare;

b) l'*insufficienza mitrolica* da rottura di corde tendinee (per endocardite batterica) o per disfunzione o rottura dei muscoli papillari (per ischemia acuta);

c) l'*insufficienza aortica* da perforazione della cuspide valvolare (per endocardite batterica) o da perforazione di un seno di Valsalva;

d) le *crisi ipertensive* di qualsivoglia etiologia e in particolare quelle in corso di feocromocitoma;

e) le *aritmie parassistiche* in genere e in particolare il flutter e la fibrillazione atriali in corso di stenosi mitralica;

f) il *mixama atriale sinistra* quando sia mobile e quindi tale da impegnarsi saltuariamente nell'ostio mitralico.

L'edema polmonare si può verificare anche per cause non specificamente cardiologiche da tenere sempre presenti in fase diagnostica differenziale: si tratta dei cosiddetti *edemi polmonari da lesione capillare* che possono essere conseguenti a:

a) inalazione di gas tossici (fosgene, cloro, iprite, lewisite, etc.);
b) inalazione di ossido di carbonio;
c) intossicazione da eroina;
d) inalazione massiva di succo gastrico rigurgitato;
e) embolia grassosa polmonare;
f) annegamento in acqua salata;
g) esposizione ad altitudini elevate;
h) traumi cranici.

Aspetti particolari presenta l'edema polmonare che si può riscontrare in corso di *embolia polmonare* (v. EMBOLIA; POLMONARE ARTERIA): esso può essere monolaterale, in corrispondenza del ramo polmonare interessato, o anche, in alcuni casi, bilaterale. I meccanismi dell'edema non sono del tutto noti (permeabilizzazione capillare nelle zone colpite? deficit di contrazione del ventricolo sinistro?).

Digitized by Google

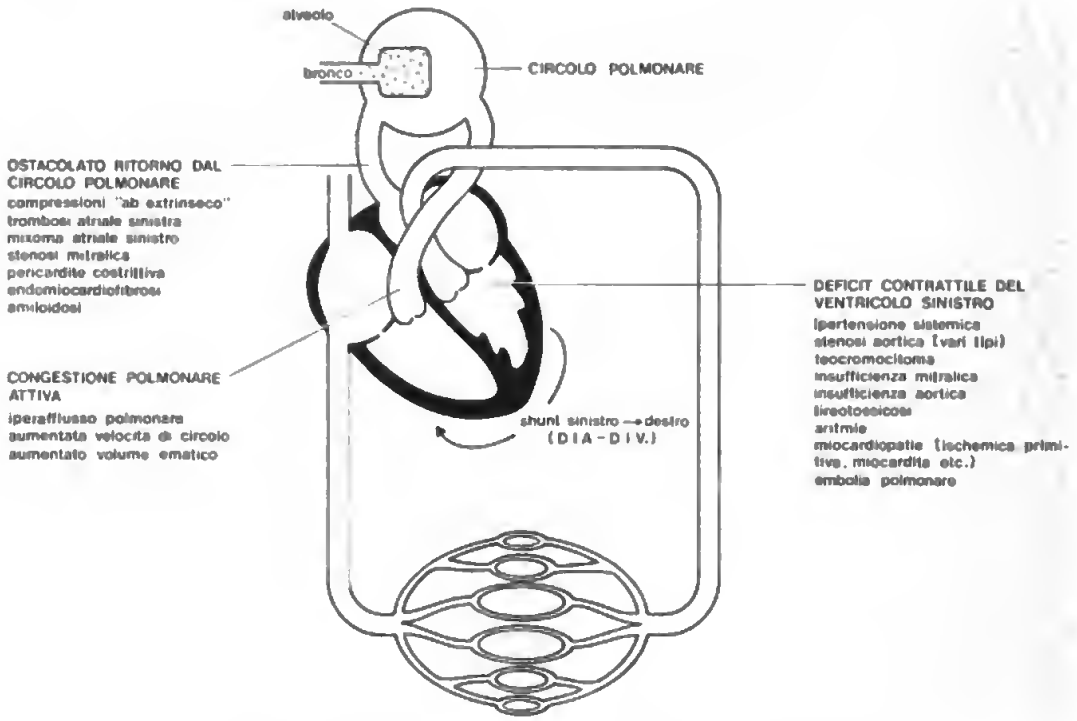


Fig. 134. Rappresentazione schematica dei meccanismi generanti l'edema polmonare di origine cardiaca.

Scompenso cardiaco congestizio

L'interessamento delle due sezioni cardiache può essere conseguente o a un processo morboso interessante *in tata* il miocardio o a un secondario interessamento delle cavità destre conseguenti a uno stato di insufficienza ventricolare sinistra cronica.

Al primo gruppo appartengono alcune malattie già ricordate precedentemente ed in particolare le miocarditi e le cardiomiopatie. Il secondo gruppo riconosce come principali cause etiologiche la cardiopatia ischemica, la ipertensione arteriosa, i vizi valvolari o congeniti interessanti il settore sinistro tra i quali in particolare vanno ricordate le affezioni della valvola mitrale.

In tutti i casi è necessario che la causa etiologica sia tale da provocare un graduale aumento dei valori pressori nel circolo polmonare con successivo secondario impegno del ventricolo destro.

Scompenso ad alta portata

Questo tipo di scompenso dovrebbe essere trattato nell'ambito del capitolo delle cause rare a ragione della sua rara incidenza. Tuttavia le particolari caratteristiche emodinamiche ne giustificano un inquadramento separato.

Questo tipo di scompenso si può rilevare nelle seguenti condizioni:

a) *ipertiroidismo* soprattutto in pazienti al di sopra del quinto decennio di vita e/o non correttamente trattati per l'affezione di base;

b) *anemia* di grado severo (Hb inferiore a 8 g%);

c) carenza di tiamina (*beri-beri*) nella quale l'aumento della portata circolatoria dipende dalla vasodilatazione periferica; nei paesi occidentali tale sindrome si può verificare in concomitanza di uno stato di etilismo cronico;

d) *affeziani ossee* con fistole arterovenose (morbo di Paget, malattia di Albright);

e) *fistale arterovenose* della circolazione generale;

f) *cirrosi epatica*, in conseguenza della possibile vasodilatazione periferica.

In tutti questi casi il quadro clinico dello scompenso si presenta, di regola, con i caratteri della insufficienza cardiaca congestizia.

Va ricordata in questo capitolo l'*insufficienza respiratoria cronica* nella quale inizialmente l'impegno ventricolare destro si associa a un aumento della portata circolatoria per vasodilatazione periferica.

Scompenso cardiaco da adiastolia

In queste condizioni l'insufficienza cardiaca consegue, più che a un deficit di contrattilità, a uno ostacolo al riempimento diastolico ventricolare. Il quadro emodinamico della adiastolia è caratterizzato da:

a) aumento della pressione diastolica endoventricolare;

b) presenza di un « dip-plateau » protodiastolico nella curva di pressione endocavitaria ventricolare;

c) diminuzione della portata cardiaca.

Clinicamente si rilevano segni di stasi nel settore venoso sistemico e nel circolo polmonare contrastanti con la scarsità dei sintomi obiettivi cardiaci (c. piccolo, etc.).

Le principali cause etiologiche sono:

a) la *pericardite cronica costrittiva*;

b) il *tamponamento acuto del* c. per emopericardio o pericardite acuta essudativa;

Digitized by Google

c) l'*amilaidosi* primitiva o secondaria del c.;
d) l'*emocramatasi* nella sua forma conclamata;
e) la *fibrosi endomiocardica.*

Cause rare di insufficienza cardiaca

Talvolta l'esame clinico del cardiopatico scompensato non permette un inquadramento etiologico che rientri nel novero delle condizioni cliniche rilevate più frequentemente. È utile dedicare un paragrafo alle cosiddette cause rare di scompenso che possono essere così schematizzate (Perloff):

a) gli stati disnutrizionali e in particolare il beri-beri o l'assunzione di diete squilibrate o l'alcolismo, o il kwashiorkor;

b) le miocardiopatie secondarie a malattie infettive o a tossine endogene o esogene;

c) l'interessamento miocardico secondario a malattie sistemiche (collagenopatie, tesaurismosi glicogenosica o emocromatosica, sarcoidosi, amiloidosi, gargoilismo);

d) l'interessamento miocardico secondario a miopatie sistemiche (distrofia muscolare progressiva, distrofia miotonica, atassia di Friedreich);

e) le cardiomiopatie in corso di affezioni endocrine e in particolare quelle in corso di iper- o ipotiroidismo, di acromegalia, di feocromocitoma;

f) la fibrosi endomiocardica;

g) le cardiomiopatie puerperali;

h) le affezioni neoplastiche del c. che, sia pur raramente, possono portare a un quadro di insufficienza cardiaca per infiltrazione intracardiaca o per interessamento pericardico.

Di regola queste affezioni, nella loro fase conclamata, si presentano con segni di scompenso cardiaco a carattere congestizio. Alcune di esse sono già state ricordate tra le altre cause di scompenso.

Scompenso cardiaco refrattario

Lo scompenso refrattario è caratterizzato dalla mancata risposta ad una terapia medica ben condotta.

La refrattarietà alla terapia cardiocinetica dipende dalla causa dello scompenso che non è influenzabile dalla terapia stessa. Queste cause possono essere distinte in extracardiache e cardiache.

1. *Cause extracardiache*:

a) stati ipercinetici (anemia, ipertiroidismo, febbre);

b) affezioni polmonari (flogosi acute, embolia, versamento pleurico);

c) insufficienza renale cronica;

d) ipertensione arteriosa sistemica grave.

2. *Cause cardiache*:

a) endocardite batterica, soprattutto per l'interessamento delle cuspidi aortiche;

b) infarto esteso e alcune sue specifiche complicanze, quali la rottura o disfunzione dei muscoli papillari o la perforazione del setto interventricolare;

c) tamponamento cardiaco;

d) squilibri elettrolitici e in particolare la deplezione potassica;

e) aritmie primitivamente responsabili dell'automantenimento dello stato di scompenso.

L'insufficienza cardiaca nell'infarto miocardico

Una delle conseguenze principali dell'infarto miocardico (v.) è la ridotta contrattilità della zona infartuata cui consegue, con entità proporzionale all'estensione della necrosi, un deficit della funzione di pompa del ventricolo colpito.

Il fenomeno è ampiamente dimostrato sia in condizioni sperimentali che nell'uomo. In entrambe le condizioni infatti è stato documentato che la fase acuta dell'infarto può associarsi a un significativo aumento dei valori pressori diastolici nel ventricolo interessato. Il ventricolo più frequentemente compromesso è il sinistro, sia sul piano anatomopatologico, sia su quello emodinamico e quindi clinico in funzione degli stretti rapporti tra funzione ventricolare sinistra e circolazione polmonare. Al contrario, l'interessamento del ventricolo destro è più raro ed è più frequentemente rilevabile negli infarti a sede posterodiaframmatica.

L'insufficienza contrattile del c. è emodinamicamente caratterizzata dall'aumento dei valori pressori diastolici endoventricolari.

Questo evento, che, come si è detto, si verifica con una certa frequenza, non sempre è associato a un concomitante aumento dei diametri ventricolari come ci si dovrebbe aspettare per la messa in atto di un meccanismo tipo Starling. L'aumento della pressione telediastolica ventricolare non implica infatti necessariamente una dilatazione della camera ventricolare che abbia come effetto finalistico un aumento della lunghezza delle fibre e quindi un incremento della funzione contrattile.

È noto infatti che la distensibilità ventricolare può essere alterata dall'ischemia acuta o dalla necrosi condizionando quindi, a parità di precarico, un aumento dei valori di pressione in fase diastolica. Queste acquisizioni, tuttora in fase di studio, devono essere tenute ben presenti nel formulare un giudizio prognostico e terapeutico basato sul solo rilievo dei valori pressori.

Le manifestazioni cliniche dell'alterata funzionalità cardiaca conseguente all'infarto sono:

a) lo shock;

b) l'insufficienza cardiaca congestizia, o scompenso.

Sul piano pratico è giusto distinguere queste due situazioni che comportano sintomi in linea di massima differenti, e cioè: congestione venosa polmonare, dispnea e ritmo di galoppo nell'insufficienza cardiaca; segni di bassa perfusione tessutale con o senza congestione polmonare nello stato di shock.

L'insufficienza cardiaca può essere definita come una insufficienza a monte e lo shock come un'insufficienza a valle; pur tenendo presente che le due situazioni possono presentarsi nello stesso paziente in momenti successivi.

L'aumento delle pressioni di riempimento caratteristico dell'insufficienza a monte può contribuire per effetto Starling a mantenere un flusso periferico adeguato tramite la conservazione di una sufficiente portata circolatoria.

FATTORI AGGRAVANTI O PRECIPITANTI LO SCOMPENSO CARDIACO

Una diagnosi pronta e circostanziata dello scompenso cardiaco, premessa a una efficace terapia, è frequentemente ostacolata da *due modalità di affrontare il problema*:

dalla consuetudine, scolastica, di riferire lo scompenso a una singola condizione mentre in realtà coesistono diverse cause;

dal non ricercare sistematicamente una serie di fattori capaci di aggravare o precipitare lo scompenso anche se la causa fondamentale che ne determina l'insorgenza ancora ci sfugge.

L'importanza di questi fattori discende dal fatto che il loro riconoscimento consente di attuare sia una prevenzione o un dilazionamento dell'insorgenza dello scompenso cardiaco, sia un trattamento efficace del medesimo. Alla loro mancata individuazione consegue molto frequentemente l'impossibilità di riportare il paziente in condizioni di compenso (tab. VIII).

Digitized by Google

TAB. VIII. ELENCO DEI FATTORI AGGRAVANTI O PRECIPITANTI LO SCOMPENSO CARDIACO

1. Alterazioni della frequenza e del ritmo
2. Riduzione del flusso coronarico
3. Processi infettivi
4. Tromboembolia polmonare
5. Aumento del volume ematico
   - eccessiva assunzione di Na
   - alterazioni della funzione renale
   - emotrasfusioni, infusioni di liquidi contenenti sodio o di sostanze osmoticamente attive
   - insorgenza di un iperaldosteronismo
6. Anemia
7. Attività fisica
8. Emozioni e condizioni di iperincrezione di catecolamine (feocromocitoma e sbalzi pressori)
9. Gravidanza e parto
10. Temperatura e umidità
11. Riduzione dell'apporto digitalico
12. Farmaci con azione inotropa negativa
13. Anestesia chirurgica
14. Insufficiente ossigenazione del sangue

Alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaci

La frequenza e il ritmo cardiaci sono elementi capaci di condizionare sia la contrattilità miocardica sia il riempimento diastolico.

La *tachicardia* (v.), che insorge in un c. ipertrofico e/o che si protrae nel tempo, impedisce un'adeguata ossigenazione del miocardio accorciando il periodo di recupero diastolico e può di conseguenza indurre scompenso. Un aumento della frequenza cardiaca oltre i 110-120 battiti al minuto in presenza di una stenosi mitralica è causa di scompenso, poichè la tachicardia riduce il tempo di riempimento diastolico.

Il determinarsi di una *bradicardia* (v.) in un c. che utilizza l'aumento della frequenza come elemento di compenso alla sua incapacità di mantenere una gittata sistolica adeguata aggrava invariabilmente uno scompenso.

Una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto di 40 battiti al minuto precipita in scompenso un c. con compromissioni anche di moderata entità.

Lo scatenarsi di un'*aritmia* (v. ARITMIE) crea, a seconda del tipo e delle condizioni del miocardio, situazioni corrispondenti a quelle sopra descritte per la frequenza a cui si possono associare alterazioni dell'emodinamica intracardiaca.

Riduzione del flusso coronarico

In un c. ipertrofico o dilatato per ipertensione arteriosa o valvulopatia, una riduzione del flusso coronarico determina l'insorgenza di scompenso. La riduzione del lume coronarico può, come si è avanti precisato, essere per sè stessa causa di scompenso, come nell'infarto miocardico, anche in c. non ingrandito. È però evidente che più facilmente anche una modesta diminuzione di flusso coronarico determina un apporto inadeguato di ossigeno in un c. dilatato e/o ipertrofico. Infatti accade frequentemente che pazienti affetti da ipertensione arteriosa sistemica o da insufficienza aortica luetica rimangano compensati fin quando non intervenga l'aterosclerosi coronarica.

Processi infettivi

Un processo infiammatorio può aggravare o precipitare uno scompenso o interessando direttamente il miocardio o causando un aumento del lavoro cardiaco.

La *cardite reumatica* e le *miocarditi* più in generale sono l'espressione più tipica di una infezione che aggrava una malattia miocardica. La prima, come è noto, interessa l'infanzia e l'adolescenza ed è estremamente rara oltre i 25-30 anni di età. Rappresenta senz'altro il motivo più frequente di scompenso cardiaco prima dei 20 anni.

L'insorgenza di scompenso cardiaco in una malattia infettiva intercorrente avviene di regola su un c. già leso. La comparsa estremamente rapida di un grave scompenso in corso di *sepsi* può essere conseguenza della distruzione dei lembi valvolari secondaria a localizzazione batterica.

I meccanismi con cui un processo infiammatorio induce scompenso cardiaco possono essere sinteticamente riportati ai seguenti:

aumento del lavoro cardiaco, sia per lo stato febbrile, sia per la tachicardia, con le conseguenze per quest'ultima sopra descritte;

effetti tossici a carico del miocardio.

Una causa frequente di ulteriore aumento del lavoro miocardico è la tosse che richiede un intenso lavoro muscolare.

Tromboembolia polmonare

I fenomeni *tromboembolici polmonari* sono tra le cause precipitanti uno scompenso cardiaco quelle meno frequentemente identificate. Facilmente vengono scambiati con processi broncopneumonici: la mancata individuazione comporta non soltanto l'istituzione di una terapia impropria ma altresì la non prevenzione del ripetersi di altre embolie.

Non di rado emboli polmonari di assai modesta entità, ma che si ripetono nel tempo, sono la causa misconosciuta di uno scompenso cardiaco insensibile ai comuni programmi terapeutici e perciò erroneamente definito intrattabile.

Aumento del volume ematico

Un aumento del volume ematico circolante è uno tra i più frequenti fattori precipitanti uno scompenso cardiaco. Le cause e le modalità con cui si determina questo incremento sono molteplici:

a) alterazioni della funzione renale;
b) comparsa di un iperaldosteronismo secondario;
c) eccessiva introduzione di sodio con gli alimenti;
d) trasfusioni di sangue o di plasma;
e) infusione rapida o comunque elevata di liquidi contenenti sodio;
f) infusione di sostanze osmoticamente attive.

Nei pazienti con malattie dell'apparato cardiovascolare, con eclampsia gravidica o con danno renale, bastano quantità di liquido a volte assai modeste per aggravare o precipitare uno scompenso cardiaco.

Analogamente l'introduzione di contenute quantità di liquido nell'anziano può indurre scompenso senza che preesista un quadro clinico di insufficienza cardiaca.

Anemia

In pazienti con malattie croniche del miocardio l'insorgenza di anemia è il fattore precipitante lo scompenso cardiaco. L'anemia può, in alcune circostanze quali ad es. l'endocardite batterica, rappresentare la conseguenza più o meno diretta della cardiopatia: è quindi fondamentale prevenirla o contenerla per evitare lo scompenso.

L'anemia acuta da emorragia a partenza dal tubo gastroenterico può determinare uno scompenso anche in cuori relativamente sani.

Attività fisica

Con sufficiente frequenza la necessità o l'imprudenza dell'esecuzione di uno sforzo fisico è la causa precipitante di scompenso in parecchi cardiopatici. L'aver dovuto salire

Digitized by Google

una o più rampe di scale, o aver compiuto una corsa per raggiungere un mezzo di trasporto reggendo dei bagagli, sono l'anamnesi recente di diversi casi di edema polmonare acuto in pazienti con cardiopatia cronica.

Non è raro che i rapporti sessuali sia per il lavoro fisico che comportano, sia per l'innalzamento dei valori pressori e della frequenza cardiaca, siano causa di scompenso acuto del ventricolo sinistro.

Discussa è tuttora l'ipotesi che l'esercizio fisico intenso e sopportato per lunghi periodi di tempo costituisca un fattore precipitante di scompenso: è certo per contro che diverse condizioni di scompenso cardiaco refrattario alla comune terapia siano trattabili positivamente costringendo il paziente al riposo assoluto per mesi o anni.

Emozioni, iperiacrezione di catecolamine e sbalzi pressori

Le emozioni al pari delle preoccupazioni e degli stress più in generale causano un aumento della frequenza cardiaca e dei valori pressori che a loro volta comportano un maggior lavoro cardiaco.

È noto che queste stesse condizioni possono causare l'insorgenza di *angina pectoris* (v.) in pazienti che non avvertono tale disturbo anche compiendo sforzi fisici di una certa entità.

Qualunque sia l'intimo meccanismo è certo che il determinarsi di queste situazioni è una causa frequente di scompenso cardiaco.

Non è raro osservare l'insorgenza di un edema polmonare acuto in un paziente con feocromocitoma: esso può essere la semplice conseguenza di una massiva iperincrezione di catecolamine o essere secondario all'induzione di un infarto acuto del miocardio sempre da parte del tumore.

Innalzamenti temporanei dei valori di pressione arteriosa, quali si possono riscontrare in molte forme di ipertensione sistemica non secondaria a feocromocitoma, rappresentano fattori precipitanti di scompenso cardiaco.

Anche cadute improvvise della pressione arteriosa, quali si determinano in molte situazioni (paradigmatico è l'intervento chirurgico), possono causare insufficienza coronarica o infarto miocardico con conseguenti scompenso o shock.

Gravidanza e parto

La gravidanza e il parto, a motivo dell'aumento del lavoro che comportano per il miocardio, possono essere causa scatenante di scompenso cardiaco (v. sopra, a col. 1807).

Pazienti che abbiano lamentato in precedenza episodi di scompenso cardiaco franco, o che vivano in condizioni di precario compenso, hanno un'elevata probabilità di andare in scompenso congestizio o in edema polmonare acuto durante la gravidanza o nell'espletamento del parto. Al contrario, e diversamente da quanto si crede comunemente, è assai infrequente che pazienti portatrici di cardiopatia che non abbia precedentemente causato seri problemi vadano in scompenso cardiaco. Spesso il precipitare dello scompenso non è dovuto alle condizioni di gravidanza, ma al sovrapporsi di alcune situazioni quali l'eccessiva introduzione di sodio con il cibo o un esagerato aumento di peso corporeo.

Condizioni ambientali

L'aumento della temperatura ambientale, se associato a una elevata percentuale di umidità, è causa assai frequente di scompenso cardiaco prevalentemente sinistro. Naturalmente i pazienti maggiormente soggetti a questo tipo di scompenso sono coloro che hanno delle affezioni che interessano il ventricolo sinistro.

Scompenso può essere indotto in questo tipo di pazienti anche utilizzando antipiretici: la vasodilatazione improvvisa che viene ad essere provocata alla periferia per la dispersione della temperatura comporta un aumento della portata cardiaca insostenibile a quel miocardio. Quindi, non soltanto la febbre ma anche un antipiretico possono essere fattori precipitanti uno scompenso cardiaco.

Riduzione dell'apporto digitalico

Discontinuare la somministrazione digitalica in quei pazienti nei quali si era raggiunto il compenso significa automaticamente tornare nella condizione antecedente alla terapia. Una simile evenienza si manifesta abbastanza frequentemente: sia come conseguenza di un'interruzione troppo protratta in seguito al manifestarsi dei primi segni di sovradosaggio digitalico; sia ricorrendo alla comoda ma impropria abitudine di somministrare la digitale programmando alcuni giorni di sospensione settimanale; sia passando da una preparazione di glicoside a un'altra senza tenere in alcun conto le caratteristiche di biodisponibilità di ciascuna; sia adottando vie di somministrazione diverse dalle precedenti e a volte improprie; sia, infine, per dimenticanza da parte del paziente stesso.

Farmaci ad azione inotropo-negativa

Sono disponibili per l'impiego corrente nella terapia in generale e in quella cardiologica in particolare numerosi farmaci che possiedono un'azione inotropo-negativa in aggiunta a quella principale. Tra le sostanze non cardiologiche quelle più comunemente causa di scompenso cardiaco sono gli antidepressivi triciclici e alcuni antiblastici; tra gli antianginosi e gli antiaritmici usati in condizione d'insufficienza cardiaca esistono numerose sostanze capaci di indurre scompenso. Di queste verrà trattato in dettaglio negli appositi capitoli: non vanno però sottovalutate come causa di scompenso in quanto stanno diventando una causa sempre meno rara di precipitazione o di aggravamento di scompenso cardiaco.

Anestesia chirurgica

I farmaci impiegati per l'anestesia generale possono costituire un fattore aggravante o precipitante lo scompenso cardiaco.

Gli anestetici posseggono, sia pure in misura diversa, un'azione deprimente sull'attività contrattile del miocardio. Il margine della riserva cardiovascolare di molti pazienti è tale da richiedere un'attenta valutazione soprattutto quando vengano impiegati farmaci come l'alotano e il ciclopropano. Inoltre gli anestetici inducono una serie di modificazioni a carico dell'apparato circolatorio e del sistema respiratorio che possono ulteriormente accentuare gli effetti cardiodepressivi. Una riduzione del tono vasomotorio per azione sui centri cerebrali aumentando la capacità del sistema vascolare e riducendo il ritorno venoso al c. pone problemi di perfusione tessutale, se il c. non è almeno in grado di aumentare la portata cardiaca. Alle modificazioni del sistema nervoso autonomo possono aggiungersi quelle della ventilazione.

Le modificazioni gasanalitiche che ne conseguono sono certamente fattori concomitanti nella insorgenza dei fenomeni aritmici in corso di anestesia.

Altre cause

Esistono diverse altre cause capaci di precipitare o aggravare uno scompenso cardiaco: di queste è utile ricordare per la loro relativa frequenza lo scompenso del diabete mellito e tutte le condizioni capaci di ridurre l'ossigenazione del sangue.

Digitized by Google

Esistono altre cause di scompenso cardiaco che data la loro estrema rarità esulano dalla presente trattazione.

FISIOPATOLOGIA

Lo scompenso cardiaco é una sindrome elinica caratterizzata da un insieme di sintomi e segni elinici ehe esprimono l'impossibilità del e. a soddisfare le esigenze dei vari organi.

È però indispensabile, da un punto di vista fisiopatologico, distinguere quelle condizioni di insufficienza in cui la funzione miocardica non é alterata da quelle in cui é gravemente lesa. Tra le prime vanno tipicamente annoverati il tamponamento cardiaco e la stenosi tricuspidale; in quelle del secondo gruppo, i vizi valvolari e le varie condizioni che creano un carico di lavoro ehe supera le capacità del miocardio.

Dal punto di vista della fisiopatologia, lo *scompenso cardiaco è uno situazione patologica conseguente ad un'alterazione della funzione del miocardio, che diventa incapace di pompare sangue in maniera adeguata alle richieste metaboliche dei vari tessuti.*

Benché una spiegazione delle fondamentali alterazioni fisiologiche e biochimiche ehe stanno alla base dello scompenso cardiaco non sia ancora disponibile, le osservazioni compiute in questi ultimi dieci anni hanno fornito una serie d'informazioni che hanno grandemente ampliato le conoscenze su tutta una serie di modificazioni che intervengono a livello molecolare del muscolo cardiaco e della dinamica circolatoria.

Queste nuove acquisizioni, delle quali verrà ampiamente discusso più sotto, hanno consentito il superamento delle due classiche teorie sullo scompenso: quella « anterograda » e quella « retrograda ».

Come é noto la teoria « anterograda » attribuiva lo scompenso ad una insufficiente azione di pompa causata dall'inefficienza del ventricolo; quella « retrograda » lo attribuiva invece alla congestione venosa che stava a monte del ventricolo. La ritenzione di acqua e di sale avveniva, secondo la teoria anterograda, per un insufficiente flusso renale. Secondo la teoria retrograda, invece, era la eonseguenza di un'ipertensione venosa renale.

Questa distinzione tra teoria anterograda e teoria retrograda va oggi abbandonata perché non risulta di alcuna utilità; sia perché nessuna delle due teorie fornisce una spiegazione documentata dello scompenso, sia perché la ritenzione di sodio e acqua avviene in tutte le forme di scompenso cardiaco.

Le conoscenze di ordine fisiopatologico sullo scompenso cardiaco sono grandemente progredite grazie agli studi sulla funzione ventricolare.

Classicamente la legge di Starling (v. CIRCOLATORIO APPARATO) aveva definito la contrattilità miocardica mediante una curva che rappresentava il rapporto tra attività cardiaca e volume telediastolico ventricolare. Secondo questa legge, l'energia di contrazione, comunque misurata, era funzione della lunghezza delle fibre muscolari prima della contrazione stessa. Dalla curva si poteva rilevare come, superato un certo grado di allungamento delle fibre muscolari, il rendimento, invece di aumentare, diminuiva. A questo punto corrispondeva l'inizio graduale dello scompenso cardiaco (fig. 135). Gli studi furono quindi rivolti a cercare di chiarire gli intimi meccanismi su cui si basava questa legge.

L'ampio numero di indagini condotte in tal senso e soprattutto alcune tra le più recenti hanno fornito tutta una serie di dati che costituiscono appunto le basi ultrastrutturali della legge di Starling.

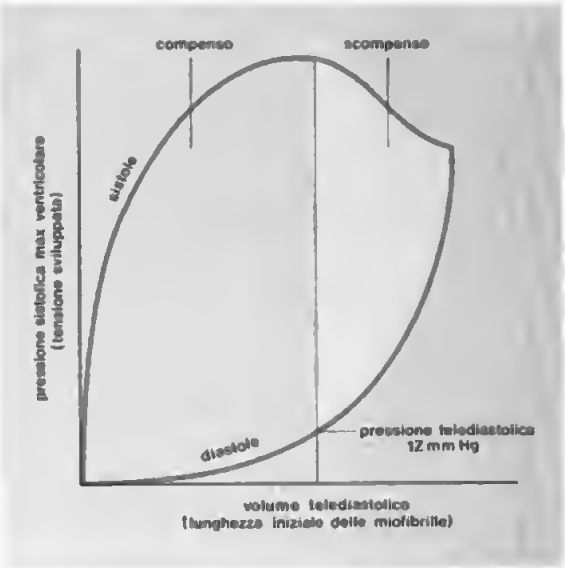


Fig. 135. Curve pressione-volume di Frank-Starling.

Basi ultrastrutturali della legge di Starling

Elementi fondamentali per lo scompenso della funzione ventricolare, particolarmente per quanto attiene al rapporto lunghezza muscolare/produzione di energia, sono la disposizione dei filamenti di actina e di miosina e la loro modalità di interagire (v. anche: MUSCOLARE TESSUTO).

L'unità funzionale del miocardio è il sarcomero nel cui interno si svolgono i fenomeni dai quali dipende la contrazione cardiaca. Morfologicamente il sarcomero appare caratterizzato da una serie di bande successive: all'esterno si trovano le strie Z, più internamente le due bande chiare I e al centro la banda A. Queste strie corrispondono alla distribuzione dell'actina e della miosina, le due proteine contrattili che si trovano all'interno del sarcomero (Leyton e coll., 1971).

L'actina, ehe è il filamento più sottile, della lunghezza di ea. 1 μ, eostituisce la banda I e parte della banda A, alla cui costituzione partecipa interamente il filamento più spesso, la miosina, lunga ca. 1,5 μ.

È stato dimostrato che la lunghezza del sarcomero è proporzionale alla lunghezza del muscolo (Carlsen e coll., 1961). Il massimo della forza sviluppata corrisponde ad una lunghezza del muscolo in cui il sarcomero misura 2,2 μ (Sonnenblick e coll., 1963).

A questa lunghezza del sarcomero (tra 2 e 2,2 μ) si ha il massimo di superficie di contatto di actina e miosina eioè della zona devoluta alle reazioni che stanno alla base della contrazione. Per questa lunghezza del sarcomero si avrà quindi il massimo della forza sviluppata.

Quando il sarcomero viene stirato oltre la lunghezza di 2,2 μ, si ha una riduzione della porzione di aetina sovrapposta alla miosina nella banda A: la forza di contrazione diminuisce proporzionalmente alla riduzione della porzione sovrapposta dei due filamenti, fino a ridursi a zero quando la lunghezza del sarcomero raggiunge i 3,5 μ.

La tensione sviluppata subisce una riduzione quando la lunghezza del sarcomero scende a 2 μ: in questa condizione i due filamenti sottili si *bypassano* l'un l'altro e

Digitized by Google

si determina una loro doppia sovrapposizione (Muxley, 1960).

Quando la lunghezza del sarcomero scende ulteriormente fino a misurare 1,5 μ, la tensione sviluppata si riduce a zero.

Allo scopo di verificare il significato di queste osservazioni (relative al rapporto tra la lunghezza del sarcomero e la tensione sviluppata) sulla funzione ventricolare, sono state compiute indagini su ventricoli animali.

In questi studi è stata indagata la relazione tra lunghezza del sarcomero, pressione di riempimento e volume ventricolare. Con l'aumentare della pressinne di riempimento si determina un progressivo allungamento del sarcomero fino a che questo raggiunge i 2,2 μ, valore che corrisponde al massimo aumento della pressione di riempimento in condizioni fisiologiche.

Superando tali valori si osservano per aumenti minimi della lunghezza del sarcomero grandi aumenti della pressione intraventricolare; per piccoli aumenti del volume ventricolare severi aumenti della pressione di riempimento.

L'importanza di queste osservazioni è rilevabile nel fatto che, in ultima analisi, la lunghezza del sarcomero è controllata dalla pressione diastolica intraventricolare.

La lunghezza del sarcomero risulta quindi indipendente dalla grandezza assoluta del miocardic, dalla quale è pure indipendente il rapporto gittata sistolica/volume telediastolico.

Questa concezione ultrastrutturale serve ancora per comprendere le modificazioni emodinamiche che si verificano nel c. in scompenso.

La valutazione della funzione di pompa del miocardio (appunto classicamente basata sulla legge di Starling) veniva compiuta analizzando lo stato contrattile di un ventricolo definendolo mediante il rapporto tra la pressione telediastolica ventricolare e il lavoro del corrispondente ventricolo. Studi su animali svegli avevano però dimostrato che esisteva una serie di fattori sia riflessi che umorali, capaci di modificare lo stato contrattile del miocardio, la frequenza cardiaca, la pressione di riempimento e le resistenze vascolari periferiche, i quali non giustificavano uno studio dell'efficienza cardiaca basato semplicemente su indici emodinamici standard.

Sono state quindi condotte indagini sullo stato contrattile del miocardio ventricolare, sulla sua regolazione e sui rapporti esistenti tra utilizzazione dell'energia e contrazione meccanica. Le informazioni tratte dall'insieme di queste osservazioni hanno reso possibile una più completa e soddisfacente valutazione dell'efficienza cardiaca, che può essere espressa come il rapporto tra il lavoro cardiaco e l'energia chimica.

Il conseguimento di questa nuova e più precisa conoscenza di ordine fisiologico e biochimico (per una più ampia trattazione v. CIRCOLATORIO APPARATO; MIOCARDIO) ha consentito di attuare un valido raffronto con i rilievi compiuti nel c. in scompenso.

Alterazioni biochimiche del cuore in scompenso

Sfortunatamente le conoscenze sui processi biochimici che caratterizzano il metabolismo del c. normale sono ancora incomplete e si riflettono negativamente su quelle del miocardio in scompenso.

Il metabolismo miocardico si può distinguere in tre fasi: la prima, che riguarda la produzione, la seconda la conservazione e la terza l'utilizzazione dell'energia.

La produzione di energia ha luogo all'interno dei mitocondri: è ricavata dalla glicolisi e dall'ossidazione di acidi grassi e dell'ac. piruvico che entrano poi nel ciclo di Krebs.

L'energia prodotta viene poi conservata ad opera di enzimi situati nella membrana mitocondriale sotto forma di legami chimici ad alta energia: adenosina trifosfato (ATP) e creatina fosfato (CP).

L'utilizzazione dell'energia viene ottenuta mediante la rottura dell'anello ad alta energia ad opera di un enzima, l'ATPasi, di cui sono ricche l'actina e la miosina. Questa energia viene utilizzata nel processo di contrazione che consente al c. di compiere un lavoro meccanico.

Le forme di scompenso cardiaco a bassa portata (da insufficienza coronarica, da ipertensione, da valvulopatia, etc.) sono caratterizzate da una riduzione del lavoro esterno prodotto dal miocardio. Da ciò è discesa la serie d'indagini, veramente imponente, volta a ricercare se uno dei tre momenti che riguardano l'energia del miocardio — produzione, conservazione, utilizzazione — fosse responsabile dello scompenso cardiaco.

La maggioranza delle indagini rivolte a studiare la produzione dell'energia del c. in scompenso sono state compiute esaminando la differenza arterovenosa di ossigeno a livello della circolazione coronarica. Da esse è risultato che sia il flusso di sangue coronarico per unità di peso miocardico, sia l'estrazione miocardica di ossigeno e dei vari substrati, non erano significativamente alterati (Blain e coll., 1956; Sordaml e coll., 1973).

Una discreta limitazione a questi risultati deriva dall'ampio margine di variabilità all'interno del quale sono compresi i valori normali della captazione dei substrati e della differenza delle metodiche impiegate per lo studio del flusso coronarico.

Alterazioni della produzione di energia sono state invece documentate per le cardiomiopatie e per alcune condizioni patologiche di scompenso ad alta portata come tipicamente il beri-beri, nel quale la carenza di tiamina determina una riduzione di utilizzazione dell'ac. piruvico.

La seconda fase, quella della conservazione dell'energia, è, delle tre fasi, quella che è stata più ampiamente studiata. Questa seconda fase consiste essenzialmente nel processo di fosforilazione ossidativa che si svolge all'interno dei mitocondri e porta alla costituzione di CP e di ATP che sono appunto la fonte di energia per la contrazione miocardica. È quindi possibile, misurando il contenuto di CP e ATP del miocardio, valutare il processo di conservazione dell'energia.

Gli studi sperimentali condotti in diverse specie di animali, nelle quali erano state indotte condizioni di ipertrofia oppure condizioni acute o croniche di scompenso cardiaco, non hanno fornito risultati concordi.

Alcuni ricercatori hanno misurato una riduzione consistente di ATP e di CP in c. ipertrofici e scompensati (Feinstein, 1962; Fox e coll., 1960). Altri hanno riscontrato valori di ATP non significativamente diversi da quelli di c. normali, mentre hanno osservato una diminuzione più o meno rilevante di CP (Minton e coll., 1960; Pool e coll., 1967 a). Infine un altro gruppo di ricercatori non ha rilevato modificazioni sia del contenuto di CP sia del contenuto di ATP nei c. ipertrofici e/o scompensati (Buckley e Tsubsi, 1961).

Queste diversità nei risultati possono almeno in parte essere ascritte all'estrema labilità delle riserve di fosfati ad alta energia che possono essere facilmente danneggiati nelle varie manipolazioni compiute nel corso delle indagini. Non solo ma le specie animali e le condizioni sperimentali (scompenso acuto, cronico, ipertrofia ventricolare) estremamente diverse possono dar ragione della differenza delle osservazioni condotte.

Da questi studi si può concludere che un'alterazione della conservazione di energia sia ancora da dimostrare in maniera inequivocabile.

Digitized by Google

Più recenti indagini sulla funzione dei mitocondri in condizioni normali o in c. ipertrofici e nello scompenso cardiaco hanno permesso di rilevare diverse modificazioni di grande interesse (Linden Mayer e coll., 1968).

I mitocondri di animali con cardiomiopatia confrontati con quelli di animali normali dimostravano una depressione dell'attività respiratoria. Se gli animali erano anche in severo scompenso congestizio i mitocondri dimostravano anche una ridotta capacità di trasporto del calcio. Queste osservazioni hanno fatto ritenere che nello scompenso cardiaco siano presenti a livello dei mitocondri alterazioni sia nella produzione, sia nell'utilizzazione dell'energia. Tali alterazioni erano almeno in parte correlabili al grado dello scompenso (Linden Mayer e coll., 1970).

Nell'uomo i risultati sono stati meno concordi. Le prime ricerche non avevano rilevato alcuna differenza nei mitocondri di c. normali e di c. scompensati (Chidsey e coll., 1966). Indagini successive, compiute avendo a disposizione tecniche più sensibili e più precise, hanno riscontrato una netta diminuzione del consumo di ossigeno dei mitocondri dei c. scompensati rispetto a quanto osservato in quello di c. normali (Linden Mayer e coll., 1971).

Ampi studi, nei quali sono state impiegate tecniche assai sofisticate, hanno documentato che i mitocondri isolati da c. in franco scompenso cardiaco presentano chiare alterazioni nel controllo della respirazione e nella capacità di accumulare calcio (Nayler e Merrilees, 1971).

Questo abbassamento dell'attività respiratoria nei c. in scompenso autorizza ad ipotizzare che l'attività si deprima fino ad un punto, raggiunta il quale, divenga impossibile soddisfare le richieste energetiche del miocardio e si determini in tal modo l'insorgenza dello scompenso cardiaco.

Anche la quantità di calcio liberata dal reticolo sarcoplasmatico risulta diminuita nello scompenso moderato; nelle forme avanzate di scompenso si rileva inoltre una riduzione del calcio legato al reticolo sarcoplasmatico.

Le alterazioni dello ione calcio rilevate sono state ampiamente esaminate anche in rapporto alla funzione del calcio nell'interazione tra le proteine contrattili.

Le indagini sono state prevalentemente rivolte alle preparazioni di membrane miocardiche capaci di accumulare il calcio. Queste membrane sono da considerare in pratica dei frammenti di reticolo sarcoplasmatico anche se queste preparazioni derivano da omogeneizzazioni e centrifugazioni differenziate che contengono parti di vari organuli subcellulari. Questo spiega i problemi non ancora completamente risolti, sorti nell'interpretazione della diversità delle osservazioni compiute nei c. normali.

Nei c. ipertrofici o in scompenso sono state osservate in maniera non concorde delle alterazioni nella capacità di legare e di captare il calcio (Muir e coll., 1970; Suko e coll., 1970; Sulakhe e Dhalla, 1971).

Benché ulteriori informazioni siano necessarie per chiarire i reali motivi di queste discrepanze, i risultati fino ad oggi acquisiti dimostrano la presenza di alterazioni qualitative nel processo di trasporto del calcio e confermano l'ipotesi di un'alterazione a livello del reticolo sarcoplasmatico capace di interferire nell'induzione dello scompenso cardiaco.

Confrontando i risultati delle osservazioni compiute sulle membrane capaci di fissare calcio di c. normali e quelle di c. in scompenso, è possibile rilevare che in questa seconda condizione la prima alterazione a presentarsi è una modificazione nella liberazione del calcio seguita da un'attenuazione nella capacità di legare calcio (McCollum e coll., 1970; Entman e coll., 1972).

Stimolati anche dal fatto che i primi studi sulla produzione e conservazione di energia non avevano documentato con sufficiente certezza importanti alterazioni (Braunwald e coll., 1967), molti AA. rivolsero la loro attenzione alla possibilità di anormalità nel processo di utilizzazione dell'energia.

Una modificazione nell'utilizzazione dell'energia doveva certamente avvenire se le proteine contrattili erano alterate. In realtà sono state riscontrate delle correlazioni tra la riduzione dell'efficienza contrattile del c. scompensato e la funzione delle proteine contrattili.

Negli animali in scompenso cardiaco spontaneo è stata documentata una netta depressione dell'attività ATPasica della miosina (Luchi e coll., 1969), che è invece apparsa aumentata nelle indagini compiute da Nebel e Bing (1963).

Diversi ricercatori, esaminando pazienti in scompenso cardiaco, hanno documentato una chiara riduzione dell'attività dell'ATPasi miofibrillare (Alpert e Gordon, 1962; Gordon e Brown, 1966; Chandler e coll., 1967). Indagini sperimentali più recenti condotte in cavie, nelle quali era stato indotto uno scompenso mediante una coartazione aortica, hanno inequivocabilmente documentato un'alterazione delle proteine contrattili (Draper, Taylor e Alpert, 1971). In particolare è stata rilevata una riduzione sia dell'attività ATPasica miofibrillare, sia dell'attività ATPasica dell'actomiosina.

Queste osservazioni non consentono tuttavia di chiarire se le modificazioni osservate a carico della ATPasi siano conseguenza di alterazioni a carico della miosina o di altre proteine contrattili.

Una serie recentissima di indagini è stata quindi rivolta allo studio del sistema troponina-tropomiosina e ai rapporti di queste con il calcio nello scompenso cardiaco. I primi risultati pubblicati sembrano dimostrare, nello scompenso, l'esistenza di un'importante alterazione nelle sedi in cui il calcio viene a legarsi al sistema troponina-tropomiosina (Schwartz e coll., 1973).

Alterazioni contrattili e meccaniche

La funzione contrattile del miocardio è controllata dai seguenti fattori: 1) lunghezza del muscolo al momento della contrazione, ovvero precarico, ovvero volume telediastolico ventricolare; 2) contrattilità; 3) tensione che il muscolo sviluppa durante la contrazione, ovvero postcarico, ovvero tensione sistolica intraventricolare del periodo di eiezione; 4) frequenza cardiaca; 5) sinergismo della contrazione.

L'importanza del ruolo di ciascuno di questi fattori, nonché il significato delle loro interazioni nelle condizioni di scompenso cardiaco, sono risultati dagli studi più recenti nei quali sono stati impiegati metodi emodinamici o metodi di meccanica cardiaca (Mason e coll., 1970, 1972; Mason, 1973).

Nell'insufficienza cardiaca umana l'elemento fondamentale è la riduzione della contrattilità miocardica, anche se la sua valutazione nel c. intatto è risultata notevolmente complessa. Lo studio della contrattilità e della funzione cardiaca è stato attuato seguendo due direttrici principali: studio del c. come pompa, cioè delle modificazioni emodinamiche; studio del c. come muscolo, cioè delle caratteristiche meccaniche.

La valutazione delle modificazioni emodinamiche è stata attuata mediante la misurazione della gittata sistolica, della velocità di eiezione sistolica, della pressione e del volume telediastolici ventricolari, etc. La proprietà del ventricolo in termini di meccanica muscolare, mediante il calcolo della forza, della velocità e della lunghezza.

Nei c. scompensati la curva di funzione ventricolare

Digitized by Google

di Starling e la curva lunghezza attiva-tensione appaiono depresse; il rapporto forza-velocità calcolato sia nel muscolo isolato, sia nel ventricolo intatto, è ridotto. Nonostante i marcati aumenti della pressione telediastolica, il volume della gittata risulta diminuito.

Questi diversi indici, espressione della contrattilità ventricolare (tutti con una serie di limitazioni), risultano francamente alterati nello scompenso.

Alterazioni del sistema adrenergico nello scompenso

Il sistema nervoso simpatico è uno dei principali meccanismi di controllo per la regolazione e l'adattamento dell'intero sistema circolatorio. Rapide e importanti modificazioni della contrattilità miocardica, della frequenza cardiaca, delle resistenze vascolari periferiche e del tono venoso sono attuate mediante il simpatico.

In condizione di scompenso, l'escrezione di catecolamine risulta aumentata rispetto a quella dei soggetti normali, mentre la loro concentrazione, nel c. scompensato, appare ridotta (Chidsey e coll., 1963, 1965). La deplezione delle catecolamine nel c. scompensato può determinarsi attraverso un'alterazione dei processi di sintesi, captazione, legame, conservazione e liberazione di noradrenalina. La mole veramente importante d'indagini compiute su questo argomento ha documentato la possibilità che, sia pure in misura diversa, ciascuno di questi meccanismi possa essere responsabile della deplezione catecolaminica (Rutenberg e Spann, 1973); anche se un ruolo preminente sembra potersi attribuire ad un'alterazione della sintesi (Pool e coll., 1967 b) questa deplezione catecolaminica non appare però primitivamente responsabile della condizione di scompenso, cioè della depressione della contrattilità miocardica; essa è invece responsabile della sottrazione di uno dei meccanismi di compenso che è appunto il supporto adrenergico.

Meccanismi di compenso

I meccanismi principali di compenso di cui dispone il miocardio sono: il sistema nervoso simpatico, il meccanismo di Frank-Starling e l'ipertrofia muscolare

Nelle fasi iniziali dello scompenso, l'aumento dell'attività simpatica a livello miocardico comporta una maggiore liberazione di noradrenalina che stimolando i recettori β-adrenergici causa un aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca. La stimolazione di questi recettori può avvenire sia mediante un aumento degli impulsi simpatici sul miocardio, sia a mezzo dell'aumentata produzione di noradrenalina a livello della midollare surrenale. L'aumentata attività simpatica determina a livello della circolazione periferica degli aggiustamenti che rappresentano di fatto dei fenomeni di compenso cardiaco. Innanzitutto si ha una redistribuzione del flusso ematico: così ad es. i flussi ematici muscolare e renale sono nettamente ridotti in condizioni di scompenso e aumentano per tornare ai valori normali con il miglioramento della condizione clinica. Questa redistribuzione consente di mantenere con una ridotta portata sistemica un flusso di sangue sufficiente agli organi più importanti.

L'aumento del tono venoso, che consentirebbe un miglioramento della pressione di riempimento, non è stato uniformemente documentato nello scompenso da tutti gli AA. (Zitnik, 1968).

La presenza di un sovraccarico comporta un'immediata dilatazione ventricolare: l'aumento del volume telediastolico ventricolare consente una contrazione più efficace, di conseguenza il mantenimento di un portata cardiaca normale con un minore accorciamento delle fibre a disposizione circolare.

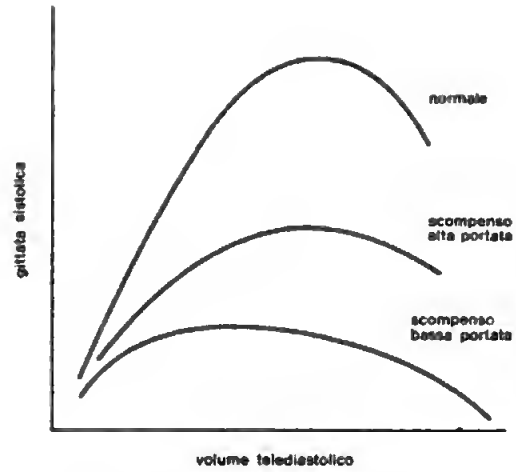


Fig. 136. Relazione teorica tra la gittata sistolica e il volume telediastolico nell'uomo.

Questo meccanismo di compenso, che si basa sulla legge di Frank-Starling, perde di efficacia quando si ha una diminuzione dell'energia contrattile del miocardio: la parte ascendente della curva si fa meno ripida, l'apice rimane considerevolmente al di sotto di quella normale, così che ne risulta una curva appiattita (fig. 136).

La pressione telediastolica ventricolare aumenta sproporzionatamente all'aumento di portata fino ad un punto nel quale la portata cardiaca inizia a ridursi nonostante che la pressione telediastolica continui ad aumentare.

L'ipertrofia miocardica è un altro valido meccanismo di compenso: essa comporta un aumento delle unità contrattili che consentono il mantenimento di una gittata sistolica con un moderato aumento della pressione telediastolica ventricolare. La contrattilità del c. ipertrofico appare moderatamente ridotta per unità muscolare prima che si manifestino segni clinici o strumentali di scompenso cardiaco: in pazienti con ipertrofia e scompenso la contrattilità miocardica risulta severamente depressa.

Ancora una volta, sia clinicamente sia sperimentalmente, il determinarsi delle condizioni di scompenso, per il superamento dei vari meccanismi di compenso messi in atto, appare conseguente ad una riduzione della contrattilità.

Metodi strumentali che forniscono l'espressione diretta o indiretta delle prestazioni ventricolari della contrattilità miocardica

La sempre maggior diffusione ed applicazione del cateterismo cardiaco nell'uomo (v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA) ha permesso di definire meglio le modificazioni emodinamiche che sono alla base dello scompenso cardiaco. A seconda della causa dello scompenso, e cioè insufficienza delle proprietà contrattili del c. o sovraccarico volumetrico o pressorio di uno dei due ventricoli, i rilievi emodinamici potranno essere sotto alcuni aspetti differenti. Tuttavia la *performance* del c. inteso come pompa sarà evidentemente alterata in entrambi i casi.

La prima manifestazione emodinamica dello scompenso è la diminuzione della frazione di eiezione sistolica e

Digitized by Google

quindi l'aumento del residuo postsistolico: il riempimento diastolico del ventricolo avviene quindi in conseguenza dell'incremento della pressione diastolica endoventricolare a spese dell'aumento dei valori pressori nei settori venosi rispettivamente interessati.

In assenza di affezioni della valvola mitrale la pressione media atriale sinistra dipende dai valori della pressione diastolica ventricolare sinistra; quando le resistenze polmonari sono normali le variazioni della pressione media capillare polmonare sono correlabili quindi con quelle della pressione telediastolica ventricolare sinistra.

L'incremento dei valori di pressione telediastolica ventricolare è un indice valido della funzionalità cardiaca in assenza di affezioni pericardiche (Mason e Braunwald, 1968). È tuttavia dimostrato che la pressione telediastolica può essere aumentata quando vi sia una diminuzione della distensibilità (*compliance*) del ventricolo e quindi indipendentemente dallo stato contrattile del miocardio (Braunwald e Ross, 1963).

La velocità di circolo può essere diminuita soprattutto a livello delle vene periferiche e delle cavità cardiache dilatate. Questo rallentamento è correlabile con la riduzione della portata circolatoria, parametro che tuttavia non sempre presenta variazioni significative in corso di scompenso.

In effetti, la determinazione della portata cardiaca rappresenta un mezzo utile di misura delle prestazioni cardiache purché si tenga conto che, in presenza di gradi minori di scompenso, questo parametro può in condizioni basali mantenersi entro limiti normali per opera dei vari meccanismi di compenso. La portata cardiaca a riposo risulta ridotta solo nelle cardiopatie avanzate e di grado severo (Mason e coll., 1970). Per tale motivo, per una più completa valutazione emodinamica, è necessario stabilire la entità della risposta circolatoria allo sforzo. In condizioni normali, allo sforzo consegue un aumento della portata cardiaca proporzionale all'incremento del consumo di ossigeno. In corso di scompenso il rapporto tra questi due parametri si modifica in funzione del mancato incremento della portata e in concomitanza con un aumento del consumo di O_2. Ciò sta a significare che lo sforzo viene effettuato a spese di una maggiore estrazione di ossigeno dal sangue arterioso documentabile dall'aumento della differenza arterovenosa in ossigeno.

Anche la pressione telediastolica ventricolare può essere normale in condizioni basali e presentare un incremento significativo (superiore a 12 mmHg) dopo sforzo fisico in pazienti con deficit di contrattilità cardiaca.

La determinazione contemporanea della portata cardiaca e dei valori di pressione telediastolica ventricolare permette la costruzione della curva di funzione ventricolare di Starling. Tale curva risulta dal rapporto tra la lunghezza delle fibre (quindi della pressione di riempimento) e il volume di gittata sistolica ed è influenzata da vari fattori quali lo stato contrattile del miocardio, la terapia cardiocinetica, il precarico e il postcarico.

Le misurazioni emodinamiche che valutano la funzione cardiaca in termini di pressione e di flusso offrono, come si è visto, informazioni importanti per rilevare anormalità della prestazione cardiaca.

Ulteriori precisazioni sullo stato contrattile miocardico possono essere ottenute con lo studio della velocità massima dell'aumento della pressione intraventricolare (rapporto dP/dt) che offre un quadro più preciso delle proprietà contrattili del c.

Anche lo studio della velocità massima dell'accorciamento delle fibre contrattili potrà fornire ulteriori chiarimenti sulla fisiopatologia dello scompenso cardiaco.

Bibliografia

FISIOPATOLOGIA

Alpert N. R., Gordon M. S., *Amer. J. Physiol.*, 1962, **202**, 940.
Blain J. M., Schafer H., Siegel A. L., Bing R. J., *Amer. J. Med.*, 1956, **20**, 820.
Braunwald E., Ross J., *Amer. J. Med.*, 1963, **34**, 147.
Braunwald E., Ross J. *jr.*, Sonnenblick E. H., *New Eng. J. Med.*, 1967, **277**, 962.
Buckley N. M., Tsuboi K. K., *Circ. Res.*, 1961, **9**, 618.
Carlsen F., Knappeis G. G., Buchtmal F., *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1961, **11**, 95.
Chandler B. M., Sonnenblick E. H., Spann J. F., *Circ. Res.*, 1967, **21**, 717.
Chidsey C. A., Braunwald E., Morrow A. G., *New Eng. J. Med.*, 1963, **269**, 653.
Chidsey C. A., Braunwald E., Morrow A. G., *Amer. J. Med.*, 1965, **39**, 442.
Chidsey C. A., Weinbach E. C., Pool P. E., Morrow A. C., *J. Clin. Invest.*, 1966, **45**, 40.
Draper M., Taylor N., Alpert N. R., in Alpert N. R., *Ventricular Hypertrophy*, 1971, Academic Press, New York, p. 107.
Entman M. L., Bornet E. P., Schwartz A., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1972, **4**, 155.
Feinstein M. B., *Circ. Res.*, 1962, **10**, 333.
Fox A. C., Wikler N. S., Reed G. E., *J. Clin. Invest.*, 1965, **44**, 202.
Gordon M., Brown A. L., *Circ. Res.*, 1966, **18**, 534.
Leyton R. A., Spotnitz H. M., Sonnenblick E. H., *Amer. J. Physiol.*, 1971, **221**, 910.
Linden Mayer G. E., Harigaya S., Bajusz E., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1970, **1**, 249.
Linden Mayer G. E., Sordahl L. D., Harigaya S., *Amer. J. Cardiol.*, 1971, **27**, 277.
Linden Mayer G. E., Sordahl L. D., Schwartz A., *Circ. Res.*, 1968, **23**, 439.
Luchi R. J., Kritcher E. M., Thyrum P. T., *Circ. Res.*, 1969, **24**, 513.
Mason D. T., *Amer. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 437.
Mason D. T., Braunwald E., *Hemodinamic Techniques in the Investigation of Cardiovascular Function in Man*, in Gordon B., *Clinical Cardiopulmonary Physiology*, 1968, 3 ed., Grune & Stratton, New York.
Mason D. T., Spann J. F. jr., Zelis R., Amsterdam E. A., *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1970, **12**, 507.
Mason D. T., Spann J. E., Zelis R., Amsterdam E. A., *Comparison of the Contractile State of the Normal, Hypertrophied and Failing Heart in Man*, in Alpert N. R. ed., *Ventricular Hypertrophy*, 1971, Academic Press, New York.
Mason D. T., Zelis R., Amsterdam E. A., in Yu P. N., Goodwin J. F. eds., *Progress in Cardiology*, 1972, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 121.
McCollum W. B., Crow C., Harigaya S., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1970, **1**, 445.
Minton P. R., Zoll P. M., Norman L. P., *Circ. Res.*, 1960, **8**, 924.
Muir J. R., Dhalla N. S., Ortega J. F., *Circ. Res.*, 1970, **26**, 429.
Muxley H. E., *Circulation*, 1961, **34**, 328.
Nayler W. G., Merrilees N. C. R., in Harris P., Opie L. H. eds., *Calcium and the Heart*, 1971, Academic Press, London, New York, p. 36.
Nebel M. L., Bing R. J., *Arch. Intern. Med.*, 1963, **111**, 190.
Pool P. E., Covel J. W., Lewit M., *Circ. Res.*, 1967a, **20**, 349.
Pool P. E., Spann J. F. jr. *et al.*, *Circ. Res.*, 1967b, **21**, 365.
Russel R. O., Porter C. M., Frimmer M., *Amer. Heart J.*, 1971, **81**, 799.
Rutenberg H. L., Spann J. F., *Amer. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 473.
Schwartz A., Sordahl L. A., Entman M. L., Allen J. C., *Amer. J. Cardial.*, 1973, **32**, 407.
Sonnenblick E. H., Spiro D., Cottrell T. S., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1963, **49**, 193.
Sordaml L. A., McCollum W. B., Wood W. G., *Amer. J. Physiol.*, 1973, **224**, 497.
Spotnitz H. M., Sonnenblick E. H., Spiro D., *Circ. Res.*, 1966, **18**, 49.
Suko J., Vogel J. H. K., Chidsey C. A., *Circ. Res.*, 1970, **27**, 235.
Sulakhe P. V., Dhalla N. S., *J. Clin. Invest.*, 1971, **50**, 1019.
Zitnik R. S., Lorenz R., Shepherd J. T., *Circulation*, 1968, **37**, suppl. VI, 212.

ANATOMIA PATOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'aspetto anatomopatologico del *c. scompensata* è ovviamente condizionato dalla affezione responsabile dello scompenso: le

Digitized by Google

modificazioni osservate esprimono infatti processi compensatori nei confronti del processo patologico di base. In linea di massima quando si verifica l'insufficienza di una cavità cardiaca i reperti principali sono:

l'ingrandimento della cavità stessa, diretta conseguenza dell'incompleto svuotamento;

l'ipertrofia del miocardio secondaria alla distensione delle fibre;

la trombosi parietale conseguente alla stasi.

Nelle *cardiomiopatie primitive e secondarie* il miocardio presenta, oltre alle caratteristiche della malattia di base spesso identificabili solo al microscopio, un aumento della massa muscolare ed una cavità ventricolare le cui dimensioni dipendono dal carattere congestizio o ostruttivo della cardiomiopatia. Non infrequenti sono in queste affezioni le trombosi parietali.

Nell'*infarto acuto* si hanno quadri variabili, dall'infarto di piccola estensione alla dilatazione aneurismatica dell'area necrotica: spesso un attento esame permette di rilevare un interessamento dei muscoli papillari.

Quando la causa dello scompenso è dovuta ad un *ostacolo della eiezione ventricolare* si rileva un'ipertrofia concentrica dei ventricoli che talora, come nella stenosi aortica serrata, è di notevole grado. La comparsa dello scompenso si associa in questi casi ad una dilatazione della cavità ventricolare ipertrofica.

Spesso lo scompenso della cavità ventricolare destra o sinistra del c. si associa ad una concomitante insufficienza dell'apparato valvolare tricuspidale o mitralico. Ciò si verifica o per un aumento del diametro dell'ostio valvolare o per disfunzione dei muscoli papillari: entrambi come diretta conseguenza della dilatazione ventricolare.

All'esame microscopico è spesso possibile documentare l'esistenza di alterazioni a carattere degenerativo delle fibrocellule cardiache o alterazioni caratteristiche della malattia causale. Le fibre miocardiche appaiono francamente ispessite con diametro doppio rispetto al normale. Anche al microscopio elettronico le alterazioni strutturali non sono specifiche dello scompenso (iperplasia dei mitocondri, etc.).

In *conclusione* il reperto anatomopatologico del c. scompensato consiste in una serie di rilievi che pur confermando l'interessamento cardiaco, non presentano, almeno sulla base delle attuali conoscenze, caratteristiche specificamente indicative del quadro clinico.

Alterazioni a carico dei *polmoni* sono rilevabili nell'insufficienza ventricolare sinistra acuta e cronica e nello scompenso congestizio. Nell'edema polmonare i polmoni appaiono di peso aumentato, turgidi, anelastici, violacei al taglio, ricchi di sangue e siero; le vene polmonari sono dilatate soprattutto nelle forme croniche. Le cavità pleuriche possono essere sede di versamenti.

Quando la stasi polmonare data da lungo tempo, si verificano processi di sclerosi con ispessimento delle pareti alveolari.

Sia nelle forme acute che in quelle croniche non è raro il riscontro di zone di atelettasia o di focolai broncopneumonici e soprattutto di infarti polmonari.

Il *fegato*, in pazienti con scompenso destro o congestizio, si presenta macroscopicamente aumentato di volume, teso, a superficie regolare, di colorito rosso scuro o violaceo; al taglio è visibile la dilatazione delle vene sottocapsiche e intralobulari.

Quando la stasi dura da lungo tempo si ha il tipico reperto di fegato «a noce moscata» (fig. 137); al taglio la superficie epatica appare infatti variegata con alternanza di zone violacee, corrispondenti alla parte centrale del lobulo dove predomina la congestione, e di zone giallo chiaro, corrispondenti alla parte periferica e costituite da cellule epatiche in degenerazione grassosa.

All'esame microscopico del fegato è possibile osservare, in ordine di gravità:

una dilatazione delle vene centro-lobulari e dei sinusoidi;

un aspetto di necrosi centro-lobulare con infiltrazione lipidica dei restanti epatociti;

una fibrosi a partenza dalla zona centrolobolare.

In corso di alcune particolari situazioni causa di scompenso (pericardite, etc.) è possibile che la stasi prolungata determini una prevalenza dei processi fibrotici (cosiddetta cirrosi cardiaca).

A carico dei *reni* non esistono alterazioni particolari, a parte i segni di stasi venosa nello scompenso destro.

Anche la *milza* presenta i caratteri di congestione venosa passiva con aumento di volume e sinusoidi dilatati. Sia a livello splenico che renale è possibile rilevare aree fibrotiche di dimensioni variabili espressione di pregressi episodi *tromboembolici*.

CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI SCOMPENSO

La classificazione dello scompenso più comunemente utilizzata è quella proposta, nella sua 6ª edizione, dalla «New York Heart Association (N.Y.H.A.)». Questa classificazione distingue la severità dello scompenso cardiaco in 4 classi:

Classe I: comprende i pazienti che presentano una malattia cardiaca ma non lamentano alcun disturbo né a riposo né durante sforzo. Sono pazienti praticamente asintomatici.

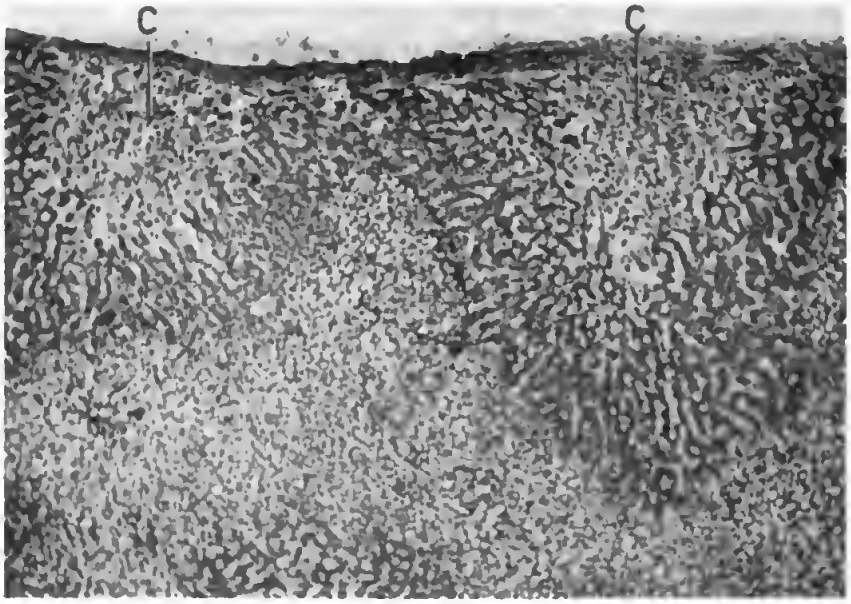


Fig. 137. Fegato «a noce moscata» nell'insufficienza cardiaca. Due zone centrolobolari (C, C) a situazione sottocapsulare sono passate dall'atrofia da stasi alla necrosi. Il parenchima della zona intermedia del lobolo mostra già evidente atrofia delle trabecole e dilatazione dei sinusoidi. Le zone periferiche dei lobuli, confluenti tra lobuli contigui, sono diffusamente infiltrate di grasso. (*Osservazione Vernoni*).

Digitized by Google

Classe II: comprende i pazienti che lamentano la comparsa di sintomi da scompenso compiendo sforzi importanti quali salire in fretta le scale, sollevare pesi, etc.

Classe III: comprende i pazienti che presentano una severa limitazione alla propria attività fisica. I disturbi si presentano per sforzi assai modesti quali comporta l'attività quotidiana.

Classe IV: comprende i pazienti che presentano una evidente sintomatologia anche a riposo.

Questa classificazione di tipo funzionale è estremamente limitata dal fatto di basarsi sulla valutazione soggettiva che il paziente offre spontaneamente o dopo richiesta dei propri sintomi. Differenze personali di sensibilità, di ordine psicologico, di abitudini di vita, di allenamento all'attività fisica, condizionano grandemente la denuncia dei sintomi. Nel 1973, infatti, con la sua 7ª edizione della « Nomenclatura e Criteri di Diagnosi delle Malattie del Cuore e dei Grossi Vasi », la N.Y.H.A. ha modificato la precedente classificazione, introducendone un'altra basata su dati soggettivi, clinici, di laboratorio e sulla risposta alla terapia (si rinvia, in proposito, a quanto riportato alla col. 1703).

SINTOMI COMUNI AGLI SCOMPENSI SINISTRO E DESTRO

La distinzione tra scompenso ventricolare sinistro e scompenso ventricolare destro è valida anche dal punto di vista clinico, pur tenendo presente che esistono sintomi comuni ai due tipi di scompenso quale espressione di adattamento del c. alla situazione di deficit circolatorio. Riteniamo utile quindi esporre in un primo luogo questo gruppo di sintomi, di per sé non specifici dell'uno o dell'altro tipo di scompenso (tab. IX).

Variazioni della frequenza cardiaca

1. *Tachicardia.* – Si verifica in via riflessa; è di frequente rilievo in pazienti scompensati con valori compresi usualmente tra 90 e 120 battiti/min in pazienti in ritmo sinusale. L'aumento della frequenza dei battiti ha significato compensatorio rivolto ad ottenere un aumento della portata circolatoria. La tachicardia, pur essendo sintomo di rilievo sul piano diagnostico, non deve essere tuttavia sopravvalutata, in quanto può essere presente anche per altre cause quali febbre, ipertiroidismo, stati emotivi, iperincrezione catecolaminica: quest'ultimo meccanismo può essere responsabile del rilievo di tachicardia in pazienti con infarto acuto indipendentemente dalla presenza d'insufficienza cardiaca.

Spesso l'aumento della frequenza cardiaca è in rapporto a un'aritmia sia essa secondaria allo scompenso, sia essa primitiva e quindi di per sé condizionante, se l'aumento dei battiti/min è considerevole, uno scompenso cardiaco. Le aritmie più frequentemente in causa sono il flutter e la fibrillazione atriale: esse hanno particolare importanza nel condizionare lo scompenso cardiaco in pazienti con stenosi mitralica.

2. *Bradicardia.* – Rallentamento del ritmo cardiaco non è un sintomo dello scompenso: il rallentamento della frequenza cardiaca può tuttavia condizionare la comparsa di segni d'insufficienza cardiaca per riduzione della portata circolatoria.

Contrazione della diuresi

Il rene è uno degli organi che per primi risentono delle alterazioni emodinamiche conseguenti allo scompenso cardiaco, con meccanismi che saranno esaminati successivamente (col. 1861). In genere nello scompenso la circolazione di questo distretto si riduce proporzionalmente di più della portata cardiaca in quanto si verifica una vasocostrizione renale. Le alterazioni della funzionalità renale sono più evidenti, come vedremo, nello scompenso cardiaco destro. Tuttavia l'*aliguria* ad alto peso specifico, se associata a *nicturia*, può essere rilevata in entrambi i tipi di scompenso.

TAB. IX. SINTOMI GENERICI DI SCOMPENSO CARDIACO

Tachicardia
(Bradicardia)
Contrazione della diuresi
Cianosi
Dilatazione cardiaca
Soffi; ritmo di galoppo
Segni di bassa perfusione tessutale

Cianosi

Si intende per cianosi (v.) una colorazione particolare della cute e delle mucose condizionata dalla presenza di Hb ridotta in misura superiore ai 5 g%. La cianosi viene comunemente definita di tipo *centrale* quando il sangue arriva in periferia già desaturato in conseguenza o di uno *shunt* destro-sinistro o di alterazioni degli scambi gassosi a livello polmonare. La cianosi *periferica* consegue invece a un'anormale presenza di Hb ridotta nel letto capillare periferico o nelle piccole vene in conseguenza della stasi.

In genere, salvo la presenza di scompenso conseguente a cardiopatie o pneumopatie acute o croniche di per sé cianogene, il rilievo di cianosi *non* è frequente in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve-moderato. La cianosi, quando presente, indica quindi sempre l'esistenza di una severa insufficienza cardiaca. I meccanismi che portano al sintomo cianosi sono diversi a seconda che si tratti di uno scompenso destro o sinistro. Nello scompenso sinistro la stasi polmonare può condizionare un'alterazione degli scambi gassosi con rilievo gasanalitico di desaturazione arteriosa: studi controllati hanno documentato che un osservatore medio è in grado di riconoscere una ipossiemia arteriosa pari ad una saturazione dell'ordine del 90%: le capacità discriminanti dipendono inoltre dalle modalità di osservazione (tipo di illuminazione, etc.). Simili valori vengono raggiunti nello scompenso di tipo sinistro solo in corso di dispnea parossistica e/o soprattutto di edema polmonare. La cianosi in questo caso è di tipo centrale e quindi meglio visibile sul letto ungueale, nei pomelli, nei lobi auricolari e soprattutto alla lingua.

Nello scompenso destro la cianosi consegue al ristagno periferico di sangue per aumento della pressione venosa: il fattore emodinamico gioca quindi un ruolo predominante nella disposizione della cianosi che sarà ovviamente più evidente nelle parti declivi. In questi casi la cianosi è anche l'espressione di un aumento della differenza arterovenosa di O_2, aumento che si verifica di regola sempre in pazienti con scompenso cardiaco: infatti come è noto, l'aumentata estrazione di O_2 da parte dei tessuti rappresenta uno dei fondamentali meccanismi di compenso dell'insufficienza cardiaca.

Dilatazione cardiaca

Lo scompenso cardiaco si associa a segni di dilatazione delle cavità cardiache direttamente interessate dal processo patologico. L'allungamento delle fibre è infatti uno dei fattori principali che determinano il compenso cardiaco sulla base del principio di Starling; per tale motivo il

Digitized by Google

rilievo di un ingrandimento delle cavità cardiache è elemento a favore di una insufficienza cardiaca soprattutto se è possibile confrontare i dati obiettivi con quelli rilevati nella fase immediatamente precedente la sintomatologia clinica (comparsa di dilatazione cardiaca) o con quelli rilevati dopo una terapia medica ben condotta (diminuzione dei diametri cardiaci).

La dilatazione cardiaca in linea di massima è sempre presente nelle varie condizioni cliniche che si associano a scompenso: essa non deve tuttavia essere considerata come elemento diagnostico valido in assoluto. I sintomi dello scompenso cardiaco, di qualsiasi tipo esso sia, sono infatti diretta conseguenza dell'aumento dei valori pressori all'interno delle cavità interessate e della rapidità dell'instaurarsi di tale aumento. Dal punto di vista emodinamico l'aumento della pressione telediastolica ventricolare dipende da vari fattori quali il precarico, il postcarico, l'adattabilità delle cavità ventricolari alle variazioni del carico stesso. Questo ultimo fattore (*compliance*, distensibilità) svolge un ruolo non indifferente nella genesi della sintomatologia dello scompenso cardiaco in particolari condizioni. Nelle sindromi da adiastolia (pericarditi, amiloidosi, etc.) il c. non necessariamente appare ingrandito anche in presenza di dati obiettivi di aumento dei valori pressori intracavitari.

Anche nell'ischemia miocardica acuta, la diminuzione della distensibilità miocardica determina un aumento dei valori pressori endocavitari e può condizionare l'insorgenza di sintomi di scompenso: questo fatto è particolarmente evidente in pazienti con infarto miocardico acuto nei quali non è infrequente il rilievo di segni di congestione polmonare con diametri cardiaci non sostanzialmente modificati.

I segni di ingrandimento cardiaco sono rilevabili alla ispezione e palpazione precordiali:

nell'ipertrofia o dilatazione ventricolare sinistra l'itto cardiaco è spostato in basso e a sinistra e può modificarsi in giorni successivi in funzione dell'andamento clinico;

nell'ipertrofia o dilatazione ventricolare destra è possibile palpare un ampio impulso in regione parasternale destra (il rilievo non è valido in caso di enfisema) o epigastrica.

In entrambe le condizioni si può palpare in fase diastolica un sollevamento concomitante con la fase di riempimento ventricolare rapido protodiastolico.

Questi segni sono in assoluto indicativi di ingrandimento delle cavità cardiache ma non di scompenso: essi tuttavia hanno un peso importante nella diagnosi soprattutto se vengono rilevate, come si è detto, variazioni quantitative nel corso del tempo. La valutazione dell'ingrandimento cardiaco va sempre completata da un adeguato esame radiologico del torace: il teleradiogramma in due o più proiezioni e con aiuto del pasto baritato per la visualizzazione dell'impronta esofagea dell'atrio di sinistra permette inoltre l'identificazione specifica dell'ingrandimento delle singole camere. Anche in questi casi ha molto valore il confronto di radiogrammi eseguiti in fasi successive.

Nello scompenso destro talora l'elettrocardiogramma presenta segni di dilatazione cardiaca quali:

a) la comparsa di una rotazione oraria sull'asse longitudinale con complessi di tipo RS fino a V_4-V_6;

b) la presenza di una R'' in V_1 (blocco di branca destro) rilievo soprattutto evidente nel sovraccarico acuto del ventricolo destro;

c) la verticalizzazione dell'asse elettrico;

d) la presenza di una onda P di tipo « polmonare ».

Nello scompenso sinistro le alterazioni elettrocardiografiche sono meno frequentemente documentabili e consistono in una rotazione antioraria sull'asse longitudinale e sulle possibili accentuazioni dei segni di impegno atriale sinistro (P mitralica).

Rilievi ascoltatori

I reperti ascoltatori che più frequentemente si possono rilevare in pazienti con scompenso cardiaco sono in ordine di importanza:

a) un soffio sistolico da rigurgito ventricolo-atriale sia esso destro o sinistro a seconda del tipo dello scompenso (insufficienza mitralica o insufficienza tricuspidale funzionali);

b) un 3° tono protodiastolico o tono da riempimento ventricolare rapido;

c) un 4° tono presistolico o tono da contrazione atriale.

Poichè tali rilievi possono essere presenti anche indipendentemente dalla presenza di scompenso e in funzione della possibile preesistenza di valvulopatie o cardiopatie, assume ai fini diagnostici molta importanza il fatto che essi siano, come si è già detto per altri sintomi aspecifici, variabili nel tempo in funzione dell'andamento clinico e della terapia.

V. sopra: *semeiotica*, col. 1671.

Segni di bassa perfusione tessutale

La riduzione del flusso ematico a livello cutaneo, conseguente alla vasocostrizione riflessa, determina una alterazione degli scambi calorici e sul piano clinico si può manifestare con il rilievo di una cute fredda al tatto. Lo stesso meccanismo è probabilmente alla base di quei disturbi neurologici sfumati quali nervosismo, agitazione psicomotoria, sonnolenza, tuttavia di raro riscontro e di scarsa importanza sul piano pratico.

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA SINISTRA [i.c.s.]

La maggior parte dei sintomi dovuti all'i.c.s. sono conseguenti all'aumento della pressione nei capillari polmonari per alterato scarico a valle. Il polmone ha una scarsa capacità di adattamento alle variazioni acute del volume ematico quali possono aversi in conseguenza di brusche elevazioni della pressione atriale o ventricolare sinistre. In questo senso l'i.c.s. è nettamente distinguibile sul piano clinico dell'insufficienza cardiaca destra [i.c.d.] nella quale il fegato svolge un ruolo predominante nel rendere più sfumata e graduale la comparsa della sintomatologia clinica.

In ordine crescente di gravità le espressioni cliniche dell'i.c.s. sono:

a) la dispnea da sforzo;

b) la dispnea a riposo e l'ortopnea;

c) la dispnea parossistica notturna (asma cardiaco);

d) l'edema polmonare acuto.

Devono inoltre essere considerati quali sintomi propri di i.c.s.:

a) la tosse;

b) l'emoftoe;

c) il polso alternante;

d) respiro di Cheyne-Stokes;

e) tromboembolismi sistemici.

Dispnea da sforzo

La dispnea (v.) è uno dei primi sintomi dell'insufficienza cardiaca di tipo sinistro (tab. X). Si tratta di una polipnea proporzionale al grado di sforzo fisico e inizialmente insorgente soprattutto per sforzi improvvisi e rapidi. In questa fase la diagnosi di dispnea di origine cardiaca non è semplice poiché ci si deve basare pressocché esclusiva-

Digitized by Google

TAB. X. CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA DISPNEA CARDIACA

Dispnea in- ed espiratoria
Sensazione di « fame d'aria »
Beneficio della posizione seduta
Tosse secca e successivamente produttiva
Cute fredda e sudata
Rumori da stasi (bilaterali, o dal lato in cui il paziente decombe)
Rantoli a « marea montante » nell'edema polmonare acuto
Possibile broncospasmo (sintomo spesso presente nelle forme severe)
Rilievo di segni di interessamento cardiaco (dilatazione cardiaca, soffi, ipertensione, etc.)

mente sul sintomo soggettivo riferito dal paziente stesso. Oltre al rilievo obiettivo di segni di cardiopatia sono elementi a favore di una dispnea cardiaca:

il carattere in- ed espiratorio;

la sensazione di fame d'aria accusata dal paziente.

In ambito polmonare l'obiettività clinica della dispnea da sforzo è di regola negativa.

È utile distinguere la dispnea da sforzo in gradi proporzionali all'entità della malattia:

grado 1: non dispnea nel camminare in piano o in salita;

grado 2: dispnea solo in salita;

grado 3: dispnea nel camminare a normale velocità anche in piano;

grado 4: interruzione obbligata della deambulazione ogni 100 m;

grado 5: dispnea dopo pochi passi o per lo sforzo di lavarsi e vestirsi.

Dispnea a riposo, ortopnea

Quando lo scompenso diviene conclamato il paziente accusa dispnea a riposo o ortopnea. La dispnea a riposo, espressione di un severo ingorgo a livello polmonare, è spesso associata all'*ortopnea* e cioè alla necessità del paziente di sedersi sul letto appoggiato a più cuscini o eventualmente a gambe penzoloni dal letto. L'ortopnea si rileva raramente in pazienti che non presentino dispnea nel corso della giornata per un'attività fisica normale.

L'ortopnea è un sintomo specifico dell'i.e.s. ed ha notevole valore diagnostico e differenziale nei confronti della dispnea di altra origine (tab. XI): l'assumere una posizione seduta infatti consente al cardiopatico di ridurre l'ingorgo a livello polmonare.

TAB. XI. CAUSE NON CARDIACHE DI DISPNEA

1) Di origine polmonare:
   a) Pneumopatie ostruttive (asma bronchiale acuto e cronico, enfisema)
   b) Pneumopatie restrittive (fibrosi, pneumopatie interstiziali)
   c) Obesità
   d) Idrotorace
   e) Pneumotorace
   f) Flogosi acute
   g) Embolia polmonare
2) Acidosi
3) Edema angioneurotico
4) Anemia (Hb < 7 g %)
5) Corpi estranei nelle vie aeree
6) Affezioni neuromuscolari
7) Astenia neurocircolatoria (« dispnea sospirosa »)

Dispnea parossistica notturna (asma cardiaco)

È caratterizzata dall'insorgenza di una violenta e improvvisa crisi dispnoica, di regola di notte, spesso senza apparenti cause scatenanti. Può essere il primo segno di esordio di una i.e.s. Il termine asma cardiaco è dovuto al frequente rilievo di una componente broncospastica che determina la comparsa di sintomi quali i sibili e la dispnea espiratoria caratteristici dell'asma bronchiale.

L'attacco insorge spesso dopo qualche ora che il paziente si è coricato: i fattori precipitanti sono molti (ingorgo polmonare, etc.: v. sopra). L'attacco varia in severità e durata a seconda dei casi e in alcuni pazienti non trattati può esitare in edema polmonare acuto e quindi nel decesso. La frequenza ventilatoria nel corso della crisi è aumentata, gli atti respiratori sono più profondi, con lieve prolungamento della fase espiratoria; è spesso presente tosse, inizialmente secca, successivamente e in concomitanza della risoluzione della crisi di tipo produttivo con escreato mucoso.

Diagnosi differenziale della dispnea cardiaca

Il quadro clinico dell'insufficienza ventricolare sinistra, e soprattutto la dispnea, pone problemi di diagnosi differenziale da malattie dell'apparato respiratorio.

La dispnea, comune alle due condizioni patologiche, è sempre associata, nello scompenso sinistro, ad ortopnea più o meno severa, che a differenza di quella di origine respiratoria e di tipo in- ed espiratorio. Nella dispnea di origine cardiaca può essere presente broncospasmo: il rilievo di rantoli a piccole bolle e i segni di bassa portata cardiaca consentono una distinzione dalle forme esclusivamente respiratorie. Un esame radiologico del torace, quando consentito dalle condizioni del paziente, è di grande aiuto.

Nella valutazione della dispnea va sempre attuata una ricerca sistematica di elementi capaci di giustificarne una origine extracardiaca. Una anamnesi caratterizzata da episodi flogistici polmonari recidivanti con una dispnea progressivamente ingravescente, associata al rilievo obiettivo di segni clinici di pneumopatie ostruttive o restrittive, escluderà una causa cardiaca.

La presenza di cianosi con estremità calde costituisce un altro importante elemento a sfavore di una genesi cardiaca della dispnea, che verrà definitivamente esclusa da un'indagine gasanalitica che documenti una ipercapnia.

La dispnea può insorgere acutamente per malattie dell'apparato respiratorio quali: pneumotorace, versamento pleurico, processo flogistico acuto, ostruzione di un bronco, embolia polmonare. Un'anamnesi accurata e un attento esame obiettivo sono in questi casi sufficienti ad escludere un'origine cardiaca della dispnea.

La identificazione della dispnea lamentata dai pazienti con astenia neurocircolatoria non pone in genere problemi particolari: i pazienti non presentano una vera e propria dispnea ma lamentano la necessità o l'incapacità ad effettuare un respiro profondo (dispnea sospirosa). Particolarmente accurata deve essere la ricerca di sintomi o segni clinici di cardiopatia negli obesi che lamentano dispnea: usualmente il disturbo dipende da una insufficienza respiratoria di tipo restrittivo, con una funzione cardiaca nei limiti della norma.

Edema polmonare acuto

È la forma più grave e drammatica dell'insufficienza ventricolare sinistra. Per edema polmonare deve intendersi una condizione patologica caratterizzata dall'aumento dell'acqua extravascolare contenuta nei polmoni. L'aumento di acqua si verifica negli spazi interstiziali perialveolari, peribronchiali, perivasali (*edema polmonare interstiziale*) quando la trasudazione di liquido avvenga a livello dei capillari sanguigni verso l'interstizio: questo evento si verifica di regola ogni qualvolta si ha un aumento duraturo della pressione nei capillari polmonari e rappresenta verosimilmente il substrato anatomopatologico alla base del

Digitized by Google

quadro clinico dell'ortopnea e della dispnea parossistica. Quando l'aumento di pressione nei capillari è particolarmente elevato (superiore a 40 mmHg) la trasudazione di liquido avviene anche all'interno degli alveoli provocando il classico quadro clinico dell'edema polmonare acuto (*edema polmonare alveolare*).

L'edema alveolare, oltre che in rapporto all'i.c.s. (edema polmonare emodinamico), può verificarsi anche per svariate condizioni in grado di alterare la permeabilità capillare (edema polmonare da lesione) quali inalazioni di gas, intossicazione da eroina, etc.

L'edema polmonare del cardiopatico spesso si associa o complica un attacco di dispnea parossistica; talvolta insorge in pazienti già scompensati; talaltra invece è la prima drammatica manifestazione dell'insufficienza cardiaca. L'edema è in rapporto, come si è detto, con un prolungato e sensibile aumento della pressione capillare polmonare spesso dipendente da fattori scatenanti identificabili quali:

le turbe del ritmo cardiaco;
le flogosi acute;
l'embolia polmonare;
l'infarto miocardico acuto;
la sospensione di terapia cardiocinetica;
il sovraccarico idrosalino;
le crisi ipertensive.

Il quadro clinico è classicamente rappresentato da:

a) dispnea intensa in- ed espiratoria con i caratteri già descritti per la dispnea parossistica;

b) tosse con espettorato schiumoso dal caratteristico colore roseo per diapedesi di eritrociti attraverso la membrana alveolare;

c) cianosi di entità proporzionale alla trasudazione alveolare;

d) pressione arteriosa frequentemente elevata salvo i casi di edema polmonare associato a shock;

e) segni di bassa perfusione tessutale.

L'attacco può presentarsi in alcuni pazienti con carattere di estrema severità: in questi casi la dispnea è denunciata dal paziente come senso di soffocamento e l'espettorazione è più abbondante; spesso la morte interviene prima che possa essere messa in atto un'adeguata terapia medica.

Sintomi propri dell'i.c.s.

L'*obiettività clinica* del paziente con insufficienza ventricolare sinistra, oltre a comprendere segni comuni ai vari tipi di scompenso già descritti precedentemente (tachicardia, cianosi, ingrandimento cardiaco, etc.) consiste in una serie di sintomi propri dell'i.c.s.

Quadro clinico obiettivo polmonare

La dispnea a riposo e l'ortopnea si associano di regola al rilievo obiettivo di rantoli a piccole bolle in fase inspiratoria ascoltabili bilateralmente alle basi polmonari; la loro disposizione può essere asimmetrica se il paziente decombe prevalentemente su un lato. Questo sintomo è espressione di trasudazione di liquido all'interno delle cavità alveolari e si verifica quindi per prolungati e significativi aumenti della pressione capillare polmonare: nella fase di edema polmonare interstiziale tali rumori non sono necessariamente presenti e questo dato sottolinea l'importanza diagnostica dell'esame radiologico del torace al fine dell'identificazione precoce dell'insufficienza ventricolare sinistra.

Nell'*asma cardiaco* il rilievo obiettivo polmonare consiste, oltre che nella presenza di rantoli, nel reperto di *ronchi* o *sibili* in- ed espiratori, conseguenti al restringimento del lume bronchiale; nella fase di risoluzione, in concomitanza con l'inizio dell'espettorazione, è possibile ascoltare rantoli a medie bolle espressione del passaggio del trasudato nei più grossi bronchi.

Nell'*edema polmonare acuto* i rantoli si estendono gradualmente dalla base agli apici polmonari (marea montante) e possono quindi essere ascoltati anche anteriormente. In fase successiva, si possono ascoltare rantoli a medie bolle con carattere bolloso. Anche in questo caso di regola si rileva una significativa componente *broncospastica*.

In circa un quarto dei pazienti con scompenso sinistro conclamato è possibile rilevare la presenza di un *idrotorace* più frequentemente destro, talvolta bilaterale. Le caratteristiche cliniche sono quelle dei comuni versamenti pleurici anche se con segni più sfumati (soffio bronchiale, riduzione del murmure vescicolare, egofonia). I *versamenti scissurali* sono altrettanto frequenti e di fondamentale importanza diagnostica.

Tosse

Spesso il primo sintomo di presentazione dell'insufficienza ventricolare sinistra è la *tosse secca*, insorgente dopo sforzi improvvisi o quando il paziente assume la posizione clinostatica. Questo rilievo anamnestico è molto importante in quanto espressione di un incipiente ingorgo polmonare: spesso un'anamnesi accurata documenta la contemporanea presenza di dispnea per sforzi intensi.

Spesso la tosse si presenta di notte e precede di qualche giorno la comparsa del quadro di dispnea parossistica o di edema polmonare. Tale sintomo può essere espressione di una *flogosi* incipiente delle vie respiratorie.

Emoftoe

L'emissione improvvisa con la tosse di sangue rosso rutilante è un evento possibile in corso di insufficienza ventricolare sinistra e soprattutto di stenosi mitralica. In queste condizioni cliniche l'emoftoe si presenta spesso a ciel sereno, senza concomitanti segni di scompenso sinistro; talvolta presenta caratteri recidivanti.

Come è noto, l'emoftoe è in rapporto alla rottura di anastomosi sviluppatesi tra le vene dei bronchi di piccolo calibro (tributarie delle vene polmonari e quindi con pressione elevata) e le vene dei bronchi di grosso calibro (tributarie delle vene del circolo sistemico).

L'emissione di sangue con l'escreato è spesso presente in corso di edema polmonare acuto conclamato per diapedesi degli eritrociti attraverso la membrana alveolare: in tal caso l'escreato appare striato di sangue o più frequentemente con caratteristico colore roseo. Ricordiamo infine che nell'i.c.s. l'espettorato con carattere emoftoico può essere espressione di tromboembolie polmonari in atto e di infarto polmonare.

Respiro di Cheyne-Stokes

Anche se raramente, in alcuni pazienti con i.c.s. è possibile rilevare questo particolare tipo di respirazione così detta periodica, caratterizzata dalla successione di atti respiratori di ampiezza progressivamente crescente e successivamente decrescente fino a un'apnea della durata di 10-30 sec. Il sintomo, come è noto, non è esclusivo dell'insufficienza cardiaca (lesioni bulbari, abuso di sedativi, etc.). Esso, quando presente nella i.c.s., esprime un ridotto flusso cerebrale che condiziona una diminuita sensibilità dei centri respiratori.

Polso alternante

Esso è espressione di un severo deficit della contrattilità ventricolare: consiste, come è noto, nel rilievo di un polso

Digitized by Google

TAB. XII. SINTOMATOLOGIA OBIETTIVA DELLO SCOMPENSO DESTRO

1) Turgore venoso giugulare:
   polso sistolico positivo
   riflesso epatogiugulare
2) Epatomegalia:
   fegato dolente alla palpazione
   pulsazione sistolica epatica
3) Contrazione della diuresi con nicturia
4) Edema periferico:
   di regola simmetrico alle caviglie
   correlato col decubito
   associato ad altri segni di stasi venosa centrale
5) Cianosi di tipo periferico
6) Versamenti sierosi:
   ascite
   idrotorace (quasi sempre a destra)
   versamento pericardico

ritmico ma diseguale, con ampiezza alternativamente variabile da una sistole all'altra. Il reperto è meglio apprezzabile gonfiando il manicotto dello sfigmomanometro fino a un livello di poco inferiore alla pressione sistolica massima: in tal modo verranno ascoltati toni di Korotkoff solo in concomitanza delle sistoli più ampie e cioè in numero dimezzato rispetto al ritmo di base.

Il polso alternante è più frequentemente rilevabile in corso di miocarditi o di miocardiopatie e valvulopatie (soprattutto aortiche) in fase di severo scompenso.

Tromboembolie sistemiche

Il paziente con i.c.s. può presentare sintomi conseguenti ad immissione in circolo di trombi a partenza dalle cavità atriale o ventricolare: la dilatazione cardiaca e il rallentamento della velocità di circolo favoriscono infatti la coagulazione intravasale e possono essere responsabili di episodi embolici nei vari distretti circolatori (cervello, rene, milza, arti, etc.).

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA INSUFFICIENZA CARDIACA DESTRA [i.c.d.]

Nello scompenso ventricolare sinistro ogni qual volta si verifichi l'ostacolo allo svuotamento del circolo polmonare si ha la comparsa di una sintomatologia che, come abbiamo visto, è di entità e di gravità proporzionali al grado dello scompenso stesso. Quando invece è il c. destro a cedere, la recettività e l'adattabilità del sistema venoso a monte fa sì che i sintomi clinici si presentino in fase iniziale più sfumati: ci riferiamo in particolare alla ritenzione idrica, caratteristica di questo tipo di scompenso, che deve superare i 4-5 l di acqua prima che siano obiettivabili gli edemi.

TAB. XIII. SINTOMI SOGGETTIVI DELLO SCOMPENSO DESTRO

Inappetenza, nausea
Senso di gonfiore epigastrico
Meteorismo
« Angina epatica » da sforzo
Aumento di peso
Oliguria (nicturia)

Nello scompenso destro, a grandi linee, i sintomi fondamentali sono conseguenti al difficoltato scarico del sistema venoso generale (v. anche: tab. XII) e sono:
il turgore venoso giugulare;
l'epatomegalia da stasi;
gli edemi e i segni di ritenzione idrica.

I sintomi « soggettivi » sono riassunti nella tab. XIII.

Turgore venoso

L'aumento della pressione venosa è elemento *costante* nell'i.c.d. ed è inoltre un sintomo *precoce* che precede la comparsa degli edemi e dell'epatomegalia.

L'aumento della pressione venosa è documentabile con l'ispezione della regione del collo, esaminando in particolare le vene giugulari esterne che appaiono turgide. Dal punto di vista strettamente semeiologico (fig. 31), ricordiamo che il turgore giugulare ha valore clinico se rilevato nel paziente in posizione seduta, col tronco inclinato all'indietro di 45 gradi. Il turgore delle vene può ridursi modicamente in inspirazione.

In alcuni pazienti l'ingorgo venoso può rendersi evidente solo nel momento in cui viene eseguita una manovra di compressione epatica (riflusso epatogiugulare: v. sotto). Spesso il turgore venoso si associa a una franca pulsatilità in rapporto a insufficienza tricuspidale: si tratta di una pulsazione sistolica talvolta propagata, nei casi di severo rigurgito, fino ai vasi venosi periferici; essa deve essere distinta dalle pulsazioni sistoliche dovute a un'ampia onda A o da pulsazioni arteriose trasmesse. La cronologia dell'onda pulsatile è difficile da definire all'esame clinico, soprattutto nei pazienti con insufficienza tricuspidale lieve: in tali casi è necessario ricorrere a indagini strumentali e in particolare alla rilevazione del flebogramma giugulare.

L'esame del sistema venoso periferico dimostra, nei pazienti in scompenso conclamato e severo, una riduzione del calibro delle vene (per vasocostrizione reattiva) che contrasta con il turgore delle vene giugulari a struttura prevalentemente fibrosa e quindi prive di contrattilità.

Segni di interessamento epatico

Il fegato, per la sua particolare struttura vascolare e per la vicinanza alle cavità cardiache, è il principale organo interessato nell'i.c.d. L'*epatomegalia* è infatti spesso uno dei primi segni chiaramente obiettivabili che assume particolare e preciso significato soprattutto nei bambini.

Il fegato cosiddetto da stasi presenta caratteristiche inconfondibili. Soggettivamente il paziente lamenta, qualora lo scompenso sia a rapida instaurazione, dolenzia all'ipocondrio di destra conseguente alla distensione della capsula glissoniana. In altri casi è presente un senso di tensione e pesantezza all'ipocondrio di destra mentre il dolore è scatenato dalla palpazione manuale, da uno sforzo (« angina epatica ») o da condizioni cliniche aggravanti ulteriormente lo stato di scompenso (aritmie, embolie polmonari).

La sclerosi che consegue a una stasi epatica datante da lungo tempo limita l'importanza di questi sintomi in pazienti con scompenso cardiaco cronico.

All'esame obiettivo si rileva la presenza di una franca epatomegalia con margine epatico debordante dall'arcata costale, di consistenza parenchimatosa e dolente. In presenza di insufficienza tricuspidale, è rilevabile una *pulsazione sistolica epatica* apprezzabile appoggiando la mano a piatto sull'ipocondrio di destra e invitando il paziente a non respirare.

Molta importanza diagnostica ha la ricerca del *reflusso epatogiugulare*: quando si abbia un'epatomegalia da

Digitized by Google

TAB. XIV. PATOGENESI DELL'EDEMA CARDIACO

Aumento della pressione idrostatica capillare
Ritenzione di H_2O e Na
Diminuzione pressione colloido-osmotica
Aumento permeabilità capillare
Alterato drenaggio linfatico

stasi, la graduale compressione dell'ipocondrio di destra determina un incremento brusco del ritorno venoso che non può essere smaltito dal ventricolo destro in scompenso, di conseguenza in concomitanza con questa manovra, si nota un aumento, o la comparsa nel caso esso sia assente, di turgore delle vene giugulari esterne.

La compromissione epatica è confermata dalle alterazioni di alcuni indici laboratoristici (aumento della bilirubinemia, etc.).

In questo stesso paragrafo vanno ricordati i sintomi *dispeptici* conseguenti al deficit di funzionalità epatica e all'aumento della pressione venosa nel sistema portale. Si tratta in particolare di inappetenza, nausea, senso di gonfiore epigastrico, meteorismo, tutti sintomi in verità molto aspecifici che tuttavia possono avere importanza nell'identificazione di uno stato iniziale di scompenso.

Edemi e segni di ritenzione idrica

La ritenzione idrica, costante nel cardiopatico scompensato, si manifesta clinicamente con:

a) aumento ponderale;
b) contrazione della diuresi;
c) edemi (v. anche: EDEMA). V. anche tab. XIV.

L'*aumento ponderale* precede la comparsa degli edemi e si verifica per l'aumento dell'acqua nei tessuti interstiziali: il peso del paziente, come si è detto, può aumentare fino a 4 kg senza che siano documentabili edemi (in questa fase ha molta importanza diagnostica l'esame del fegato e delle vene giugulari).

La ritenzione idrica si associa ovviamente alla contrazione della diuresi: l'*oligurio* è uno dei segni più fedeli per la diagnosi di insufficienza cardiaca, soprattutto se associata tipicamente a *nicturio*. Il rene svolge un ruolo fondamentale nel determinismo della ritenzione idrica; lo scompenso determina infatti una riduzione del filtrato glomerulare e quindi una diminuzione della quantità di urina escreta. Il peso specifico urinario sarà tipicamente elevato. La posizione clinostatica e il riposo a letto favoriscono un maggiore afflusso di sangue al rene a discapito del territorio muscolare: per tale motivo l'andamento della diuresi nelle 24 ore presenta le caratteristiche variazioni con l'incremento notturno conseguente al clinostatismo.

Il sintomo oliguria può non aver valore in pazienti con insufficienza renale cronica o con diabete mellito.

L'oliguria si associa di regola a reperti laboratoristici indicativi di ridotta eliminazione di sodio o di iperaldosteronismo secondario.

La distinzione tra oliguria da causa cardiaca e da causa extracardiaca è basata essenzialmente, come sempre, sull'anamnesi e sull'esame clinico. Nella distinzione dalle forme secondarie a nefropatia è fondamentale l'esame delle urine: peso specifico elevato senza alterazioni particolari del sedimento nel cardiopatico, isostenuria con spiccate alterazioni del sedimento nel nefropatico.

La diagnosi di *edema* di origine cardiaca presuppone la documentazione dei due fondamentali segni precedentemente descritti e cioè del turgore giugulare e dell'epatomegalia da stasi.

L'edema cardiaco è di tipo molle, con caratteristica formazione di fovea alla compressione col dito. Tra i vari fattori responsabili della sede di localizzazione dell'edema, il più importante è l'aumento della pressione idrostatica nelle venule postcapillari. La posizione del corpo è quindi un fattore molto importante: il paziente in fase iniziale di scompenso lamenterà tipicamente edemi perimalleolari serotini che scompariranno nella notte in rapporto alla posizione clinostatica.

Quando l'insufficienza cardiaca si fa conclamata, gli edemi divengono permanenti e la loro distribuzione è determinata dalle condizioni della pressione idrostatica:

nei pazienti in stazione eretta, gli edemi saranno situati prevalentemente nella parte inferiore del corpo: l'edema è simmetrico, salvo preesistente flebopatia a uno dei due arti o trombosi venosa in atto;

nel paziente a letto, gli edemi dovranno essere ricercati soprattutto in regione presacrale o nelle facce mediale e dorsale delle cosce.

La posizione assunta dal malato a letto svolge ovviamente un ruolo importante nella distribuzione degli edemi, che può presentarsi asimmetrica. Nella fase avanzata dello scompenso il paziente presenta il classico quadro dell'anasarca con edema generalizzato e localizzato anche nelle cavità sierose.

L'*ascite* (v.) può essere un segno di i.c.d. avanzata presente nell'ambito di uno stato anasarcatico: tuttavia in alcune cardiopatie, quali la stenosi tricuspidale e le pericarditi, questo sintomo può presentarsi più precocemente essendo uno dei segni più evidenti dello stato di scompenso.

In ogni caso l'entità dell'ascite è moderata: il liquido presenta i caratteri del trasudato con scarsità di cellule e contenuto proteico inferiore ai 3 g%.

I *versamenti nelle cavità pleuriche* sono rari: l'idrotorace, peraltro di lieve grado, si verifica più frequentemente a destra, tuttavia è più frequente in corso di scompenso cardiaco di tipo sinistro congestizio; in un paziente con scompenso destro tale rilievo deve far sospettare la possibilità di essudazione di tipo flogistico o di pregressi episodi tromboembolici polmonari: in questi casi il liquido assume di regola caratteri francamente emorragici.

Infine, in casi particolarmente severi, può manifestarsi anche un idropericardio che viene ovviamente ad aggravare ulteriormente le condizioni circolatorie.

Diagnosi differenziale degli edemi cardiaci. – Gli edemi dello scompenso cardiaco interessano tipicamente le zone declivi e soprattutto si associano al reperto di turgore alle vene giugulari e ad una epatomegalia. Negli edemi da altra causa manca assolutamente questa associazione e la distribuzione interessa l'intero organismo.

Nelle condizioni cliniche di grave ritenzione idrica da cardiopatia con interessamento di tutto il corpo, le alterazioni rilevabili a carico del miocardio sono tali da non lasciare dubbi diagnostici sull'origine o comunque su una preponderante partecipazione del cuore nella genesi dell'anasarca.

L'edema a livello dei malleoli è un sintomo da valutare con estrema cautela perché può essere conseguenza sia di insufficienza cardiaca, sia di ostruzione al deflusso venoso, sia di insufficienza venosa degli arti. In quest'ultimo caso, l'asimmetria e il rapporto con la temperatura ambiente o stagionale e l'accentuarsi dopo prolungato mantenimento della stazione eretta, orientano facilmente verso una causa extracardiaca.

Altri sintomi dello scompenso destro

Sintomi respiratori

La presenza di dispnea in un paziente con segni di scompenso destro sta ad indicare:

la coesistenza di uno scompenso sinistro;
la presenza di episodi tromboembolici polmonari;

Digitized by Google

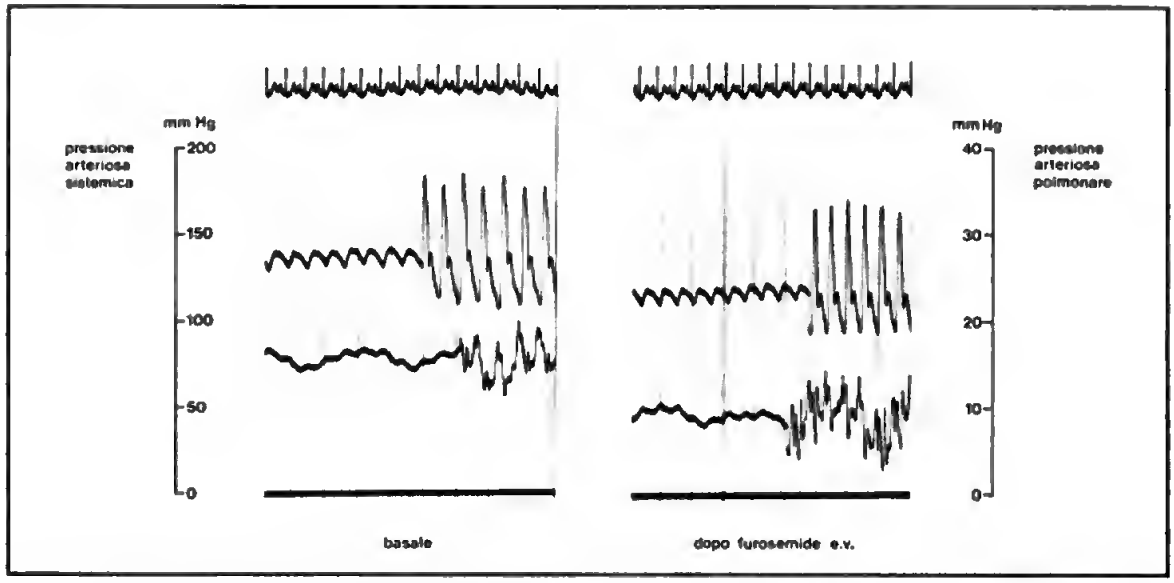


Fig. 138. Registrazione di: ECG (*in alto*), pressione arteriosa sistemica (*al centro*), pressione arteriosa polmonare (*in basso*) ottenuta con catetere flottante di Swan-Ganz, in condizione basale e dopo iniezione e.v. di 80 mg di furosemide in paziente con scompenso cardiaco.

la comparsa di flogosi delle vie respiratorie;

la coesistenza di una affezione polmonare cronica eventualmente responsabile dello stato di scompenso.

Infatti il sintomo dispnea *non* ha motivo di essere presente in pazienti con scompenso destro: è noto come sia possibile osservare in pazienti con scompenso sinistro l'attenuazione della dispnea e la scomparsa dell'ortopnea quando si verifica il successivo cedimento del ventricolo destro che, non infrequentemente associandosi ad insufficienza tricuspidale funzionale, diminuisce infatti il grado di ingorgo e di stasi a livello polmonare.

Sintomi neurologici

L'aumento della pressione venosa intracranica può di per sé comportare sintomi neurologici aspecifici di regola di scarsa importanza sul piano diagnostico. Essi sono in particolare:

uno stato di agitazione psicomotoria;

l'insonnia;

la cefalea.

L'esame del fondo dell'occhio può dimostrare in questi casi una significativa dilatazione delle vene retiniche. I segni d'ipertensione venosa sono particolarmente evidenti.

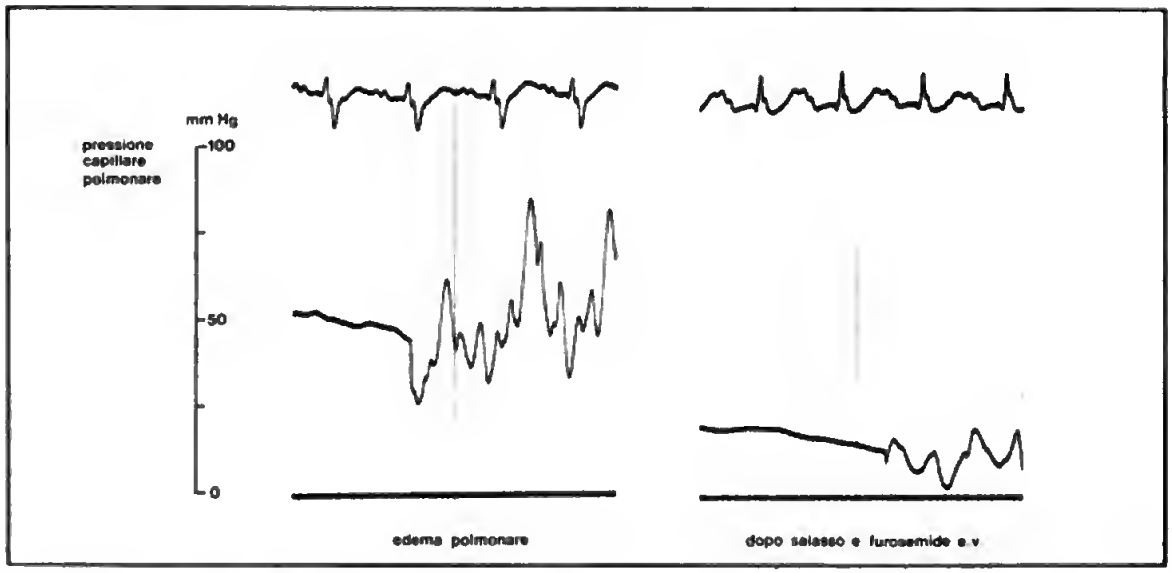


Fig. 139. Registrazione della pressione capillare polmonare ottenuta mediante catetere di Swan-Ganz in paziente con edema polmonare acuto e dopo salasso e furosemide e.v.

Digitized by Google

In alcuni pazienti i sintomi neurologici possono essere espressione di severe turbe dell'equilibrio idrosalino.

INDAGINI STRUMENTALI E DI LABORATORIO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Indagine emodinamica

Il *quadro emodinamico* dello scompenso cardiaco è caratterizzato dall'aumento dei valori pressori nelle cavità interessate. In particolare nello scompenso destro o sinistro le rilevazioni delle pressioni endocavitarie documentano un innalzamento dei valori della pressione telediastolica. Nello scompenso congestizio l'aumento pressorio è documentabile in entrambe le sezioni.

L'indagine emodinamica assume particolare significato quando debba essere valutato lo stato di scompenso in vista di un eventuale intervento chirurgico riparativo. Recentemente, tuttavia, con l'ausilio di particolari cateteri (cateteri flottanti di Swan-Ganz) si è resa possibile la determinazione, in via immediata ed in modo continuativo, di valori pressori nel settore destro del c. Come è noto il valore della pressione arteriosa polmonare e soprattutto i dati rilevabili con il catetere incuneato (pressione « capillare polmonare ») rispecchiano abbastanza fedelmente l'andamento della pressione diastolica endoventricolare sinistra. Con questa tecnica è possibile quindi dare un giudizio più preciso sull'entità della compromissione emodinamica e soprattutto sull'efficacia dei farmaci somministrati. Casi esemplificativi sono riportati nelle figg. 138 e 139.

La *portata cardiaca* risulta spesso diminuita in pazienti con severo scompenso cardiaco: se tale indice è calcolato con la metodica delle curve di diluizione di colorante l'aspetto della curva, in corso di scompenso, presenta peculiari caratteristiche (incremento del tempo di scomparsa, tempo di ascesa aumentato), come visibile nella fig. 140.

Scarsa importanza ha, allo stato attuale delle conoscenze, la determinazione del tempo di circolo.

La *manovra di Valsalva* è stata suggerita come un indice sufficientemente attendibile per la diagnosi di scompenso ventricolare sinistro. In questi casi, come visibile nella fig. 141, si verifica la caratteristica morfologia « ad onda quadra » espressione della mancata adattabilità del c. alle variazioni del ritorno venoso.

V. anche: CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031); CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1189); CUORE, *semeiotica*.

Indagine radiologica

L'*esame radiologico del torace*, oltre a documentare il grado dell'ingrandimento delle singole sezioni del c. (v. sopra: *semeiotica radiologica*), permette di formulare un giudizio obiettivo sullo stato della circolazione polmonare.

Quando sia presente una semplice *ipertensione venosa polmonare* si rileva una dilatazione delle vene dei lobi polmonari superiori con costrizione dei vasi nei lobi inferiori (fig. 142) (immagine « a corna ramificate »); in questa fase possono altresì essere rilevati versamenti pleurici di modesta entità (« a camicia » o di tipo interscissurale).

L'*edema polmonare interstiziale* è caratterizzato da una diminuzione della trasparenza del parenchima polmonare e da ispessimenti peribronchiali e perivascolari conseguenti all'accumulo di liquido nei tessuti perivascolare e peribronchiale (fig. 143).

È in questa fase che sono visibili le strie di Kerley, dovute all'ispessimento dei setti interlobulari per l'aumento delle dimensioni dei vasi linfatici e delle vene in essi contenuti. Le linee di Kerley tipo A vanno dalla periferia verso l'ilo polmonare, quelle di tipo B sono a decorso orizzontale e site nell'angolo costo-frenico. Questo reperto si può avere per qualsiasi condizione che provochi un ispessimento dei setti interlobulari: esso quindi acquista maggior significato quando sono documentabili variazioni in rapporto alla terapia.

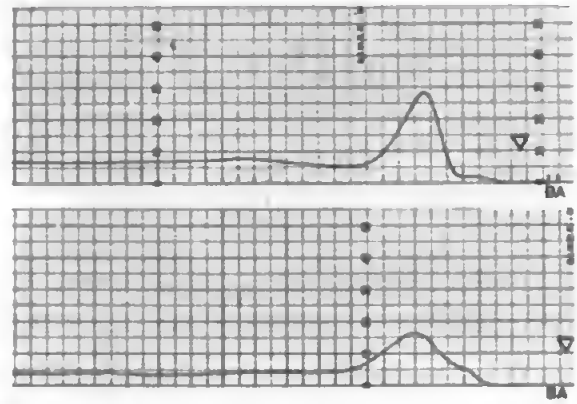


Fig. 140. Curva di diluizione nello stesso paziente della fig. 139 in condizioni di scompenso (*in basso*, 2500 ml/min) e dopo terapia (*in alto*, 4300 ml/min). Si noti pure la riduzione del tempo di comparsa (*in alto*) rappresentato dall'intervallo tra momento di iniezione del mezzo di contrasto e piede di ascesa della curva di diluizione. ▽: momento di iniezione del mezzo di contrasto.

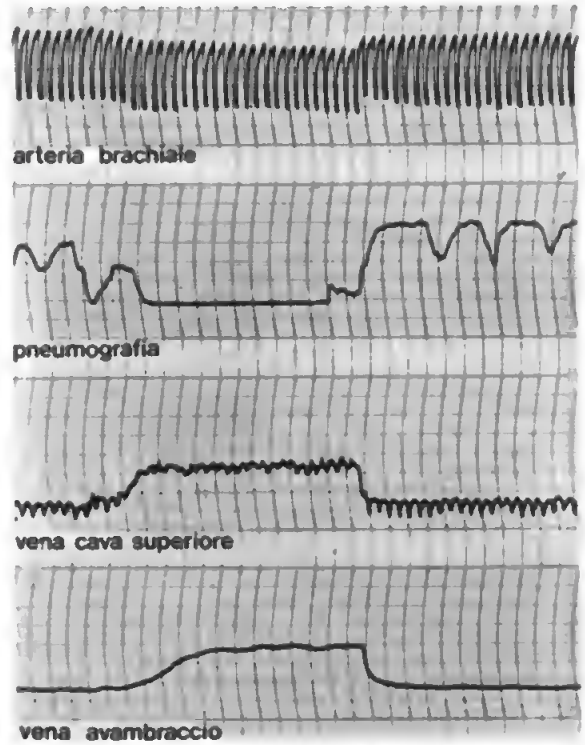


Fig. 141. Manovra di Valsalva ad andamento « quadrato » in paziente con scompenso cardiaco.

Digitized by Google

Fig. 142. Quadro radiologico di ipertensione venosa polmonare.

L'*edema polmonare alveolare* è caratterizzato, nella sua forma generalizzata, dalle tipiche opacità a chiazze che tendono a confluire tra di loro, di solito bilaterali e simmetriche. Queste aree possono essere estese e confluenti simulando altre condizioni patologiche (polmonite, etc.). Spesso le sezioni più interessate sono quelle periilari con aspetto radiologico definito «a farfalla» (fig. 144). L'edema alveolare può avere anche carattere segmentale ed essere più evidente in uno dei due polmoni (fig. 145).

L'indagine radiologica eseguita al letto del malato, se associata ai rilievi emodinamici, offre dati talvolta sorprendentemente in contrasto con quelli clinici e per tale motivo essa deve, a nostro avviso, essere considerata come indagine di routine soprattutto in pazienti con infarto acuto. Solo in tal modo, come si è detto, è possibile, oltre ad una precisazione diagnostica, dare un giudizio preciso e immediato sull'effetto dei farmaci e sull'andamento della malattia.

V. anche: CUORE, *semeiotica radiologica*.

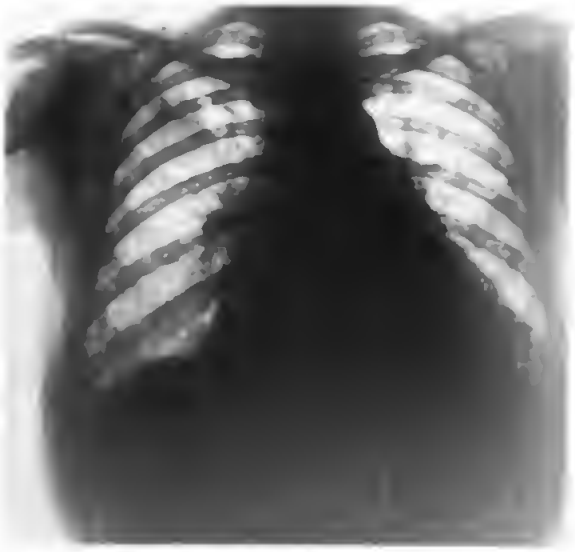


Fig. 143. Quadro radiologico di edema polmonare interstiziale.

Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio possono confermare l'interessamento epatico in pazienti con segno di scompenso cardiaco congestizio o destro. Quando lo scompenso si verifichi acutamente è possibile rilevare un innalzamento dei valori delle SGOT e SGPT conseguenti alla necrosi cellulare epatica. Contrariamente a quanto avviene nell'infarto miocardico acuto, sono i valori della SGPT che presentano un maggior grado di innalzamento. Il rilievo di un aumento della latticodeidrogenasi (LDH) pone problemi diagnostici differenziali nei confronti dell'infarto stesso e dell'embolia polmonare: in tal caso può essere necessario ricorrere alla determinazione degli isoenzimi della LDH per riconoscere la provenienza delle varie frazioni.

La compromissione epatica nello scompenso destro è documentabile altresì dalla alterata ritenzione della bromosulfaleina, dalla moderata iperbilirubinemia, dalla possibile positività delle prove di flocculazione. È molto importante segnalare, per le implicazioni terapeutiche che ne derivano, che alla stasi epatica spesso consegue una *ipoprotrombinemia* che può essere responsabile della comparsa di incidenti emorragici in pazienti sotto trattamento anticoagulante.

L'esame delle urine dimostra, oltre ad una diminuzione della quantità totale *pro die*, un aumento del peso specifico (salvo i casi con insufficienza renale organica). Spesso si rileva una transitoria albuminuria, peraltro di grado lieve, associata a cilindruria ialina.

L'alterazione della funzione renale è inoltre confermata dalla clearance della creatinina che documenta una riduzione del volume del filtrato glomerulare in concomitanza con la fase acuta: questo rilievo può associarsi ad una temporanea iperazotemia.

L'iperuricemia, spesso rilevata in pazienti con scompenso cronico, deve essere riferita all'uso dei diuretici.

La velocità di eritrosedimentazione può essere ridotta in concomitanza con la comparsa dello scompenso cardiaco per la diminuzione del tasso di fibrinogeno conseguente all'alterata funzionalità epatica.

Il *quadro idrico-elettrolitico* dello scompenso cardiaco è caratterizzato principalmente da un *bilancio sodico positivo* e cioè da una escrezione minore della introduzione. La ritenzione di sodio è seguita da una equivalente ritenzione di acqua per aumentato riassorbimento tubulare dovuto ad iperincrezione di ormone antidiuretico ipofisario (ADH).

Il fenomeno dà ragione del possibile riscontro di iponatriemia nel paziente scompensato (iponatriemia da diluizione). Il sodio totale dell'organismo risulta comunque considerevolmente aumentato. La ritenzione di sodio e acqua, soprattutto evidente nei pazienti con scompenso destro, deve essere ascritta all'aumento della pressione nelle vene renali, alla diminuzione della portata circolatoria e soprattutto all'instaurarsi di un quadro di *iperaldosteronismo secondario*. Il fenomeno, conseguente alla diminuzione del volume ematico effettivamente circolante e alla diminuzione della pressione a livello dell'arteriola afferente del glomerulo, paradossalmente accentua l'entità della ritenzione idrosalina contribuendo alla formazione degli edemi.

La determinazione dei valori del sodio e potassio nel plasma e nelle urine è elemento imprescindibile nel corretto trattamento dello scompenso sia per giudicare della necessità o meno dell'impiego di farmaci antialdosteronici, sia per controllare gli effetti della terapia diuretica.

La comparsa di un iperaldosteronismo secondario è documentabile dal rilievo dell'*alterato rapporto sodio/po-*

Digitized by Google

tassio nelle urine, che in condizioni normali è dell'ordine di 3/1: in alcuni pazienti l'eliminazione urinaria di sodio è pressoché nulla, mentre l'eliminazione di potassio si mantiene su valori normali.

Come si è detto, è possibile rilevare inoltre una *iponatriemia* con valori di sodio plasmatico inferiori a 130 mEq/l: il rilievo è dovuto più frequentemente a emodiluizione; non deve essere tuttavia trascurata la non rara eventualità di un'iponatriemia da deplezione sodica. Quando un paziente sia stato sottoposto a energica terapia diuretica è possibile riscontrare un'ipocloremia con alcalosi ed *ipopotassiemia*: il rilievo può associarsi alle classiche alterazioni elettrocardiografiche e può facilitare, come è noto, l'insorgenza di fenomeni da intossicazione digitalica.

DECORSO E PROGNOSI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il decorso e la prognosi dello scompenso cardiaco dipendono da una serie di fattori variabili da individuo a individuo che rendono difficile porre direttive valide in senso generale.

Nel formulare un giudizio prognostico devono comunque essere tenuti presenti alcuni elementi fondamentali (tab. XV).

TAB. XV. FATTORI INFLUENZANTI LA PROGNOSI DELLO SCOMPENSO

Tipo di scompenso (sinistro o destro)
Malattia di base
Correttezza della terapia medica
Abitudini di vita del paziente
Coesistenza di altre malattie (diabete, insufficienza renale, flogosi intercorrenti, etc.)
Età del paziente

Lo *scompenso ventricolare sinistro* presenta una prognosi più riservata di quello destro in quanto, come è già stato accennato precedentemente, ogni improvviso aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra si ripercuote inevitabilmente sul circolo polmonare con conseguenze spesso catastrofiche. Al contrario nello *scompenso destro* (salvo i casi di c. polmonare acuto) il fegato funziona da serbatoio in grado di attenuare l'entità delle variazioni emodinamiche conseguenti all'ingorgo venoso sistemico.

Altrettanta importanza deve essere attribuita alla *natura ed all'entità della cardiopatia di base*.

La comparsa di segni di insufficienza ventricolare sinistra in pazienti con *infarto* acuto del miocardio ha significato prognostico sfavorevole soprattutto in presenza di dilatazione cardiaca e ritmo di galoppo protodiastolico; in questi casi l'*exitus* si verifica spesso entro i primi giorni dalla comparsa dei sintomi. La prognosi è ancor più severa in presenza di segni clinici e strumentali di aneurisma ventricolare.

In alcuni pazienti l'insufficienza cardiaca si verifica a distanza dall'episodio infartuale acuto ed anche in questi casi la prognosi a lungo termine è severa.

L'esatta conoscenza del decorso clinico dello scompenso cardiaco in pazienti con valvulopatie acquisite e congenite è di fondamentale importanza al fine di porre l'esatta indicazione all'intervento chirurgico specifico.

Come è noto i pazienti con stenosi o insufficienza aortica presentano all'anamnesi un caratteristico periodo di asintomaticità seguito da un decorso clinico progressivamente ingravescente.

Fig. 144. Quadro radiologico di edema polmonare alveolare bilaterale.

Nella *stenosi aortica* in genere la vita media teorica dopo la comparsa di sintomi di scompenso è di 2-3 anni con rischio elevato di morte per edema polmonare acuto. Nell'*insufficienza aortica* invece il decorso clinico dell'insufficienza ventricolare sinistra è meno drammatico: la sopravvivenza media teorica dopo la comparsa dei sintomi è infatti in media di 6 anni.

I pazienti con affezioni della *valvola mitrale* hanno invece raramente un peggioramento brusco e imprevedibile. Tuttavia, il paziente con stenosi mitralica non operata in IV classe funzionale ha una sopravvivenza media di 2 anni.

Il giudizio prognostico dei pazienti con valvulopatia deve essere sempre completato con rilievi ottenuti tramite il cateterismo cardiaco (v. CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA).

Fig. 145. Quadro radiologico di edema polmonare alveolare monolaterale

Digitized by Google

Nelle *cardiomiopatie* congestizie od ostruttive la comparsa dei sintomi di scompenso è indice di prognosi sfavorevole con *exitus* a breve termine in assenza di provvedimenti terapeutici.

In generale la prognosi dello scompenso cardiaco è relativamente più favorevole se i sintomi scompaiono rapidamente e completamente in seguito a terapia adeguata. Una *terapia medica* ben condotta, associata ad un rigoroso regime di vita (riposo, dieta etc.) da parte del paziente, è elemento fondamentale ed imprescindibile quando si voglia formulare un giudizio prognostico razionale.

Peso rilevante ha infine la coesistenza di altre malattie associate quali il diabete, la presenza di insufficienza renale cronica o di una flugosi cronica.

La *causa mortis* nell'insufficienza cardiaca è spesso in rapporto alla cardiopatia di base: in molti casi la morte si verifica infatti dopo una prolungata insufficienza cardiaca a carattere congestizio progressiva ed insensibile alla comune terapia. Nei pazienti con lesione della sezione sinistra del c., l'edema polmonare acuto rappresenta una causa piuttosto frequente di morte.

Il decesso può inoltre verificarsi per embolia sistemica o soprattutto polmonare, per insufficienza coronarica acuta, per aritmia, per flogosi intercorrenti spesso a livello polmonare.

TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA O SCOMPENSO CARDIACO

SOMMARIO

MISURE DI ORDINE GENERALE col. 1871
Trattamento delle cause etiologiche (col. 1871). - **Prevenzione e correzione delle cause precipitanti** (col. 1872).

MISURE DI ORDINE SPECIFICO col. 1872
Riduzione del lavoro miocardico (col. 1872). - **Aumento dell'efficienza contrattile del miocardio** (col. 1875): *Glicosidi digitalici. - Indicazioni alla terapia digitalica. - Controindicazioni alla terapia digitalica. - Modalità di attuazione della digitalizzazione. - Digitalizzazione dei bambini.* - **Correzione della ritenzione idrosalina** (col. 1883): *Diuretici tiazidici. - Furosemide. - Ac. etacrinico. - Antialdosteronici. - Triamterene. - Amiloride. - Diuretici mercuriali. - Inibitori dell'anidrasi carbonica. - Altri diuretici.* - **Trattamento dietetico** (col. 1889): *Effetti indesiderati delle diete iposodiche. - Apporto di liquidi.* - **Programma terapeutico** (col. 1894): *Adulti. - Edema polmonare acuto. - Cardiomiopatie scompensate. - Scompenso refrattario. - Neonati e bambini.*

MISURE DI ORDINE GENERALE

Trattamento delle cause etiologiche

La efficacia di qualunque terapia dipende strettamente dalla entità delle conoscenze sulla etiologia e sui meccanismi patogenetici del processo morboso che si intende curare.

Esistono dei fattori etiologici di scompenso passibili di eliminazione totale. Tra i primi possiamo annoverare la fistola arterovenosa, il tamponamento cardiaco, il blocco atrioventricolare totale, le crisi ipertensive da feocromocitoma, etc. L'allontanamento di queste cause di scompenso comporta una guarigione definitiva a meno che il danno a livello miocardico sia divenuto irreversibile. In questa seconda ipotesi l'allontanamento della causa etiologica consente una correzione solo parziale della condizione di scompenso: questo, prima poco o nulla sensibile alle medicine, diviene però in misura più o meno grande controllabile con la terapia farmacologica.

Prevenzione e correzione delle cause precipitanti

Ogni qualvolta si manifesta uno scompenso cardiaco o se ne constata un aggravamento in un paziente con una malattia cardiaca, è necessario ricercare particolari cause capaci di precipitare o aggravare uno scompenso cardiaco. Queste cause (trattate a lungo nell'apposito capitolo), debbono essere rapidamente riconosciute perchè richiedono una terapia specifica: il loro mancato riconoscimento comporta l'erronea classificazione di molte condizioni di scompenso tra le forme refrattarie o impedisce una valida prevenzione dell'insorgenza di scompenso.

Ad es., il manifestarsi ovvero l'accentuarsi di un episodio bronchitico in un cardiopatico va sì subito controllato con l'istituzione precoce di una terapia antibiotica, ma va anche prevenuto con la vaccinazione antinfluenzale alle soglie dell'inverno. Un attento controllo dell'apporto calorico e della composizione della dieta per evitare, sia difficoltà nella digestione, sia l'istituirsi di una obesità, sia l'assunzione di quote eccessive di sodio, sono misure capaci di prevenire uno scompenso.

Accanto a queste regole dell'alimentazione vanno considerate le funzioni intestinali: la liberazione quotidiana dell'intestino impedisce che il paziente cardiopatico sia costretto a fare degli sforzi e a compiere ripetute manovre di Valsalva per lui estremamente pericolose.

MISURE DI ORDINE SPECIFICO

La terapia dello scompenso cardiaco è rivolta essenzialmente al conseguimento dei seguenti obiettivi:

riduzione del lavoro miocardico;
aumento dell'efficienza contrattile del c.;
correzione della ritenzione idrosalina.

Questi obiettivi, distinti per ragioni di chiarezza dell'esposizione, nella realtà sono intimamente correlati. Il conseguimento di uno di essi, significa spesso il raggiungimento, sia pure parziale, degli altri. L'effetto degli stessi presidi terapeutici impiegati per il loro raggiungimento interessa prevalentemente ma non esclusivamente ognuno di questi obiettivi.

La stessa terapia viene attuata utilizzando più farmaci diretti a correggere contemporaneamente queste diverse componenti patogenetiche dello scompenso.

Riduzione del lavoro miocardico

La riduzione del lavoro miocardico si consegue mediante la diminuzione dell'attività fisica e l'allontanamento delle cause (v. *fattori aggravanti o precipitanti lo scompenso cardiaco*) che comportano un aumento del lavoro miocardico.

Il c. in condizioni di scompenso non è più in grado di soddisfare i bisogni dei tessuti; l'esercizio fisico in queste condizioni comporta: un aumento eccessivo della frequenza cardiaca e comunque un aumento del consumo di O_2 miocardico; un aumento della pressione arteriosa; un aumento del ritorno venoso al c.; un aumento della ventilazione e quindi del lavoro per essa richiesto; una diminuzione del flusso renale e quindi una ritenzione di sale e di acqua. Tutto ciò causa uno spiccato aumento del lavoro miocardico che al contrario si riduce col riposo.

La entità e la durata del riposo variano enormemente sia in funzione della causa dello scompenso sia dell'evoluzione clinica e del decorso della malattia del paziente.

Il riposo assoluto a letto è generalmente richiesto nell'infarto miocardico acuto, nelle miocarditi in generale, nella malattia reumatica, negli stati setticemici e nelle cardiopatie primitive e comunque nelle condizioni di scompenso molto gravi non sensibili alla terapia. In genere è indispensabile che il paziente non si alzi dal letto, neppure

Digitized by Google

per le proprie necessità fisiologiche: il movimento richiesto per andare dal letto alla stanza da bagno o per sedersi nella comoda può essere sufficiente a eliminare il vantaggio guadagnato con le restanti ore di riposo.

Assoluto riposo non significa che il paziente debba giacere immobile nel letto: spostamenti misurati soprattutto degli arti inferiori e cambiamenti di posizione in funzione del raggiungimento di quella che il paziente avverte come a lui più confacente, dovranno essere incoraggiati. Il paziente dovrà pure essere istruito a compiere movimenti di flessione ed estensione del piede e profonde inspirazioni.

Di volta in volta per ciascun paziente potrà essere utile consentire fin dall'inizio, o con il migliorare della situazione, che il paziente si riposi in una comoda poltrona dove è anche più facile mantenere sollevato il busto. La durata del riposo assoluto a letto dovrà essere contenuta al minimo indispensabile per ciascun paziente: potrà essere protratta per parecchi mesi e oltre l'anno nei casi refrattari alla terapia e particolarmente nelle cardiomiopatie.

La necessità del riposo assoluto si andrà riducendo fino a cessare con il migliorare delle condizioni di compenso; tale esigenza può non essere mai esistita fin dall'inizio. La maggioranza dei pazienti sottoposti a trattamento per scompenso cardiaco abbisogna infatti di periodi intervallari di riposo o più semplicemente di un ridimensionamento della propria attività.

Una giornata di riposo a metà settimana o una settimana lavorativa di soli 4 giorni o più frequenti periodi di vacanza; una modificazione del tipo di sforzo fisico o di impegno mentale richiesti dall'attività svolta sono in genere gli argomenti che medico e paziente sono chiamati a concordare.

Il buon senso, inteso soprattutto come comprensione della problematica che il paziente si trova ad affrontare, deve evitare posizioni rigide: l'imposizione di restrizioni o di rinunce non indispensabili (a volte addirittura anche indispensabili) può essere causa al paziente di condizioni psicologiche più gravose di quanto non comporterebbe la mancata osservazione della limitazione richiestagli.

L'indicazione al riposo assoluto o relativo e la durata sono poste dal medico in base ad una serie di criteri clinici che tengono prevalentemente conto del grado di scompenso: le condizioni classificate secondo il grado IV e III della N. Y. H. A., richiedono il riposo a letto e l'ospedalizzazione. I restanti due gradi comportano una limitazione dell'attività fisica e a volte il riposo a letto per alcuni giorni. Non sempre è possibile una rigorosa distinzione dei pazienti in base alla classificazione della N. Y. H. A. del 1964: infatti questa è basata sui sintomi soggettivamente denunciati dai pazienti.

Non necessariamente vi è di conseguenza un rapporto definitivo tra sintomi lamentati ed entità dello scompenso. È quindi necessario aggiungere tutti i possibili (compatibilmente al paziente) segni clinici, strumentali e di laboratorio atti a valutare l'entità della compromissione cardiaca.

Particolare attenzione dovrà essere posta ad evitare infezioni polmonari ed episodi tromboembolici polmonari: un'adeguata ventilazione spontanea o assistita con variazioni della posizione sarà di grande aiuto nella prevenzione delle broncopolmoniti. I movimenti attivi o passivi degli arti inferiori, la flessione o la distensione del piede, unitamente alla somministrazione di eparina sottocute evitano, alla quasi totalità dei pazienti, la grave complicanza embolica polmonare.

Neppure per il periodo di convalescenza è possibile ed opportuno stabilire delle modalità e una durata valide genericamente; andranno di volta in volta commisurate all'evolversi del quadro clinico di ciascun paziente.

Non minore attenzione di quella rivolta alla situazione emodinamica va riservata alle condizioni psichiche del paziente. Il controllo di una situazione di ansia e il riposo notturno vanno seriamente perseguiti fin dal primo contatto con il paziente. L'impiego di sedativi e/o di sonniferi non solleva il medico dall'obbligo di considerare nel suo insieme, con tutte le ovvie implicazioni, la personalità del paziente. I problemi sociali ed economici strettamente connessi, spesso presenti sin dall'inizio della malattia, si accentuano al momento della convalescenza o del reinserimento nella vita attiva. La disponibilità del medico ad assistere il paziente in questi problemi equivale terapeuticamente agli altri farmaci classicamente impiegati nella cura dello scompenso: rende più efficaci e a volte superflui gli psicofarmaci.

L'impiego di *farmaci sedativi del sistema nervoso centrale* può rendersi tuttavia utile, nella terapia dei pazienti con scompenso cardiaco, per combattere l'ansia e l'agitazione psichica conseguenti alla malattia e per favorire la sedazione ed il sonno di individui che durante la ospedalizzazione entrano in conflitto con l'ambiente. Molti farmaci attivi sul S.N.C. possiedono anche effetti sul sistema cardiocircolatorio che si possono suddividere in:

1) effetti psicosomatici che si oppongono alla componente psichica come causa precipitante della malattia di base;

2) effetti somatopsichici che agiscono sulle modificazioni psichiche indotte dalla malattia;

3) effetti somatici sul c. e sul circolo di tipo diretto o indiretto tramite la neuroregolazione.

È necessario conoscere gli effetti cardiovascolari indotti da questi farmaci per evitare il peggioramento del decorso clinico della malattia e soprattutto occorre valutare la possibilità che tali farmaci hanno di interagire con altri preparati quali la digitale ed i diuretici.

I neurolettici (cloropromazina, prometazina, promazina, etc.) sono da evitare in quanto possiedono un effetto ipotensivo, talora importante.

I tranquillanti del gruppo delle benzodiazepine (clordiazepossido [Librium®, Lixin®, Viansin®], diazepam, etc. [Valium®, Ansiolin®, etc.]) sono i farmaci di elezione per i pazienti con scompenso cardiaco. Il clordiazepossido è particolarmente adatto per contrastare la componente ansiogena e somatopsichica dello scompenso cardiaco. Tale componente si può rendere responsabile in alcuni individui di un effettto antidiuretico persistente. I benzodiazepinici inoltre possiedono una azione antiaritmica specie a livello sopraventricolare che si può rendere estremamente utile in questi pazienti.

Come regola è invece da sconsigliare l'impiego di ipnotici, in quanto è estremamente facile mascherare il sintomo «insonnia del paziente», quale espressione frequente di persistenza di scompenso, con la somministrazione di tali farmaci. Di volta in volta il medico potrà scegliere il farmaco che, in base alla propria esperienza e soprattutto alla sensibilità del paziente, riterrà più opportuno.

I barbiturici, molto impiegati in passato, devono essere esclusi dallo schema terapeutico *abituale* di questi pazienti. Essi con intensità varia a seconda dei preparati agiscono come induttori enzimatici accelerando la metabolizzazione di molti altri farmaci quali ad es. la digitale. Le dosi di digitale necessarie per ottenere l'effetto terapeutico desiderato possono così divenire insufficienti in ragione della più rapida metabolizzazione del glicoside. Se non si pone attenzione al problema si rischia di aumentare la dose di digitale a livelli tali da provocare, alla sospensione del

Digitized by Google

TAB. XVI. COMPOSIZIONE ED ORIGINE DEI PRINCIPALI GLICOSIDI CARDIOATTIVI

Pianta d'origine	Glicoside	Aglicone	Copula glicidica
Digitalis purpurea	digitossina gitossina gitalina	digitossigenina gitossigenina gitaligenina	digitossoso
Digitalis lanata	digitossina gitossina digossina	digitossigenina gitossigenina digossigenina	digitossoso
Strophantus Kombè	K-strofantina (β-strofantina) cimarina cimarolo	strofantidina strofantidina strofantidolo	glicoso + cimaroso cimaroso cimaroso
Strophantus gratus	ouabaina (G-strofantina)	ouabagenina (G-strofantidina)	ramnoso
Urgineo maritima	proscillaridina A	scillaridina A	ramnoso

barbiturico, l'improvviso innalzamento dei tassi plasmatici del glicoside con conseguente comparsa di gravi fenomeni tossici.

Aumento dell'efficienza contrattile del miocardio

Glicosidi digitalici

Diversi farmaci sono in grado, con meccanismo d'azione e in misura diversa, di aumentare l'efficienza del miocardio.

Tra questi farmaci quelli più ampiamente utilizzati sono i *glicosidi cardioattivi* (v. DIGITALE).

1. *Preparazioni.* – Le preparazioni di glicosidi cardioattivi normalmente impiegate derivano dalla digitale, dallo strofanto e dalla scilla (tab. XVI).

I glicosidi sono costituiti dalla associazione di un nucleo steroideo con un anello lattonico in C-17, detto aglicone o genina, e da una o più molecole di zucchero.

L'azione farmacologica viene esplicata dall'aglicone; le molecole di zucchero, di per sé stesse prive di azione, modificano la solubilità in acqua e la penetrazione cellulare degli agliconi condizionandone sia la efficacia sia la tossicità. I vari agliconi esplicano essenzialmente lo stesso tipo di azione.

2. *Meccanismo d'azione.* – I glicosidi digitalici aumentano la velocità di accorciamento della fibra miocardica migliorando la capacità dell'elemento contrattile ad esercitare una tensione. Ne deriva un incremento della forza della contrazione isometrica, una riduzione del tempo necessario a sviluppare la tensione massima o una diminuzione della durata totale della contrazione.

I glicosidi digitalici agiscono potenziando l'accoppiamento eccitazione-contrazione. È noto che la depolarizzazione della membrana cellulare determina una variazione di permeabilità agli ioni calcio, sodio e potassio della stessa membrana. Il potassio esce mentre il sodio e il calcio penetrano nella cellula: quando l'aumento del calcio libero, disponibile per le proteine contrattili, actina e miosina, supera un certo livello, avviene la contrazione. Gli ioni calcio disposti intorno ai miofilamenti derivano dal calcio legato al reticolo sarcoplasmatico. La concentrazione del calcio nell'immediata vicinanza delle miofibrille appare dunque regolata dal sistema di tubuli e vescicole conosciuto come reticolo sarcoplasmatico, che rappresenta la sede dell'accoppiamento eccitazione-contrazione. Poiché i glicosidi digitalici si localizzano nel sistema tubulare trasverso del reticolo sarcoplasmatico, è possibile che la loro azione si esplichi proprio a questo livello. L'efflusso di Ca dalla cellula avverrebbe tramite un meccanismo controllato dal sarcolemma (l'ATPasi). I glicosidi cardioattivi legandosi elettivamente a questo enzima (Na, K, ATPasi) ne inibiscono specificamente l'azione.

Dall'esame degli effetti dei glicosidi cardiaci sugli ioni e il metabolismo della membrana si può dedurre che essi agiscono aumentando il *pool* del calcio disponibile non legato, determinando di conseguenza una concentrazione maggiore dello ione a livello delle miofibrille. L'aumento della disponibilità dello ione calcio a livello delle proteine contrattili rappresenterebbe quindi la via

TAB. XVII. NOME REGISTRATO DI ALCUNI GLICOSIDI CARDIACI

Denominazioni comuni internazionali (DCI)	Nomi registrati (®)
Digossina	Digomal Dixina Eudigox Lanicor Lanorale Lanovin
Medigossina (β-metildigossina)	Lanitop
Acetildigossina	Cedigossina
Digitossina	Digimerck Digitalina Nativelle
Acetildigitossina	Acylanid
Deslanoside (Desacetilanatoside C)	Cedilanid fiale Desaci fiale
Strofantina	Kombetin Myokombin Strofantina Houdè Strofosid

Digitized by Google

subcellulare attraverso la quale si esplicherebbe l'azione inotropa positiva dei glicosidi cardiaci (Stern, 1972).

L'azione inotropa positiva non è l'unica esplicata dai glicosidi cardiaci, il cui effetto sull'organismo è in realtà la risultante di una serie di azioni dirette e riflesse sul miocardio e su altri organi (Webb-Peploe, Ambrosioni, Shepherd, 1971).

3. *Effetti sull'apparato cardiovascolare.* – In condizioni di scompenso cardiaco la somministrazione di glicosidi digitalici comporta un netto miglioramento della funzione cardiaca: aumento della velocità di salita della pressione intraventricolare e della velocità media di eiezione sistolica, della gittata sistolica e della portata cardiaca e una diminuzione della pressione telediastolica ventricolare, una riduzione del consumo totale di ossigeno per una riduzione del volume del miocardio (Cowell e coll., 1966) e, nella maggioranza dei casi, della frequenza cardiaca.

Le resistenze vascolari e la venocostrizione, sostenute in via riflessa dal tono simpatico e finalizzate a ricercare una condizione di compenso, si riducono nettamente in conseguenza dell'aumento della portata cardiaca. L'effetto vasocostrittore diretto sulle arterie o la venocostrizione, dimostrati nel soggetto normale e responsabili insieme alla riduzione del volume diastolico ventricolare del mancato aumento della portata cardiaca, non si manifestano nel soggetto in scompenso, dove per le condizioni sopra ricordate si ha un effetto opposto dei glicosidi (Mason e Braunwald, 1964).

La riduzione della frequenza cardiaca, oltre che dovuta all'aumento dell'efficienza contrattile del miocardio, è secondaria ad un'azione mediata attraverso i vaghi e ad una maggiore sensibilità agli stimoli vagali dei nodi senoatriale e atrioventricolare. I glicosidi digitalici rallentano la conduzione atrioventricolare soprattutto per un'azione diretta che si esprime elettrocardiograficamente in un allungamento del tratto PR. I glicosidi aumentano per contro l'eccitabilità miocardica.

Indicazioni alla terapia digitalica

Lo scompenso cardiaco costituisce l'indicazione elettiva all'impiego dei glicosidi digitalici, indipendentemente dal tipo, dalla durata e dal grado dello stesso.

Tipicamente la somministrazione della digitale comporta una più o meno marcata riduzione della frequenza cardiaca, una ripresa abbondante della diuresi e una progressiva riduzione dei segni di scompenso.

La presenza di una frequenza cardiaca normale o ridotta e di un ritmo sinusale non controindica l'impiego dei glicosidi digitalici. In effetti, benché di regola il miglioramento delle condizioni cliniche si associ a una diminuzione della frequenza cardiaca, in parecchi casi, il miglioramento delle condizioni cliniche si può conseguire senza significative modificazioni della frequenza particolarmente se questa non era elevata.

Lo scompenso cardiaco sinistro isolato è un'indicazione all'uso della digitale: la dispnea, l'ortopnea, la tosse secca notturna, il broncospasmo da congestione polmonare, rapidamente scompaiono.

La fibrillazione, il flutter atriali e la tachicardia parossistica sopraventricolare costituiscono altre tipiche indicazioni alla terapia digitalica anche se non associate a condizioni di scompenso cardiaco. Comunque attualmente alla digitale si possono utilmente associare o sostituire altri farmaci antiaritmici.

Nei pazienti con stenosi mitralica in ritmo sinusale, in alcune forme di cardiomiopatia, negli scompensi ad alta portata, nello scompenso destro da malattia vascolare polmonare, l'efficacia della terapia digitalica è da discutere. Nella stenosi mitralica in ritmo sinusale esiste la possibilità che la riduzione della frequenza cardiaca e il conseguente maggior riempimento ventricolare sinistro non compensino la migliore efficienza contrattile del ventricolo destro: ciò comporta un peggioramento della congestione polmonare. La decisione va quindi presa caso per caso.

Nello scompenso di tipo destro secondario a malattie polmonari con associata insufficienza respiratoria la digitale è efficace. L'esplicarsi dell'effetto terapeutico del glicoside è però grandemente condizionato dalla possibilità di correggere il quadro di ipossia e/o ipercapnia. La frequente comparsa di manifestazioni aritmiche importanti va attribuita (sia pure su una base di netta ipersensibilità del miocardio) a un eccesso di dosaggio digitalico.

Negli scompensi da ipertiroidismo e beri-beri, la possibilità di ottenere un effetto dalla digitale è innanzi tutto condizionata dalla correzione dell'errore endocrino-metabolico e, in via subordinata, dal fatto che l'alterazione che porta allo scompenso è essenzialmente dovuta a una incapacità a produrre energia piuttosto che a utilizzarla. L'azione della digitale si esplica invece prevalentemente consentendo una migliore utilizzazione dell'energia prodotta.

L'eliminazione medica o chirurgica della causa scatenante o aggravante lo scompenso cardiaco è e rimane l'elemento fondamentale della terapia dello scompenso: se non si soddisfa tale condizione, l'azione della digitale è di modesta utilità.

Controindicazioni alla terapia digitalica

La somministrazione della digitale è assolutamente controindicata nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in quanto un aumento della contrattilità della muscolatura miocardica accentua la difficoltà all'espulsione del sangue dalla camera ventricolare.

In linea generale, ma non in modo categorico, la digitale è controindicata in pazienti con blocchi senoatriali o atrioventricolari di alto grado, nella malattia aritmica auricolare e in condizioni di ipereccitabilità miocardica. Per altro, se quest'ultima è espressione di uno scompenso cardiaco, cadono i motivi della controindicazione. In particolare, le extrasistoli in condizioni di scompenso non controindicano l'impiego dei digitalici.

Nelle tachicardie da febbre, da anemia, da ipertiroidismo, etc., espressione di un meccanismo di compenso miocardico, la digitale è controindicata a meno che sia presente scompenso.

Nell'infarto acuto del miocardio e nello shock, sia di origine centrale sia di origine periferica, la digitale non trova indicazione a meno che siano associate condizioni di scompenso.

Nei pazienti con pericardite costrittiva, nei quali la gittata sistolica sia assolutamente fissa, l'aumento della contrattilità indotta dalla digitale non consente un incremento della portata che può anzi ulteriormente diminuire per il calo della frequenza cardiaca.

Il miglioramento della condizione cardiocircolatoria che talvolta si può osservare con l'impiego dei glicosidi digitalici, nella pericardite, dipende dal fatto che il volume della gittata sistolica non è fisso e può aumentare in conseguenza del miglioramento della contrattilità.

La coesistenza di ipertensione arteriosa, anche grave, non controindica assolutamente l'uso della digitale per il trattamento dello scompenso.

La presenza di insufficienza renale non controindica l'uso della digitale: richiede un adeguamento dei dosaggi a seconda del glicoside impiegato.

Digitized by Google

TAB. XVIII. DIGITALIZZAZIONE RAPIDA: DOSAGGI DEI GLICOSIDI CARDIACI IMPIEGATI PIÙ COMUNEMENTE

Farmaco	Via di somministrazione		Dose iniziale mg	Dose frazionata mg	Dose totale prime 24-36 h mg
	e.v.	os			
Strofantina K	+		0,25	0,125/12 h	0,50
Deslanoside	+		0,40 - 0,80	0,40/4 - 12 h	1,6 - 2
Digossina	+		0,50	0,25/6 - 8 h	
		+	0,50 - 0,75	0,25 - 0,50/8 - 12 h	0,75 - 1,5
Medigossina	+		0,20	0,20/6 - 8 h	
		+	0,20 - 0,30	0,20/8 h	0,60 - 0,80
Digitossina		+	0,40 - 0,80	0,40 - 8 h	1,2 - 1,8
Acetildigossina		+	0,40 - 0,60	0,20/6 - 8 h	1,2 - 1,8

Un'ipopotassiemia, anche non severa, può causare comparsa di effetti tossici della digitale: essa deve essere rapidamente corretta prima o contemporaneamente alla somministrazione del glicoside.

Modalità di attuazione della digitalizzazione

La scelta del glicoside cardioattivo e/o della preparazione farmaceutica dipende dall'insieme dei dati fisiopatologici che caratterizzano la condizione clinica del paziente.

L'età, il peso corporeo, la protidemia, la condizione degli organi emuntori, insieme al tipo e alla gravità della malattia cardiaca, sono gli elementi determinanti per questa scelta (Wagner e Yater, 1974).

Ne discende il principio generale che la digitalizzazione di un paziente consiste nel somministrare un glicoside cardioattivo in dosi successive fino al manifestarsi dell'effetto terapeutico ricercato e prima che se ne presentino gli effetti tossici. Come si è più avanti osservato, tutti i glicosidi cardioattivi hanno la stessa efficacia se somministrati correttamente (via, dose e tempo): si differenziano per la rapidità di insorgenza e durata dell'azione e per le modalità di escrezione.

La digitalizzazione può essere indotta in modo rapido, o lento; successivamente va mantenuta costante fin tanto che è necessario, senza sospensioni alla regressione dei sintomi di scompenso a meno che ne siano cessate anche le cause. Entro certi limiti la dose da utilizzare va regolata di volta in volta per ciascun paziente.

Nonostante numerosissime indagini ancora oggi la dose di digitale da somministrare per conseguire l'effetto terapeutico va decisa empiricamente caso per caso.

1. *Digitalizzazione rapida.* – Per digitalizzazione rapida si intende la ricerca dell'effetto terapeutico entro 18-36 h. La via impiegata allo scopo è quella endovenosa, utilizzando la ouabaina (più rapida ma più rischiosa della strofantina), la strofantina, il desacetilanatoside C, la digossina, nell'ordine di rapidità d'azione, a seconda dell'urgenza richiesta dalla condizione del paziente.

La dose iniziale e gli intervalli di tempo a cui somministrare le dosi successive fino ad ottenere l'effetto terapeutico sono riportati nella tab. XVIII.

È opportuno riservare la ouabaina o la strofantina ai soli casi di estrema urgenza; dopo le prime 12-24 h è opportuno continuare la digitalizzazione passando al desacetilanatoside C o alla digossina, che consentono un tipo di risposta più costante e un maggior margine di sicurezza.

Se le condizioni del paziente consentono di ricercare l'effetto terapeutico non in pochi minuti ma in qualche ora, è preferibile iniziare direttamente con questi ultimi due glicosidi. La digossina presenta inoltre il vantaggio di poter essere continuata per via orale. Benché esistano le preparazioni per la somministrazione endovenosa della digitossina e della gitalina, a ragione della più lenta comparsa e della maggiore persistenza del loro effetto è assai più opportuno, a nostro avviso, limitare il loro impiego alla via orale.

Il margine di variabilità per ciascun caso è, come si diceva, abbastanza ampio ed è pertanto indispensabile che

TAB. XIX. DOSAGGI E GLICOSIDI DIGITALICI PIÙ COMUNEMENTE IMPIEGATI NELLA DIGITALIZZAZIONE LENTA PER VIA ORALE (le dosi sono espresse in mg)

Farmaco	Digitalizzazione lenta: 5-7 giorni		Mantenimento dosi quotidiane
	primi 2 giorni	successivi 3-5 giorni	
Digossina	0,25/8 - 12 h	0,25/12 h per 5 giorni	0,125 - 0,50
Medigossina	0,10/8 - 12 h	0,10/8 h per 5 giorni	0,10 - 0,30
Digitossina	0,20/8 - 12 h	0,10/8 - 12 h per 3 giorni	0,05 - 0,20
Acetildigitossina	0,20/8 - 12 h	0,10/8 - 12 h per 3 giorni	0,05 - 0,20

Digitized by Google

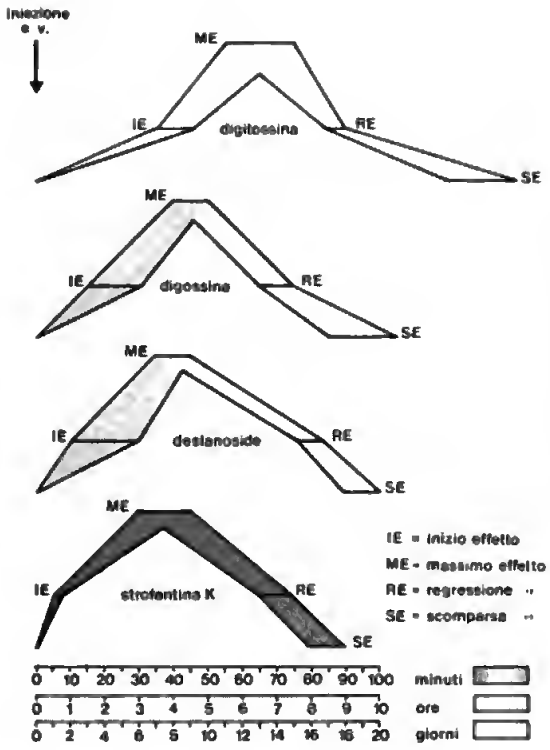


Fig. 146. Rappresentazione grafica del tempo di comparsa e della durata dell'effetto di singole dosi di alcuni glicosidi digitalici iniettati per via e.v.

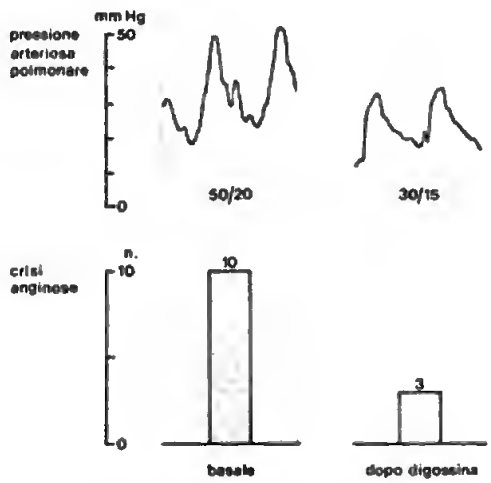


Fig. 147. Riduzione del numero di crisi anginose e della pressione arteriosa polmonare in paziente con scompenso cardiaco e *angor* a riposo dopo somministrazione di digossina 0,50 mg e.v.

sul glicoside prescelto si possegga un'ampia esperienza se si vuole evitare una digitalizzazione insufficiente o il sovradosaggio.

2. *Digitalizzazione semilenta o lenta.* – La digitalizzazione semilenta o lenta è quella che si ottiene entro un periodo variante dalle 72 h a 10 giorni. Essa è riservata a pazienti con scompenso moderato o comunque non in condizioni di emergenza, in quelli nei quali si può ragionevolmente prevedere un'ipersensibilità alla digitale, a pazienti da trattare in via ambulatoriale. La somministrazione di digossina nella dose di 0,50 mg ogni 8-12 h il primo giorno, seguita da 0,50 mg *pro die* per altri 5 giorni, o di digitossina 0,20 mg ogni 12 h, le prime 24 h, seguita da 0,10 mg *pro die* per altri cinque giorni, consentono di attuare una efficace digitalizzazione nella grande maggioranza dei pazienti, evitando il sovradosaggio e la comparsa di seri effetti tossici (tab. XIX).

3. *Mantenimento.* – Le dosi di preparato digitalico necessarie a mantenere l'effetto variano da soggetto a soggetto e debbono quindi essere aggiustate per ogni singolo paziente in ragione del tipo di risposta ottenuto.

Nella pratica clinica i due glicosidi più ampiamente utilizzati per terapie croniche sono: digossina nella dose di 0,25-0,50 mg *pro die*; digitossina nella dose di 0,05-0,10 mg *pro die*. La scelta del dosaggio va attuata sia in base ad alcuni fattori capaci di modificare la risposta del paziente (età, peso corporeo, protidemia, funzione degli emuntori) sia in base alla risposta clinica oltre che alle dosi di digitale somministrate in precedenza.

Poiché il significato clinico del dosaggio ematico della digitale non è ancora definito, può essere azzardato basare la scelta delle dosi da somministrare sulle concentrazioni plasmatiche rilevate piuttosto che sull'effetto clinico (Smith, 1971; Doherty, 1973; Beller e coll., 1971).

Recentemente è stata proposta e realizzata, con risultati veramente incoraggianti, la digitalizzazione mediante programmi gestiti con l'elaboratore elettronico. Benché sia ancora prematuro valutare appieno i reali vantaggi di tale approccio, è senz'altro opportuno ampliare tali esperienze soprattutto a motivo della minore incidenza di casi con sovradosaggio riscontrata rispetto ai pazienti trattati secondo gli schemi tradizionali (Jelliffe, 1968).

L'efficacia clinica della somministrazione digitalica va misurata sulla regressione dei sintomi di scompenso, quali l'ortopnea, la dispnea, i rumori da stasi polmonare, il turgore giugulare, l'oliguria e gli edemi, la frequenza cardiaca, la temperatura delle estremità e la cianosi, il volume cardiaco.

Il sovradosaggio e/o gli effetti tossici sono indicati da disturbi dell'apparato gastroenterico, del miocardio, del S.N.C. Quelli più frequenti sono la comparsa di anoressia, nausea, vomito, bradicardia spiccata, allungamento della conduzione atrioventricolare con vari gradi di blocco, tachicardie nodali, cefalea, visioni colorate, scotomi (Lely e Van Enter, 1972). V. tab. XX.

La sospensione e/o la riduzione dei dosaggi sono nella maggioranza dei casi sufficienti a controllare validamente gli effetti indesiderati. La somministrazione di potassio, di farmaci β-bloccanti (propranololo, oxprenololo, pindololo, etc.) o di difenilidantoina è in genere la misura abituale per la correzione delle aritmie. Controindicata la defibrillazione elettrica.

Per una più ampia trattazione del sovradosaggio nella somministrazione digitalica, v. DIGITALE.

Digitalizzazione dei bambini

La digitalizzazione dei bambini si differenzia per alcuni aspetti da quella degli adulti.

Digitized by Google

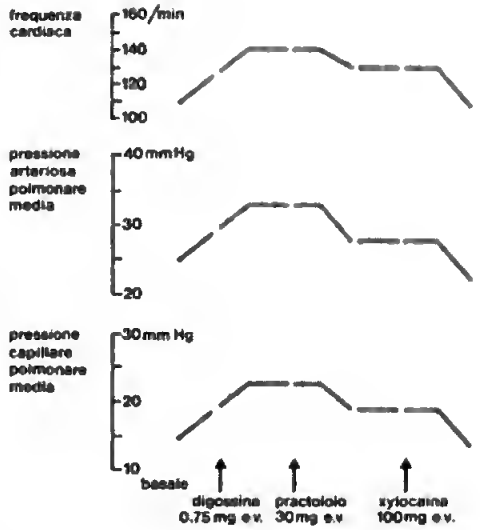


Fig. 148. Scompenso cardiaco in paziente con tachicardia ventricolare; inefficacia della digossina, efficacia di due farmaci antiaritmici.

La digossina, che è il glicoside più ampiamente impiegato, viene somministrata alle seguenti dosi.

Per via endovenosa dosi iniziali 0,01-0,015 mg/kg fino ai tre anni, e di 0,005-0,01 mg/kg dopo i tre anni. Tali dosi vanno ripetute ogni 8-12 h fino al raggiungimento della digitalizzazione completa. Per via orale le dosi di digossina sono di 0,01-0,02 mg/kg fino ai tre anni e di 0,01-0,015 mg/kg dopo i tre anni. Tali dosi vanno ripetute ogni 8-12 h fino a digitalizzazione completa.

Le dosi giornaliere di mantenimento corrispondono in genere a quella iniziale anche se ampi aggiustamenti debbono essere compiuti caso per caso.

Le dosi da impiegare per via intramuscolare corrispondono a quelle della via orale.

Nei prematuri le dosi debbono essere ulteriormente ridotte: la dose iniziale per via intramuscolare è di 10-20 μg/kg seguiti da 5-10 μg/kg dopo 8 e dopo 16 h; *per os* è di 15-25 μg/kg inizialmente seguita da 8-13 μg/kg dopo 8 e 16 h.

L'efficacia clinica deve essere valutata sulla regressione della sintomatologia di scompenso, meno sulla riduzione della frequenza cardiaca che può essere di modesta entità. Per la prevenzione dei fenomeni di sovradosaggio è estremamente utile il controllo dell'ECG anche più volte al giorno. Mentre i disturbi della conduzione sono un indice sensibile dell'eccesso di dose digitalica, le extrasistoli sono abbastanza rare.

Correzione della ritenzione idrosalina

Le alterazioni circolatorie proprie dello scompenso cardiaco comportano un'esagerata ritenzione di sodio e conseguentemente di acqua. Questo comporta, in associazione con l'aumento della pressione idrostatica nelle venule postcapillari, un aumento sia del volume di liquido intravascolare sia del volume di liquidi extravascolari.

A questi meccanismi spesso si aggiunge una condizione di iperaldosteronismo secondario.

I diuretici (v.), favorendo la escrezione di sodio e conseguentemente di acqua a livello renale, consentono di correggere questa alterazione del bilancio idroelettrolitico e di conseguenza la situazione emodinamica e il corredo sintomatologico che ne conseguono (Brest e coll., 1968).

Diuretici tiazidici

I diuretici tiazidici derivano da un nucleo fondamentale di benzotiodiazina al quale sono legati radicali e gruppi diversi che caratterizzano appunto ciascun farmaco.

Il loro *meccanismo d'azione* consiste nell'inibire il riassorbimento del sodio a livello del segmento corticale di diluizione.

Causano un moderato aumento di volume e dell'escrezione del sodio, del potassio e cloruri.

Dopo somministrazione orale l'effetto compare, a seconda dei vari farmaci, in 1-2 h per esaurirsi entro 12-36 h.

L'impiego elettivo dei tiazidici è nelle forme lievi o moderate di scompenso cardiaco specie se secondario a ipertensione arteriosa o nella terapia di mantenimento quando sia stato raggiunto un discreto grado di compenso.

I diuretici tiazidici di più comune impiego sono elencati nella tab. XXI.

Trattamenti prolungati con questi farmaci causano frequentemente ipopotassiemia talora severa, associata ad alcalosi metabolica con ipocloremia. Nei diabetici aggravano l'iperglicemia che può subire rialzi importanti anche in pazienti con scarsa tolleranza ai glicidi.

Possono, infine, indurre iperuricemia e, più raramente, iponatriemia per eliminazione maggiore di sodio che di acqua.

La somministrazione dei diuretici tiazidici può essere eseguita a giorni alterni o quotidianamente a seconda della condizione clinica del paziente, seguendo le indicazioni riportate nella tab. XXII.

Quasi sempre si rende necessario un apporto supplementare di potassio da attuarsi preferibilmente con la dieta (v. sotto) o mediante la somministrazione di sali di po-

TAB. XX. SEGNI INDICATIVI DI SOVRADOSAGGIO DIGITALICO

a) *Disturbi dell'apparato gastroenterico*
- anoressia
- nausea
- vomito
- diarrea (raramente)

b) *Disturbi cardiaci*
- extrasistoli ventricolari (a tipo bigemino)
- blocchi A-V di vario grado
- ritmi nodali
- tachicardia atriale con blocco
- severa bradicardia (meno di 50 battiti/min)
- tachicardia ventricolare (raramente)

c) *Modificazioni dell'elettrocardiogramma*
- abbassamento del tratto ST
- accorciamento del tratto QT
- inversione della prima porzione dell'onda T
- accentuazione dell'onda U

d) *Disturbi neuro-oftalmici*
- cefalea
- scotomi o visioni colorate
- debolezza

e) *Disturbi a tipo allergico*
- eosinofilia
- orticaria

Digitized by Google

TAB. XXI. PRINCIPALI DIURETICI TIAZIDICI

Diuretici tiazidici	Assorbimento per os	Durata d'azione	Dose media pro die
Clortiazide	lento e scarso	8-12 h	500-2000 mg
Flumetiazide	lento e scarso	8-12 h	500-200 mg
Idroclortiazide	rapido e ottimo	8-24 h	25-200 mg
Idroflumetiazide	rapido e ottimo	8-24 h	25-200 mg
Triclormetiazide	rapido e ottimo	12-24 h	4-8 mg
Politiazide	rapido e ottimo	12-24 h	2-8 mg
Clortalidone	lento e buono	36-72 h	50-200 mg
Chinetazone	lento e buono	18-24 h	50-150 mg
Clopamide	rapido e buono	18-36 h	25-100 mg

tassio in associazione o meno a farmaci capaci di ridurre la perdita renale di potassio (antialdosteronici, amiloride, triamterene).

La terapia con sali di potassio è però mal tollerata e a lungo andare dannosa all'apparato gastroenterico (Boley e coll., 1962; Hultgren e coll., 1975). Il cloruro di potassio esplica un'azione particolarmente irritante sulla mucosa dell'apparato digerente nettamente superiore a quella di altri sali di potassio, quali il gliconato e l'aspartato. Questi presentano lo svantaggio di non permettere di compensare la perdita degli ioni cloro.

Nei pazienti sottoposti a terapia cronica con diuretici tiazidici andranno periodicamente controllati, oltre le condizioni cliniche: il bilancio elettrolitico, la glicemia, l'uricemia e la funzione renale.

Furosemide

La furosemide (Lasix®) è un derivato sulfamidico assai diverso dai diuretici tiazidici.

La furosemide inibisce il riassorbimento di sodio a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle nelle sue porzioni corticale e midollare; a forti dosi agisce anche a livello del tubulo prossimale. Agisce indipendentemente dal pH e il suo effetto diuretico è rapido e intenso tanto da determinare un brusco calo della volemia. In conseguenza dell'importante effetto diuretico determina una perdita di potassio che richiede grande attenzione. L'effetto sulla diuresi si manifesta per iniezione endovenosa dopo 15-30 min, dopo 45-60 min *per os*, e si esaurisce in 2-5 h.

Oltre all'effetto diuretico la furosemide esplica una azione di riduzione del tono venoso. Quest'azione compare qualche minuto dopo la somministrazione endovenosa, precede quella sul rene ed è responsabile della riduzione del ritorno venoso al c. in condizioni di edema polmonare acuto (fig. 149).

Per la rapidità d'azione, l'intensità dell'effetto, e per la capacità di una precocissima venodilatazione la furosemide è particolarmente indicata nelle condizioni di grave scompenso, di dispnea parossistica e di edema polmonare acuto (Kiely e coll., 1973).

La dose da somministrare in emergenza per via endovenosa è di 40 mg; le stesse dosi possono essere somministrate per via intramuscolare; *per os* la dose è di 25-75 mg *pro die*. A ragione dell'ottima tolleranza, in particolari condizioni di alterata funzione renale, le dosi per via parenterale possono essere molto più elevate.

TAB. XXII. INDICAZIONI CLINICHE ALL'IMPIEGO DEI DIVERSI TIPI DI DIURETICO

Quadro clinico	Diuretico	Via di somministrazione	Ritmo di somministrazione
Edema polmonare acuto	furosemide ac. etacrinico	endovena	al bisogno
Scompenso cardiaco grave	furosemide ac. etacrinico	*per os*	quotidiano
Scompenso cardiaco moderato	tiazidici furosemide ac. etacrinico	*per os*	quotidiano o a giorni alterni
Scompenso cardiaco con iperaldosteronismo	tiazidici furosemide ac. etacrinico + spironolattone	*per os*	quotidiano
Scompenso cardiaco con ipopotassiemia	tiazidici furosemide ac. etacrinico + amiloride triamterene	*per os*	quotidiano o a giorni alterni (potassio ad ogni somministrazione del diuretico)
Iperidratazione ipotonica	diuretici osmotici	endovena	al bisogno
Cardiopatia ipertensiva scompensata	tiazidici	*per os*	quotidiano
Cuore polmonare cronico scompensato con alcalosi	acetazolamide	*per os*	2-3 giorni alla settimana

Digitized by Google

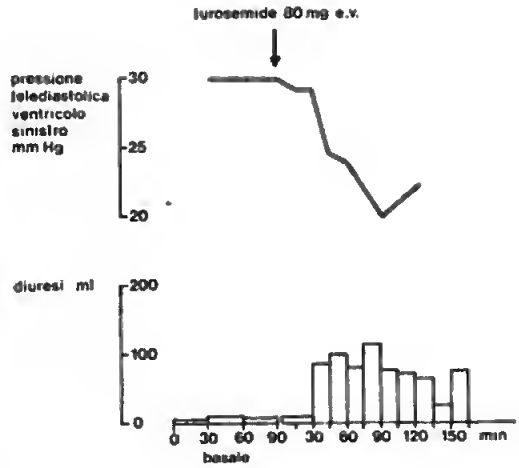


Fig. 149. Effetto della furosemide sui valori di pressione telediastolica ventricolare sinistra in paziente con insufficienza ventricolare sinistra acuta. Il calo pressorio precede la scarica diuretica.

Come per i diuretici tiazidici, le dosi e gli intervalli di tempo a cui va somministrata la furosemide nel trattamento cronico dello scompenso sono legati alle condizioni cliniche del paziente e al loro evolversi.

Ac. etacrinico

L'ac. etacrinico (Edecrin ®) agisce inibendo il riassorbimento del sodio a livello del segmento midollare dell'ansa di Henle. Esplica inoltre un'azione sul tubulo prossimale e verosimilmente riduce l'effetto dell'ADH a livello del tubulo collettore (Goldberg, 1964). È capace di una riduzione rapida del tono venoso come la furosemide (Samet e Bernstein, 1968).

L'aumento indotto della diuresi è rapido e importante (25 ml/min) con conseguente brusco calo della volemia e alcalosi « da contrazione » (il *pool* dei bicarbonati resta invariato in un volume medio diminuito).

Le indicazioni e controindicazioni, gli effetti indesiderati, sono pressocché corrispondenti a quelli esposti per la furosemide (Kirkendall e Stein, 1968).

La dose da somministrare endovena in emergenza, regolata sempre in base al quadro clinico e all'effetto diuretico, è di 50-100 mg una o più volte al dì. Quella di mantenimento è di 50-100 mg una volta al dì sia per endovena sia *per os*.

Antialdosteronici

Questi farmaci (spironolattoni; Aldactone®) antagonizzano l'azione dell'aldosterone a livello del tubulo distale, bloccando il riassorbimento di sodio, la secrezione di potassio e di H^+ ioni. L'effetto diuretico di questi farmaci è modesto: dipende dalla ritenzione idrica conseguente all'iperaldosteronismo secondario.

A differenza dei diuretici sopra descritti, determina un risparmio nell'eliminazione del potassio con tendenza all'iperkaliemia ed all'acidosi ipercloremica.

L'effetto si manifesta in 2-4 giorni e persiste per circa una settimana dopo la sospensione del farmaco.

L'indicazione principale di questi farmaci è l'instaurarsi di un quadro di iperaldosteronismo. Per altro, in condizioni di ridotta potassiemia e di accentuata perdita di K da uso di diuretici, la loro azione è estremamente utile e anche il loro impiego in associazione ai diuretici quando sia presente un'ipopotassiemia e comunque si abbia un'elevata perdita di K per via urinaria.

L'insufficienza renale costituisce una controindicazione all'uso degli antialdosteronici.

La dose iniziale è di 100-200 mg; quella di mantenimento varia da 25 a 100 mg a seconda del quadro clinico. Attualmente si è reso disponibile un preparato antialdosteronico per somministrazione endovenosa (canrenoato di potassio), il quale offre il vantaggio di poter venire somministrato a tutti i pazienti che non possono assumere il medicamento per via orale, e quello di una maggiore rapidità d'azione. Il canrenoato viene somministrato alla dose di 400 mg, una volta al dì.

La somministrazione cronica può determinare un'iperkaliemia e ginecomastia dolorosa: entrambi gli effetti indesiderati regrediscono con la sospensione dell'antialdosteronico.

Triamterene

Il triamterene (Triamteril®) provoca un aumento della eliminazione urinaria di sodio e cloro, inibendone il riassorbimento a livello tubulare. Si ottiene inoltre alcalinizzazione urinaria senza aumento di eliminazione di ioni potassio.

Il farmaco agisce indipendentemente dal pH ed ha una lieve azione uricosurica.

Il triamterene possiede una attività diuretica moderata: è particolarmente adatto in associazione con altri diuretici in quanto, pur potenziandone l'effetto, risparmia potassio e limita il rischio di iperuricemia.

Somministrato da solo, può indurre iperpotassiemia e aumenti moderati dell'azotemia, reversibili dopo sospensione del farmaco.

Il farmaco esiste in preparazione esclusivamente orale in compresse da 100 mg. L'azione compare entro 1-2 h dall'assunzione e cessa entro 24 h.

Amiloride

L'amiloride (in Italia è disponibile solo l'associazione con clorotiazide: Moduretic®) permette un aumento di escrezione di sodio, bicarbonati e acqua diminuendo contemporaneamente l'escrezione urinaria del potassio. L'effetto diuretico è modesto e non assume che raramente importanza clinica. Per tale motivo l'amiloride trova impiego elettivo in associazione con i diuretici tiazidici, la furosemide, l'ac. etacrinico, dei quali, oltre a potenziare l'azione diuretica, antagonizza l'eccessiva eliminazione urinaria di potassio, prevenendo inoltre l'alcalosi ipocloremica ed evitando l'accumulo ematico di ac. urico grazie a un effetto uricosurico.

Le dosi variano mediamente da 5 a 15 mg *pro die* e devono essere adeguate al dosaggio del diuretico associato. La somministrazione avviene esclusivamente per via orale.

Diuretici mercuriali

Caduti in disuso dopo l'avvento dei diuretici moderni, più maneggevoli ed efficaci, non trovano oggi particolare indicazione al loro impiego.

I diuretici mercuriali provocano un'importante natriuresi, una massiva eliminazione di cloro, una scarsa kaliuresi. L'alcalosi ematica da loro indotta ne autolimita l'efficacia d'azione. Sono nefrotossici e l'insufficienza renale è controindicazione assoluta al loro impiego.

Digitized by Google

Sono somministrabili per via parenterale, previa acidificazione del sangue del paziente con cloruro d'ammonio.

Inibitori dell'anidrasi carbonica

I farmaci inibitori dell'anidrasi carbonica sono attualmente utilizzati in quelle occasioni in cui si voglia sfruttare la loro proprietà di indurre un'eliminazione di bicarbonati con le urine con conseguente diminuzione del pH ematico.

Il più impiegato di questo gruppo di farmaci è l'*acetazolamide* (v.). L'acetazolamide (Diamox®; Diuriwas®; Inidrase®) somministrata per via endovenosa, provoca un'eliminazione urinaria massiva di bicarbonati entro pochi minuti. *Per os* l'effetto compare entro 30 min. L'acetazolamide induce un netto aumento della kaliuresi in quanto lo ione K^+ diviene l'unico scambiabile con il sodio. Per effetto del farmaco, infatti, lo ione H^+ intracellulare diviene disponibile per gli scambi in quantità molto minore.

L'impiego elettivo dell'acetazolamide è quindi lo scompenso cardiaco in pazienti con cuore polmonare cronico e alcalosi metabolica da insufficienza respiratoria.

L'efficacia diuretica del farmaco, essendo legata alla quantità di bicarbonati eliminabili con le urine, viene ad autolimitarsi dopo brevissimi periodi di terapia. Essa quindi non può essere impiegata che per brevi periodi di tempo, eventualmente associata ad altri diuretici con cui proseguire la terapia se necessario.

Sono consigliabili dosi variabili tra i 250 ed i 750 mg *pro die* da somministrarsi per 2-4 giorni consecutivi alla settimana.

Altri diuretici

Nello scompenso cardiaco possono essere usati anche altri diuretici, non riportati nei precedenti capitoli, quali la mefruside (Baycaron®) ed il clortalidone (Igroton®). L'efficacia di questi farmaci è intermedia fra quella dei tiazidici da un lato e quella della furosemide e dell'ac. etacrinico dall'altro.

Sono generalmente impiegati nelle forme moderate di scompenso e per terapie di mantenimento. Il clortalidone causa perdite severe di potassio ed ha trovato la propria indicazione elettiva nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

I diuretici osmotici sono di scarsa utilità e pericolosi nello scompenso cardiaco: sono indicati nell'iperidratazione ipotonica.

Trattamento dietetico

Il trattamento dietetico rappresenta per il cardiopatico scompensato un presidio terapeutico di grande importanza.

Le direttive su cui impostare un programma dietetico vertono su alcuni punti fondamentali:

1) riduzione dell'apporto calorico;
2) maggior frazionamento del cibo durante la giornata;
3) drastica riduzione della quota di sodio.

Oltre a questi tre punti si deve attuare un'accurata scelta qualitativa del tipo di cibo anche in relazione alla eventuale patologia associata.

1) La riduzione dell'apporto calorico è estremamente utile e raccomandabile soprattutto nei pazienti con peso corporeo eccessivo. Negli scompensati in sovrappeso la restrizione dietetica già dopo pochi giorni induce un rapido calo del consumo di O_2 associato a diminuzione del lavoro cardiaco. Tale risparmio di energia e di lavoro viene ottenuto grazie ad una riduzione della pressione arteriosa sistemica, della frequenza cardiaca e della portata cardiaca.

Dal punto di vista clinico si osserva una maggior tolleranza allo sforzo che si riflette positivamente sulla psiche del malato.

L'entità della restrizione alimentare deve essere tanto maggiore quanto più severo è il grado di scompenso e sovrabbondante il peso corporeo. Nei soggetti di peso normale sono sufficienti 1000-1500 kcal al giorno eventualmente precedute da qualche giorno di dieta più ristretta (500-800 kcal *die*).

Nei pazienti denutriti l'apporto calorico dovrà essere necessariamente maggiore ma la stabilizzazione della dieta dovrà avvenire dopo piccoli progressivi aumenti della quantità di cibo onde evitare l'improvviso sovraccarico del circolo.

Qualora coesistano stati patologici associati (insufficienza renale, insufficienza epatica, diabete, ulcera peptica, etc.) la composizione e il ritmo di somministrazione della dieta dovranno tenere conto anche di questi fattori.

Non si può in sintesi fornire un unico programma dietetico valido per tutti i pazienti affetti da scompenso cardiaco.

In alcuni pazienti si presenta il problema opposto e cioè il dimagramento e l'anoressia. In queste situazioni è facile l'instaurarsi di ipovitaminosi specie del complesso vitaminico B; tale situazione è da evitare in quanto il complesso B svolge un ruolo attivo nel metabolismo cardiaco. In questi casi, oltre a cercare di rimuovere le cause dell'anoressia e ad utilizzare farmaci stimolanti i centri della fame, è utile somministrare preparati contenenti il complesso vitaminico B. Sono sufficienti dosi giornaliere di 2 mg di riboflavina, 2 mg di piridossina e 20 mg di nicotinamide.

2) Un maggior frazionamento del cibo durante l'arco della giornata tende ad evitare il sovraccarico del circolo e del respiro e le possibili dispepsie legate alla ridotta capacità digestiva secondaria all'edema della mucosa del

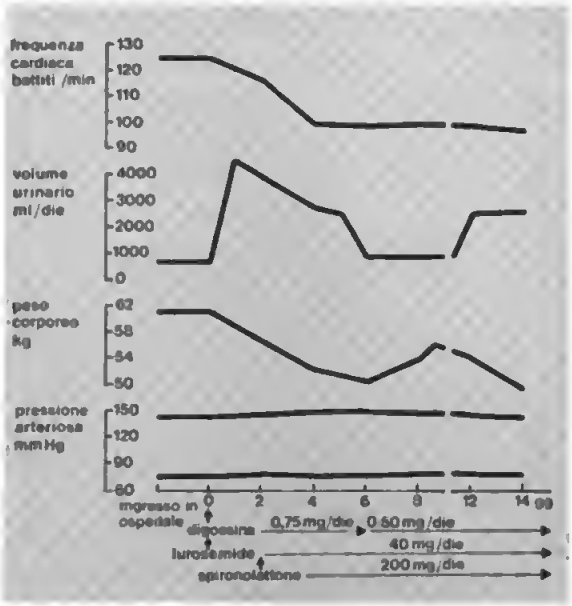


Fig. 150. Andamento di: frequenza cardiaca, volume urinario, peso corporeo, pressione arteriosa sistemica in paziente con scompenso congestizio, all'ingresso in ospedale e dopo terapia. Si noti la riduzione della diuresi per comparsa di iperaldosteronismo secondario in 6ª giornata e la ripresa della stessa dopo terapia con spironolattone.

Digitized by Google

TAB. XXIII. CONTENUTO DI SODIO DI ALCUNI DEI PRINCIPALI ALIMENTI (mg per ogni 100 g)

Alimenti ad elevato contenuto sodico		Alimenti a contenuto sodico medio		Alimenti a basso contenuto sodico	
Lardo	mg 2900	Latte fresco	mg 51	Tuorlo d'uovo	mg 4
Prosciutto crudo	mg 1100	Latte condensato	mg 140	Grissini aclorurati	mg 4
Salame	mg 1100	Ricotta	mg 60	Riso	mg 2
Mortadella	mg 1100	Uova (intere)	mg 36	Orzo	mg 3
Würstel	mg 1100	Pasta alimentare	mg 12	Fiocchi d'avena	mg 2
Parmigiano	mg 880	Agnello	mg 40	Semolino	mg 1
Pecorino	mg 880	Coniglio	mg 51	Asparagi	mg 2
Provolone	mg 880	Manzo magro	mg 84	Cetrioli	mg 0,8
Salsiccia fresca	mg 740	Maiale magro	mg 58	Cipolle	mg 1
Sardine sott'olio	mg 760	Vitello	mg 48	Fagiolini verdi	mg 0,9
Tonno sott'olio	mg 540	Interiora	mg 90	Finocchi	mg 0,9
Crauti	mg 730	Anitra	mg 82	Patate	mg 0,8
Bel Paese	mg 600	Oca	mg 96	Piselli	mg 0,9
Crescenza	mg 620	Pollo	mg 75	Pomodoro	mg 4
Caciotta	mg 600	Tacchino	mg 66	Albicocche	mg 0,6
Gorgonzola	mg 620	Pesce bianco	mg 85	Ananas	mg 0,3
Emmenthal	mg 420	Cavolo	mg 18	Banane	mg 0,3
Pane bianco	mg 440	Carciofi	mg 43	Arance	mg 0,3
		Carote	mg 48	Ciliegie	mg 1
		Lattuga	mg 12	Fichi freschi	mg 2
		Melanzane	mg 26	Fragole	mg 2
		Ravanelli	mg 83	Limoni	mg 2
		Sedano	mg 96	Mandarini	mg 2
		Spinaci	mg 84	Mele	mg 3
		Cachi	mg 11	Melone	mg 0,3
		Fichi secchi	mg 34	Pere	mg 3
		Nocciole	mg 19	Pesche	mg 0,5
		Cioccolato amaro	mg 20	Prugne secche	mg 5
		Cioccolato al latte	mg 85	Prugne fresche	mg 0,6
		Cacao in polvere	mg 55	Uva	mg 2
		Succo di pompelmo	mg 139	Miele	mg 5
				Burro	mg 10
				Oli vegetali	mg 0
				Birra	mg 0
				Vino	mg 8
				Superalcolici	mg 0

tubo digerente che si verifica nei pazienti con scompenso congestizio. Il numero dei pasti dovrà essere di 5-6 al giorno avendo cura di alleggerire in modo particolare il pasto serale onde cercare di prevenire gli episodi di dispnea notturna.

3) La riduzione dell'apporto di sodio è il punto forse più importante del programma dietetico.

Il sodio infatti è responsabile di ritenzione idrica e molto spesso si osserva nella pratica clinica la recidiva di episodi di scompenso cardiaco conseguente ad eccessiva introduzione di sodio con la dieta o con farmaci assunti spontaneamente dal paziente (bicarbonato di sodio, polveri alcaline, preparati effervescenti, lassativi, etc.).

Nello scompenso cardiaco il riassorbimento di sodio e di acqua a livello renale è esagerato e si rende perciò necessaria una drastica riduzione dell'apporto sodico con la dieta.

Più che di dieta « asodica », è giusto parlare di dieta iposodica, essendo praticamente impossibile condurre una dieta che sia bilanciata, appetibile e completamente asodica.

Il problema della appetibilità è assai importante perché, come abbiamo visto in precedenza, l'apporto calorico deve essere ridotto ma non deve mai essere troppo scarso. La sola esclusione del cloruro di sodio come condimento non è del resto sufficiente in quanto molti cibi contengono di per sé sodio. Le diete proposte in passato quali la dieta di riso e frutta (Kempner) o di banane e latte (Pestel) trovano oggi scarsi motivi per essere applicate in quanto i moderni diuretici sono senza dubbio più efficaci e molto meglio tollerati dal paziente.

La dieta iposodica tuttavia deve sempre essere utilizzata come importante coadiuvante della terapia farmacologica.

Il regime alimentare normale di un soggetto adulto contiene ca. 8-12 g di cloruro di sodio al giorno, cioè ca. 3-5 g di sodio. Nei pazienti scompensati è bene scendere a 1-2 g di sodio al giorno. Riduzioni minori sono possibili ma solo in ambiente ospedaliero e si rischia che il paziente, una volta ritornato a casa, non sia in grado di seguire un tale regime dietetico rompendo il labile equilibrio ottenuto durante il ricovero.

Un tale programma dietetico dovrà ridurre al minimo la quantità di sale da cucina (massimo 1 g *die*) eliminando tutti i cibi contenenti cloruro di sodio in quantità eccessiva (tab. XXIII). In particolare si escluderanno dalla dieta i salumi in genere, il pane, che andrà sostituito con pane senza sale o grissini aclorurati, la quasi totalità dei formaggi, i cibi conservati in scatola, i cibi affumicati e conservati sotto sale, le confetture del commercio e il brodo di carne salato. Una dieta così programmata non apporta di solito più di 500-800 mg di sodio al giorno. Il cibo potrà essere reso più appetibile impiegando pepe, limone, aceto, spezie ed anche sostituti del sale da cucina. Si possono impiegare sali di potassio (Davasal®), dopo aver escluso la presenza di insufficienza renale. Da escludere sono i preparati contenenti sali di litio per la loro elevata tossicità. Anche con questi accorgimenti si può ugual-

Digitized by Google

mente instaurare anoressia e dimagrimento di cui è necessario saper riconoscere l'origine onde instaurare provvedimenti terapeutici adeguati.

Le diete iposodiche possono essere classificate in diete di attacco e diete di mantenimento. Le prime (ad es. dieta di Kempner) non possono essere protratte per più di 10-15 giorni a causa del loro bassissimo contenuto proteico e della loro scarsa appetibilità. La dieta di attacco può utilmente essere intercalata alla dieta di mantenimento, qualora il paziente tenda alla ritenzione idrosalina, ad es. alternando tre settimane di mantenimento ed una di attacco.

La composizione della dieta di mantenimento va in ogni caso individualizzata a seconda del fabbisogno calorico e della tendenza dei vari pazienti a trattenere sodio. Tale tendenza, variabile a seconda dell'attività fisica, della terapia medica e dello stadio di evoluzione della malattia, può essere valutata quantitativamente somministrando una quantità nota di cloruro di sodio e valutandone la soglia di eliminazione. In base alla maggiore o minore quota di sodio trattenuto, si varierà il contenuto sodico della dieta giornaliera.

Talvolta può essere utile il dosaggio dei cloruri urinari. Se la dieta è sufficientemente iposodica il valore dei cloruri nell'urina del mattino non deve superare g 1,5%. Tale dosaggio però è facilmente falsato dalla ingestione di altri preparati farmacologici contenenti cloruri (ad es. cloruro d'ammonio) o da sali di sodio quali il citrato ed il bicarbonato.

La valutazione clinica ed il controllo della diuresi e del peso corporeo oltre eventualmente al rilievo della pressione venosa centrale sono indici sufficienti per valutare l'efficacia del trattamento dietetico-farmacologico.

Effetti indesiderati delle diete iposodiche

Oltre alla inappetibilità, specie delle diete di attacco, altri sono gli inconvenieti che si possono presentare in corso di dieta iposodica.

Il più grave di questi inconvenienti è costituito dalla deplezione sodica che si realizza per lo scarso apporto alimentare associato all'aumentata escrezione di sodio per effetto dei diuretici; tale «eccesso terapeutico» è fonte di gravi effetti indesiderati in quanto è ben noto il ruolo svolto dal sodio negli scambi intra- ed extracellulari oltre che come catione ad alta attività osmotica ed idrofila. Il sodio rappresenta uno dei fattori fondamentali per la regolazione della osmolarità e dell'equilibrio acido-base dell'organismo.

La sintomatologia della iponatriemia è caratterizzata da astenia intensa, alterazioni psichiche, ipotensione arteriosa con tachicardia, aritmia, iperazotemia, e talora shock, coma e morte.

È necessario quindi, soprattutto se il paziente è trattato anche con diuretici, controllare frequentemente la natriemia e la natriuria ed eventualmente sospendere i diuretici e gli antialdosteronici al primo manifestarsi della sintomatologia da deplezione sodica. Ove esista la certezza di una sindrome da iponatriemia è sufficiente la somministrazione di sodio per risolvere interamente la sintomatologia. Tale somministrazione potrà essere fatta per via parenterale mediante infusione di soluzione idrosalina, oppure aumentando la quantità giornaliera di sodio con la dieta. La sospensione dei farmaci antialdosteronici è raccomandabile in quanto così facendo si permette il riassorbimento tubulare di sodio che, bloccato l'aldosterone, non sarebbe possibile.

Riportiamo nella tab. XXIV lo schema dietetico da noi applicato come mantenimento nei pazienti con scompenso cardiaco.

TAB. XXIV. DIETA IPOSODICA DI MANTENIMENTO

kcal totali: 1603 (1,5 g di Na *die*)

Composizione bromatologica media

protidi	= g 80	kcal = 328	pari al 20% delle kcal totali
lipidi	= g 50	kcal = 455	pari al 28% delle kcal totali
glicidi	= g 198	kcal = 820	pari al 51% delle kcal totali

Alimenti nelle 24 ore

latte scremato	ml 250	formaggio magro	g 60
zucchero	g 10	verdura (al netto)	g 300
fette biscottate	g 40	frutta (al netto)	g 350
pasta di semola	g 40	pane senza sale	g 100
carne magra	g 180	olio crudo	g 30

Esempio di distribuzione dei pasti nella giornata

	Peso in g
1ª Colazione	
latte scremato *poco* zuccherato	250
fette biscottate	740
prosciutto completamente sgrassato o formaggio magro	60
Ore 10	
frutta	150
Pranzo	
pasta al pomodoro scondito	40
carne magra	90
verdura	150
+ olio (n. 1 cucchiaio scarso)	
pane scondito senza sale	50
frutta	100
Merenda	
1 frutto	100
Cena	
carne magra	90
verdura	150
+ olio (n. 1 cucchiaio scarso)	
frutta	100
pane scondito senza sale	50

Apporto di liquidi

L'introduzione di liquidi, purchè non contenenti cloruro di sodio (brodo, latte, succo di pompelmo), va regolata in base al desiderio del malato.

Se la diuresi è scarsa e si notano segni di essiccosi si inviterà il malato a bere più spesso fino ad introdurre da 1 l a 1 l e mezzo al giorno regolandosi in base al rapporto liquidi introdotti-diuresi, onde evidenziare eventuali fenomeni di ritenzione idrica. Nel caso si rilevino valori elevati di azotemia, l'introduzione di liquidi sarà più abbondante (2-3 l *die*), somministrando eventualmente levuloso al 5% per via endovenosa, qualora il malato non sia in grado di ingerire i liquidi spontaneamente e qualora non coesista un diabete conclamato.

Programma terapeutico

A seconda del tipo e della gravità dello scompenso cardiaco si definisce l'approccio terapeutico.

Digitized by Google

Una prima distinzione va fatta tra soggetti adulti da un lato e neonati e bambini dall'altro.

Adulti

Nei pazienti con scompenso di grado lieve (grado 1 della classificazione del 1964, della N.Y.H.A.) sono, almeno nelle fasi precoci, sufficienti le misure di ordine generale sopra menzionate: l'abolizione degli sforzi fisici, quali i pesanti lavori manuali o salire diverse rampe di scale, deve essere tassativa e di attuazione immediata. Il contenimento dell'esercizio fisico andrà perseguito tenendo conto delle esigenze del paziente: alcune attività per lui irrinunciabili perché direttamente connesse al suo stato o lavoro quali accudire alle faccende domestiche, muoversi da un ufficio ad un altro o da un quartiere ad un altro, etc., andranno solo ridimensionate o diluite in un arco di tempo più ampio. La riduzione dell'apporto di sodio dovrà consentire una dieta con 3-4 g di sodio al dì, quindi abbastanza appetibile.

La decisione di somministrare la digitale a questo gruppo di pazienti dipende da vari elementi: dall'entità dei segni clinici e dalla prognosi; dalla necessità o meno del paziente di mantenere un certo grado di attività fisica: dall'essere in grado di seguire una dieta iposodica e dalla età. Se in base a questi che sono senz'altro gli elementi principali di giudizio e su altri di volta in volta presenti, si ritiene utile somministrare un glicoside digitalico, la digitalizzazione sarà di tipo lento. Nell'esperienza di chi scrive è anzi opportuno iniziare con dosi corrispondenti a quelle che si presume di utilizzare per il mantenimento. In questo modo si evitano assolutamente effetti tossici e si colgono facilmente i primissimi segni di un eventuale sovradosaggio. Far correre i rischi propri della digitalizzazione rapida a questo tipo di pazienti sarebbe assolutamente ingiustificato.

La presenza di elementi che controindichino, anche in maniera relativa, la digitale, come la presenza di una conduzione atrioventricolare ai limiti superiori della norma, o una ridotta tolleranza gastrica, o perché si tratta di una cardiomiopatia, deve indirizzare all'impiego dei diuretici tiazidici.

Questi andranno somministrati in un'unica dose (variante secondo il farmaco impiegato) 2-3 volte la settimana. La frequenza della somministrazione dipende dalla risposta ottenuta e dall'evoluzione del quadro clinico.

Nel trattamento dello scompenso moderatamente severo (grado 2 della N.Y.H.A.) i glicosidi digitalici andranno somministrati in associazione ai diuretici tiazidici. La digitale andrà ancora somministrata per via orale e la digitalizzazione sarà ancora del tipo lento o semilento. Lo schema sarà quello riportato nella tab. XIX: una volta conseguita la digitalizzazione si proseguirà con il dosaggio di mantenimento. Può accadere specie nelle persone di piccola statura e magre o anziane o comunque che presentino una ridotta tolleranza alla digitale che, dopo un periodo di 7-10 giorni di dosaggio di mantenimento, si osservino dei fenomeni di sovradosaggio. È opportuno in questi casi sospendere temporaneamente l'assunzione del farmaco: 24-28 h per la digossina, la medigossina e il desacetillanatoside C, 1-3 giorni per la digitossina, bastano ad eliminare l'eccesso di digitale. Si riprende poi la somministrazione del glicoside alle dosi di mantenimento precedenti avendo cura di ridurre a metà la dose per 2 giorni la settimana, o in casi più rari di maggiore intolleranza, alternando un giorno la dose di mantenimento, il successivo metà dose.

Questi accorgimenti prevengono quasi sempre il manifestarsi di effetti indesiderati ed evitano periodi di insufficiente dosaggio quali si potrebbero determinare sospendendo l'assunzione del farmaco 1-2 giorni la settimana.

I diuretici tiazidici devono essere assunti dal paziente 2 volte la settimana. Se l'effetto risulta insufficiente il farmaco va preso quotidianamente sempre in un'unica dose. Si dovrà aver cura, e ciò vale per qualunque terapia diuretica, che l'ora di somministrazione sia tale da provocare la diuresi in un intervallo di tempo che disturbi il meno possibile l'attività lavorativa o la vita di relazione del paziente. Dovrà infine esaurirsi prima della notte in modo da consentire al paziente il riposo notturno.

Quando il ritmo di somministrazione dei tiazidici è quotidiano è opportuno un controllo del bilancio elettrolitico 2-3 volte il primo mese, indi una volta al mese. Il bilancio del potassio dovrà essere attentamente controllato allo scopo di evitare ipopotassiemie il cui rischio è aggravato dalla contemporanea somministrazione dei glicosidi digitalici.

La ipopotassiemia va corretta mediante l'apporto di sali di potassio in proporzione alla quota mancante e a quella persa con le urine. Abitualmente l'apporto di 10-30 mEq al dì è sufficiente a riportare e/o a mantenere il bilancio del K. Il potassio può essere somministrato come cloruro, aspartato (v. sopra: *diuretici*) o con l'assunzione di cibi particolarmente ricchi di questo sale (tab. XXV).

La prima modalità è attuabile per brevi periodi di tempo: il sale può essere somministrato per via endovenosa introducendo 20 e 40 mEq in 250 ml di soluzione e infondendo per fleboclisi lenta; oppure per via orale sotto forma di sciroppo a stomaco pieno nelle stesse dosi suddivise in 2-3 somministrazioni nel corso della giornata. Va evitato l'uso di preparati di sali di K sotto forma di confetti per il grave danno della mucosa del tubo digerente.

L'assunzione per lunghi periodi di tempo di sciroppi di K o il loro impiego in pazienti con preesistenti manifestazioni morbose delle vie digerenti comporta, come si è detto in paragrafi precedenti, il rischio di perforazioni del lume intestinale. Per questo motivo ove non sussistano controindicazioni, quali ad es. il diabete mellito, sarà opportuno far assumere al paziente una dieta « iperpotassica ». Datteri, albicocche secche, fichi secchi, pesche secche, banane ed arance, somministrati opportunatamente, sono più che sufficienti a coprire il fabbisogno in potassio di questi pazienti. La loro somministrazione può ovviamente essere fatta ininterrottamente, è più gradevole ed è di minor costo: comunque priva di rischio (tab. XXV).

L'associazione ai diuretici tiazidici di farmaci come l'amiloride (Moduretic®) o il triamterene (Triamteril®)

TAB. XXV. CIBI AD ELEVATO CONTENUTO DI POTASSIO

Alimento	Quantità	Contenuto di K in mEq
Albicocche secche	100 g	40
Datteri	n. 10-12	35
Banane	n. 2	30
Pesche secche	100 g	25
Fichi secchi	n. 7-8	20
Succo di arancia	n. 2 bicchieri	15
Carne di manzo	100 g	10

Digitized by Google

capaci di ridurre la perdita di potassio a livello renale è pure utile. Molto meno giustificato è l'impiego di antialdosteronici per questo solo scopo: il loro impiego a questo fine va comunque limitato nel tempo.

Nelle forme più severe di scompenso cardiaco (3 e 4 della N.Y.H.A.) la digitalizzazione sarà di tipo rapido e, salvo rari casi di urgenza, per via orale.

Al fine di evitare il rischio di un insufficiente dosaggio la digitalizzazione sarà guidata dall'evoluzione delle condizioni cliniche di scompenso. Massima attenzione andrà rivolta alla comparsa di possibili effetti tossici della digitale.

Ai diuretici tiazidici si sostituiscono farmaci più efficaci quali l'ac. etacrinico (Edecrin®) e la furosemide (Lasix®): la loro somministrazione potrà essere a giorni alterni, quotidiana o anche due volte al giorno. Inizialmente o a motivo di urgenza potrà avvenire per via endovenosa: l'ac. etacrinico andrà infuso con una piccola fleboclisi di 100 ml nella dose di 50-100 mg, la furosemide iniettata in dose di 20-40 mg.

Per via orale è in genere sufficiente una singola somministrazione giornaliera nella dose di 50 mg per l'ac. etacrinico e di 25-50 mg per la furosemide.

Un controllo del bilancio idrico elettrolitico è indispensabile durante l'impiego di questi diuretici.

Il quadro di iperaldosteronismo che è presente nello scompenso o che si può instaurare nel corso del trattamento con ac. etacrinico e furosemide (e che va sospettato ogni qual volta viene a cessare la risposta a questi due farmaci) va corretto con l'impiego di antialdosteronici (Spirolang®, Aldactone®, Uractone®).

Le dosi da impiegare inizialmente sono di 100-300 mg al dì per 4-5 giorni nelle forme severe di iperaldosteronismo: per il mantenimento bastano 50-100 mg al dì. Queste dosi possono essere utilizzate fin dall'inizio nei casi con moderato iperaldosteronismo. L'effetto dell'antialdosteronico difficilmente si rende manifesto prima di 1-2 giorni e persiste almeno 6-8 giorni dopo la sua sospensione.

Nelle emergenze cardiologiche (dispnea parossistica, edema polmonare acuto) la digitale va somministrata per via endovenosa. La strofantina e il deslanoside esplicano un effetto più rapido (fig. 146) degli altri glicosidi e possono quindi utilmente essere impiegati in queste situazioni: la digitalizzazione va completata per via orale utilizzando altri glicosidi (digossina, medigossina) stante il non soddisfacente o costante assorbimento intestinale della strofantina e del desacetillanatoside C. La digitalizzazione rapida può essere completata anche per via endovenosa con il deslanoside qualora le condizioni cliniche dell'apparato gastroenterico del paziente lo consiglino.

Quando la gravità dello scompenso o l'insufficiente risposta richiedano la quasi immobilità, è necessario somministrare al paziente dei farmaci ad azione antiaggregante piastrinica (ac. acetilsalicilico 0,40 g, tre volte al dì; calcieparina 5000 U., tre volte al dì) allo scopo di evitare l'insorgenza di embolie polmonari. Utile, sempre a questo fine, insegnare al paziente il movimento di flessione e estensione dei piedi, da ripetere più volte in un'ora.

Edema polmonare acuto

L'*edema polmonare acuto* è un'emergenza che richiede la rapida e decisa attuazione di alcune misure terapeutiche.

Il paziente va posto con il tronco eretto e le gambe penzoloni fuori da letto. Vanno posti dei lacci alla radice di tre arti in modo da impedire il ritorno venoso; i lacci vanno rilasciati alternativamente ogni 10-15 min, includendo nella rotazione i quattro arti. Al paziente va fatto inalare O_2 con una maschera od un catetere nasale; possibilmente far gorgogliare ossigeno attraverso un erogatore in cui è posta l'acqua per inumidire e ove si è aggiunto dell'alcol per ridurre la tensione superficiale negli alveoli. Può essere utile inalare ossigeno con la ventilazione meccanica mediante respiratore a pressione positiva (con valori di pressione non superiori a 15 mmHg).

Per via endovenosa è necessario somministrare rapidamente 50 mg di furosemide o di ac. etacrinico: la loro azione si esplica innanzitutto riducendo il ritorno di sangue venoso al cuore per una diminuzione del tono venoso e successivamente promuovendo la diuresi. Sempre endovena, ma iniettata lentamente, si somministra 1 cg di morfina che pure causa una venodilatazione. Prima della somministrazione della morfina si debbono valutare le condizioni dell'apparato respiratorio a ragione della depressione indotta dal farmaco sul centro del respiro.

In questa situazione di emergenza la morfina non deve essere somministrata per via sottocutanea o intramuscolare: la estrema riduzione della portata cardiaca e quindi del flusso ematico muscolare non consente un assorbimento sufficiente e in tempo utile del farmaco. Nel caso che, per svariati motivi, non sia assolutamente possibile iniettare la morfina per via endovenosa, si ricorrerà alla iniezione nella zona corrispondente al muscolo deltoide, dove le condizioni per l'assorbimento del farmaco sono migliori di quelle che si presentano a livello della zona glutea.

Successivamente si inietta per via endovenosa un glicoside cardioattivo nelle dosi riportate nella tab. XVIII per la digitalizzazione rapida a meno che il paziente sia già in trattamento digitalico. Infine, sempre lentamente e per via endovenosa, si somministrano 240 mg di aminofillina.

Se questo programma terapeutico si rivela inefficace a risolvere il quadro clinico, è necessario praticare un salasso venoso di 400-600 ml mediante un grosso agocannula o, se necessario, aprendo mediante incisione percutanea una o due vene dell'avambraccio.

Qualora, come nell'asma cardiaco, prevalga la componente broncospastica, è indicata la somministrazione di aminofillinici. La via iniziale di somministrazione sarà quella endovenosa (240 mg ogni 12 h), seguita da quella rettale.

Cardiomiopatie scompensate

Nel programma terapeutico delle *cardiomiopatie* in fase di scompenso la digitale non è di grande utilità. Recenti indagini condotte su pazienti con cardiomiopatia scompensata ai quali per confronto erano stati somministrati glicosidi digitalici e diuretici hanno documentato che la digitale non consentiva alcun aumento della portata cardiaca. Al contrario assai efficaci risultavano i diuretici.

Il motivo della mancata efficacia della digitale è verosimilmente da ricercare nel fatto che nelle cardiomiopatie è alterato il meccanismo di produzione dell'energia sul quale la digitale non esplica alcun effetto mentre è in grado di migliorare l'utilizzazione dell'energia prodotta.

Questi rappresentano quindi i farmaci di elezione in queste condizioni di scompenso. Naturalmente debbono essere quasi esclusivamente utilizzati la furosemide e l'ac. etacrinico (50 mg 1-2 volte al dì) perché nettamente più efficaci degli altri diuretici. L'associazione dell'antialdosteronico nella dose di 100-150 mg al dì è quasi la regola.

Scompenso refrattario

I pazienti con scompenso cardiaco che non risulta sensibile ad una corretta terapia con digitale, diuretici, antialdosteronici, dieta iposodica e riposo assoluto e nei quali

Digitized by Google

non sia in causa uno dei fattori aggravanti o precipitanti sopra discussi possono essere considerati pazienti con *scompenso cardiaco refrattario.*

Va ribadito che prima di classificare come refrattario uno scompenso cardiaco si deve riesaminare il quadro clinico del paziente e lo schema terapeutico seguito per escludere tassativamente che non sia presente uno o più fattori aggravanti responsabili della persistenza dello scompenso (ad es. tireotossicosi, aritmie, etc.) o che le dosi e i farmaci utilizzati non siano adeguati alla patologia del paziente.

La stimolazione accoppiata attuata con l'intento di sfruttare l'aumento di contrazione che si verifica nelle sistoli che seguono una extrasistole (il cosiddetto potenziamento extrasistolico) non è risultata nell'uomo di pratica utilità anche se nell'animale aveva dimostrato qualche vantaggio.

L'impiego della circolazione assistita, utilissimo nelle situazioni di scompenso acuto che richiedono un intervento chirurgico entro un breve lasso di tempo, non è praticamente applicabile allo scompenso cardiaco cronico refrattario.

Il metodo della contropulsazione (v. SHOCK, *shock cardiogeno*), impiegato nelle situazioni acute di bassa portata quali quelle conseguenti ad infarto miocardico acuto, è ancora in fase sperimentale per lo scompenso cronico refrattario.

La dialisi peritoneale è invece una misura valida per tentare di sbloccare la situazione di insensibilità alla terapia medica: essa presenta il vantaggio di poter essere ripetuta più volte, di richiedere un tempo di attuazione non lungo (ca. 36 h), di ottenere una perdita di liquidi di 5-7 kg e di consentire un evidente miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Il farmaco più ampiamente ed efficacemente utilizzato in queste condizioni è certamente il glucagone (v.). Esso va somministrato per fleboclisi nella dose media di 3-5 mg/h. Tali dosi vanno mantenute se il paziente mostra una buona tolleranza, vanno ridotte se si presentano vomito, aumento dei valori pressori, ipoglicemia o aritmie. La dose di 3-5 mg/h può essere aumentata per qualche ora in casi di estrema necessità fino a 10-12 mg/h. Usualmente la dose per più giorni è di 15-30 mg al dì.

L'impiego delle amine adrenergiche, quali isoproterenolo, dopamina e ultima, in ordine di tempo, dobutamina, va limitato ai casi di scompenso acuto: non dimostrata la loro efficacia per risolvere i casi di scompenso cardiaco refrattario.

Neonati e bambini

Lo scompenso cardiaco del neonato e della prima infanzia comporta un approccio terapeutico che si differenzia in alcuni aspetti da quello dell'adulto.

Ancor più che per l'adulto, nel neonato in cui si rileva uno stato di scompenso è importante fare la diagnosi. La terapia medica può non essere di alcun giovamento se il piccolo paziente è portatore di una cardiopatia congenita che richiede un immediato intervento chirurgico.

Ancora possono essere presenti severe alterazioni del pH, del Pco_2 e del Po_2 che vanno almeno parzialmente corrette anche perché possono modificare la risposta alla terapia digitalica.

Processi infiammatori delle vie aeree, tanto facili ad insorgere in questo tipo di pazienti, vanno ricercati con attenzione, sistematicamente e prontamente aggrediti con la terapia antibiotica. Questa va iniziata anche se sussistono delle condizioni, quali influenza, etc., che possono facilmente portare all'insorgenza di una infezione batterica a livello dell'apparato respiratorio, attuandone una prevenzione.

1. *Digitalizzazione.* – Nella quasi totalità dei casi la digitalizzazione è attuata rapidamente. Le dosi da utilizzarsi prima e dopo i 3 anni di età in rapporto al peso corporeo sono state esposte in precedenza. È qui però estremamente utile ribadire che, data la grande delicatezza del piccolo paziente, la condizione del bambino va controllata in modo continuo. In particolare il tracciato elettrocardiografico, che, come si è detto in precedenza, rappresenta l'indice più sensibile di sovradosaggio digitalico, va eseguito prima di ogni nuova somministrazione e idealmente in modo continuato almeno per l'intero periodo di digitalizzazione. La scelta del preparato va attuata tenendo conto innanzi tutto della familiarità che il curante o il cardiologo hanno nei confronti di ciascun glicoside digitalico. È per altro preferibile utilizzare dei glicosidi che presentino una rapida insorgenza dell'effetto ed una persistenza non eccessiva nell'organismo. Soddisfano pienamente questi requisiti la digossina e il deslanoside: nella somministrazione parenterale si equivalgono mentre per la somministrazione orale il desacetillanatoside C ha lo svantaggio di un assorbimento incostante. Ad eccezione delle estreme emergenze o per la presenza di vomito od altre simili condizioni che ne siano di impedimento, la digitalizzazione va condotta per via orale.

Diversamente l'effetto della digitossina inizia più tardivamente (1-2 h contro 10-15 min dei due glicosidi precedenti) e persiste per 2-3 giorni. Ciò rende il glicoside meno maneggevole e più difficile il controllo dei sovradosaggi.

Per le dosi e le modalità di somministrazione v. col. 1882.

Nel programma di mantenimento le dosi di digitale vanno corrette frequentemente in ragione dell'aumento di peso acquisito dal neonato.

2. *Diuretici.* – Accanto ai glicosidi, i diuretici costituiscono l'altro validissimo presidio terapeutico dello scompenso nei bambini. La loro validità nei portatori di cardiopatie congenite, dove l'aumento della contrattilità miocardica è l'elemento fondamentale, risulta inferiore a quella che si riscontra nello scompenso da cause acquisite (miocardite, vizio valvolare, pericardite). Non di meno la loro utilità è da considerare fuori discussione.

I farmaci utilizzati sono abitualmente l'ac. etacrinico e la furosemide nelle emergenze e nei casi di grave scompenso; i tiazidici per il mantenimento; gli antialdosteronici associati sia ai primi che a questi ultimi se è presente un iperaldosteronismo e/o una severa perdita di potassio con le urine.

L'ac. etacrinico e la furosemide vanno somministrati per via endovenosa nella dose di 1 mg/kg di peso corporeo. *Per os* alla dose di 2 mg/kg *pro die.*

La clorotiazide *per os* va data alla dose di 20-30 mg/kg *pro die.*

L'antialdosteronico nella dose di 1-2 mg/kg *pro die.*

L'impiego di questi farmaci, soprattutto dell'ac. etacrinico e della furosemide, può indurre alterazioni idrico-elettrolitiche assai importanti. Controlli ravvicinati nel tempo del peso corporeo, dell'osmolarità plasmatica ed urinaria, dell'ematocrito e degli elettroliti plasmatici ed urinari (Na, K, Cl) sono indispensabili per il mantenimento di una efficace terapia e per evitare condizioni di disidratazione ipotonica o di ipopotassiemia.

In caso di severo edema polmonare acuto oltre alla digitale ed ai diuretici si può somministrare della morfina solfato nella dose di 0,05 mg/kg di peso corporeo controllando attentamente la funzione respiratoria. Nella con-

Digitized by Google

dizione di edema polmonare (e associata insufficienza respiratoria) la ventilazione meccanica mediante intubazione tracheale è di grande utilità.

Il bambino dovrà essere mantenuto sollevato: andrà sistemato in una posizione inclinata in modo da formare un angolo di 20-30° con il piano orizzontale.

La temperatura ambiente andrà regolata in modo da consentire al bambino di mantenere facilmente una temperatura cutanea di 36-37° C.

La somministrazione di ossigeno andrà attuata in modo che la concentrazione di questo non superi il 50% dell'aria inspirata, per evitare danni alle mucose.

L'alimentazione andrà curata aumentando il numero di pasti e riducendo proporzionalmente il contenuto di ciascuno in modo da evitare un eccessivo aumento del lavoro miocardico per la digestione e per la assunzione di cibo.

Bibliografia

Acar J., Luxereau P., *L'insuffisance cardiaque*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1970, Ed. Techniques, Paris, 11042 C-E 10, 6.
Beller T., Smith T. W., Haber E., *New Eng. J. Med.*, 1971, **284**, 132.
Bialostozky D., Dorbecker N., *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 1974, **44**, 407.
Boley S. J., Allen A. C. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1962, **193**, 413.
Bresi A. N., Seller R. *et al.*, *Amer. J. Cardiol.*, 1968, **22**, 168.
Cowell J. W., Braunwald E. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1966, **45**, 1535.
Criteria Committee of the New York Heart Association, *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 1964, 6 ed.; 1973, 7 ed.; Little, Brown, Boston.
Doherty J. E., *Ann. Intern. Med.*, 1973, **78**, 229.
Folwer N. O., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1970, **13**, 349.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Friedberg C. K., *Myocardial Infarction*, 1972, Ed. J.A.M.A., New York.
Goldberg M., *J. Clin. Invest.*, 1964, **43**, 201.
Hultgren M. N., Swenson R., Wettach G., *Amer. J. Med.*, 1975, **58**, 139.
Hurst J. W., Logue R. B., *The Heart. Arteries and Veins*, 1970, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Insuffisance cardiaque de l'adulte, in *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, **20**, 5437.
Jelliffe R. W., *Ann. Intern. Med.*, 1968, **69**, 703.
Kiely J., Kelly D. T. *et al.*, *Circulation*, 1973, **48**, 581.
Kirkendall W. M., Stein J. H., *Amer. J. Cardiol.*, 1968, **22**, 162.
Lely A. H., Van Enter C. H., *Amer. Heart J.*, 1972, **83**, 115.
Mason D. T., Braunwald E., *J. Clin. Invest.*, 1964, **43**, 532.
Oedèmes pulmonaires, in *Rev. Prat. (Paris)*, 1973, **23**, 279.
Oram S., *Clinical Heart Disease*, 1971, Heinemann, London.
Perloff J. K., Lindgren K. M., Groves B. M., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1970, **13**, 247.
Samet P., Bernstein W. H., *Amer. J. Med. Sci.*, 1968, **255**, 78.
Schirosa G., *Le malattie del cuore*, 1970, Universo, Roma.
Smith T. W., *Amer. Heart J.*, 1971, **82**, 833.
Some Potassium Rich Foods, in *Med. Lett.*, 1974, **16**, 3.
Stern A., *Amer. Heart J.*, 1972, **83**, 712.
Wagner T. G., Yater J., *Clin. Exp. Pharmacol. Ther.*, 1974, **15**, 291.
Webb-Peploe M. M., Ambrosioni E., Shepherd J. T., *Brit. Heart J.*, 1971, **33**, 144.
Wood P., *Diseases of the Heart and Circulation*, 1969, 3 ed., Eyre & Spottiswoode, London.

ETTORE AMBROSIONI E DANIELE BRACCHETTI

CUORE POLMONARE

SOMMARIO

GENERALITÀ col. 1902

CUORE POLMONARE ACUTO col. 1902

Etiopatogenesi (col. 1902). - **Quadro clinico** (col. 1904). - **Diagnosi** (col. 1906). **Terapia** (col. 1908).

CUORE POLMONARE CRONICO col. 1908

Etiopatogenesi (col. 1908). - **Quadro clinico e diagnosi** (col. 1913). - **Terapia** (col. 1915).

GENERALITÀ

Il termine c. polmonare [c. p.] indica una particolare situazione patologica in cui vengono compromessi sia il c. sia il polmone, *essendo la compromissione del c. secondaria a quella polmonare*. Più precisamente, il termine c. p. viene usato in quelle forme di cardiopatia che sono conseguenti a situazioni patologiche polmonari, parenchimali e/o vascolari, e che hanno tutte come comune denominatore patogenetico un aumento delle resistenze vascolari del piccolo circolo con ipertensione polmonare.

Comunemente vengono distinte una *forma acuta* e una *cronica*, conseguenti rispettivamente a situazioni patologiche che comportano un acuto o un cronico aumento delle resistenze vascolari del piccolo circolo. Nel secondo caso ne deriva un progressivo, lento sovraccarico o ipertrofia del ventricolo destro, a cui può seguire insufficienza del c. destro.

Viene anche distinta una *forma subacuta* successiva, ad es., a una carcinomatosi linfangitica del polmone, alla malattia di Hamman-Rich, in cui la rapidità dell'evoluzione del processo e il rapido ispessimento della membrana alveolo-capillare, con aumento delle resistenze vascolari, comportano un precoce impegno del c. destro.

Nella definizione sopra enunciata non vengono considerati i casi molto più rari di c. p. il cui momento patogenetico è rappresentato da un iperafflusso in un territorio vascolare polmonare che, per preesistenti alterazioni anatomofunzionali, mal si adegua al rapido incremento di portata circolatoria (v. sotto). Pertanto si potrebbero distinguere due tipi di c. p., uno con ipertensione del piccolo circolo da aumento delle resistenze vascolari polmonari e uno con ipertensione del piccolo circolo da iperafflusso polmonare. Resti ben chiaro che, comunque si stabilisca un'ipertensione polmonare, ne deriva necessariamente un sovraccarico del c. destro con tutte le alterazioni anatomofunzionali ad esso conseguenti.

CUORE POLMONARE ACUTO

Etiopatogenesi

Con tale terminologia viene indicata una sindrome caratterizzata da un improvviso sovraccarico ventricolare destro provocato da un parossistico, cospicuo aumento della pressione arteriosa polmonare. Ciò che più frequentemente induce tale incremento parossistico del regime tensivo arterioso del piccolo circolo è l'*embolia polmonare*. Questa può interessare: 1) il ramo principale dell'arteria polmonare, potendo il trombo arrestarsi anche all'ostio valvolare polmonare con relativa stenosi di esso; 2) la biforcazione dell'arteria polmonare (embolo a cavaliere); 3) numerosi rami vascolari minori. In quest'ultimo caso, perchè si stabilisca ipertensione polmonare è necessario che venga compromesso un ampio territorio vascolare e precisamente che l'area vascolare polmonare risulti ridotta almeno in misura del 65%. Con ciò non intendiamo dire che vi debba essere necessariamente un'ostruzione meccanica tale da ridurre di per sé stessa il letto vascolare nella misura suddetta, ma che una riduzione di tale entità è necessaria affinché si verifichi un'ipertensione del piccolo circolo. Infatti, ipertensione del piccolo circolo con sovraccarico del c. destro può verificarsi anche in casi di embolia polmonare in cui, all'esame autoptico, risulti compromessa meno della metà dell'area vascolare polmonare. Ciò fa chiaramente supporre l'esistenza di una componente funzionale, che riduce ulteriormente il letto vascolare polmonare. Anche numerose ricerche indicano che dopo un'embolia polmonare si verifica vasocostrizione. È da segnalare però che è ancora incerta la com-

Digitized by Google

ponente attiva funzionale del letto vascolare polmonare. Molti AA., anche recentemente, considerano le variazioni emodinamiche del piccolo circolo puramente passive, malgrado che una vasocostrizione attiva polmonare sia stata sostenuta da numerosi AA., tra cui ricordiamo Daly, von Euler, Liljestrand ed altri tra cui noi stessi; vasocostrizione attiva che sarebbe confortata anche dagli effetti indotti da farmaci sul regime tensivo del piccolo circolo. Inoltre, bisogna prendere in considerazione il fatto che la risposta circolatoria potrebbe variare in funzione della grandezza degli emboli. Infatti, se si considera che il diametro delle arteriole polmonari varia da 0,03 a 0,1 mm, gli emboli di dimensioni superiori provocheranno una embolia prearteriolare, senza possibilità di stimolazione di eventuali recettori arteriolari ad effetto vascolare polmonare. Anche un'eventuale ipossiemia può partecipare nella genesi dell'ipertensione, come confortato dalla riduzione del regime tensivo del piccolo circolo in soggetti con embolia polmonare, durante respirazione di O_2 al 100%.

Se l'ostruzione embolica del piccolo circolo è la causa di gran lunga più frequente del c. p. acuto, tuttavia non deve essere considerata come sinonimo di tale sindrome, in quanto questa può dipendere, sia pure più raramente, da *altre condizioni morbose*. Infatti, in un polmone già compromesso, un'ulteriore, improvvisa riduzione del letto vascolare può comportare una situazione anatomofunzionale capace di produrre un c. p. acuto. Ad es., un improvviso aumento delle resistenze del piccolo circolo può realizzarsi per una compressione estrinseca dei vasi polmonari (enfisema mediastinico acuto, pneumotorace a valvola, emotorace imponente, improvviso e cospicuo aumento di un'ernia diaframmatica); così pure un acuto incremento del regime tensivo del piccolo circolo può manifestarsi, come si è detto precedentemente, per un improvviso, cospicuo iperafflusso in un territorio vascolare polmonare anatomofunzionalmente compromesso. Ciò può realizzarsi, ad es., per rottura di un aneurisma del seno di Valsalva in arteria polmonare o nell'atrio o nel ventricolo destro o per rottura del setto interventricolare, ad es., causata da un infarto miocardico.

È opportuno ricordare che nel soggetto normale il letto vascolare polmonare presenta una riserva di volume tale da accogliere un flusso sanguigno ca. 3 volte superiore alla norma, senza che si verifichi un apprezzabile aumento della pressione arteriosa polmonare. Ciò concorda con l'osservazione sperimentale che, ad un flusso normale, l'area di sezione dell'arteria polmonare deve essere ridotta ad 1/3 perché compaia ipertensione nel piccolo circolo. Da quanto detto si comprende come i valori di flusso e di pressione polmonare siano indipendenti finché non venga utilizzato tutto il distretto vascolare polmonare, compresi i cosiddetti vasi di riserva. È chiaro che quando si verifica una riduzione del letto vascolare polmonare, per una compromissione sia anatomica sia funzionale, vengono proporzionalmente a ridursi le possibilità di adattamento del piccolo circolo alle modificazioni di flusso circolatorio. Si stabilisce così un rapporto pressochè proporzionale tra flusso polmonare e pressione arteriosa del piccolo circolo. Ancora, per comprendere chiaramente la grande disponibilità del letto vascolare polmonare al flusso circolatorio, basterà ricordare che anche quando viene occluso, mediante palloncino, un ramo principale dell'arteria polmonare, non si verifica incremento del regime tensivo del piccolo circolo. Così pure non si verifica ipertensione polmonare nei casi di lobectomia o di pneumonectomia, purché il letto vascolare residuo sia perfettamente integro anatomofunzionalmente.

Per quanto riguarda le cause dell'embolia vogliamo solo ricordare che mentre è comunemente noto il frequente distacco di trombi da processi flebotrombotici o tromboflebitici dopo interventi chirurgici, soprattutto sul piccolo bacino, non altrettanto nota è la nozione che la maggiore frequenza delle embolie polmonari si verifica in manifestazioni morbose strettamente di ordine medico e in particolare nelle cardiopatie. Tra le embolie sono da ricordare le ben note embolie grassose e gassose e quelle, molto più rare, da liquido amniotico, le cui cause predisponenti sono rappresentate dalla tetania dell'utero, dalla morte prematura intrauterina del feto, da distacco prematuro della placenta, etc.

Quadro clinico

Il quadro clinico del c. p. acuto s'impernia su sintomi legati alle turbe emodinamiche del grande e del piccolo circolo e su sintomi respiratori.

La *turba emodinamica del grande circolo* è principalmente legata alla riduzione della portata circolatoria sistemica: si può andare dalla comparsa di transitorie vertigini alla sincope e fino al tipico quadro dello shock. La tachicardia è quasi sempre presente e possono comparire aritmie di ogni tipo, dalla extrasistolia ventricolare alla fibrillazione o fluttuazione atriale, alla tachicardia ventricolare e persino alla fibrillazione ventricolare con morte improvvisa del paziente. Nel contempo si manifestano i sintomi legati alla *turba emodinamica polmonare*. Infatti, l'acuta ipertensione del piccolo circolo comporta un improvviso sovraccarico del c. destro, con dilatazione di esso e aumento della pressione telediastolica del ventricolo destro e della pressione atriale destra e di quella venosa, con conseguente distensione delle vene ed epatomegalia congestizia dolorosa. Inoltre, si potrà osservare un'accentuazione della componente polmonare del II tono, che può divenire anche palpabile, la comparsa di un intenso rumore sistolico sul focolaio della polmonare, a volte con carattere raspante tale da far sospettare l'esistenza di uno sfregamento pericardico. È stata anche descritta la comparsa di un soffio, con massimo di intensità nella regione sottoscapolare; esso aumenta nell'inspirazione e può prolungarsi oltre il II tono, dovuto a vortici creati dal flusso sanguigno attraverso l'arteria polmonare ristretta dal processo tromboembolico. È possibile anche ascoltare, lungo la linea marginosternale destra, a livello del 4°-5° spazio intercostale, un soffio olosistolico, che si rinforza nell'inspirazione, espressione di un'insufficienza funzionale della tricuspide a causa della dilatazione del ventricolo destro, nonchè un ritmo di galoppo diastolico sia atriale, sia ventricolare. Di fondamentale importanza, nella diagnostica differenziale, è la comparsa del *dolore retrosternale*, così come si verifica in una sindrome coronarica acuta.

Nella stragrande maggioranza dei casi, gran parte della sintomatologia cardiocircolatoria su descritta può ricollegarsi all'acuta ostruzione meccanica a livello del circolo polmonare e alla conseguente grave turba emodinamica. Infatti, il nucleo fondamentale fisiopatologico è rappresentato dalla notevole riduzione del riempiemento diastolico del ventricolo sinistro per caduta della portata circolatoria attraverso le vene polmonari, che ricevono una minore quantità di sangue dal letto circolatorio a monte, parzialmente ostruito. Non è da credere però che ciò sia l'unico momento patogenetico della turba emodinamica del circolo sistemico in quanto questa può essere in parte legata ad una riduzione della contrattilità miocardica del ventricolo sinistro. Tra l'altro, la riduzione della validità della pompa sinistra è dimostrata dalla frequente comparsa di *edema polmonare*. Ciò è di difficile spiegazione specie se si considera che il lavoro del ventricolo sinistro è ridotto in termini sia di pressione sia di flusso. Verosimilmente, la genesi del

Digitized by Google

fenomeno deve essere ascritta ad una insufficienza coronarica legata a numerosi fattori, tra i quali ricordiamo: 1) l'eventuale presenza di un'ipossiemia arteriosa; 3) la messa in funzione di un eventuale riflesso pulmo-coronarico, non ancora chiaramente dimostrato; 3) la tachicardia, che riduce il periodo di restauro a causa del più breve periodo diastolico, in cui, come è noto, si verifica il maggior flusso coronarico; 4) la riduzione del drenaggio venoso coronarico per l'alta pressione vigente nel c. destro; 5) la riduzione della pressione media aortica con conseguente caduta della portata coronarica per cui si verifica una discrepanza tra aumento di lavoro imposto al ventricolo destro e flusso coronarico.

Per quanto riguarda l'emodinamica del piccolo circolo, è ancora da ribadire il concetto che l'ipertensione polmonare possa essere in parte legata a una vasocostrizione che si aggiunge all'effetto meccanico ostruttivo indotto dall'embolia. La possibilità di una vasocostrizione è stata postulata in base all'osservazione di casi di c. p. acuto senza un'estesa embolizzazione del circolo polmonare. La difficoltà di misurare esattamente l'entità della riduzione della superficie polmonare può forse indurre a sottovalutare la reale estensione dell'ostruzione meccanica. Comunque è da segnalare come la serotonina, liberata dai trombi piastrinici, possa, per la sua azione vasocostrittrice, partecipare alla genesi dell'ipertensione.

Per quanto riguarda la *sintamatologia respiratoria* si può dire che vi è quasi sempre dispnea o meglio iperventilazione. In alcuni casi prevale la tachipnea, in altri la polipnea. Secondo alcuni AA., il prevalere dell'uno o dell'altro tipo di respiro sarebbe in rapporto al calibro dei vasi compromessi.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze la genesi dell'iperventilazione può essere ascritta a molti fattori. Ad es., sarebbe stato dimostrato sperimentalmente, in casi di ipertensione polmonare con vasocostrizione arteriolare, un riflesso respiratorio a partenza dalle arteriole, per eccitazione di terminazioni nervose locali. Tale vasocostrizione avrebbe tra l'altro la funzione di mantenere la pressione capillare polmonare a valori al disotto di quelli in cui può comparire edema. Esistono però indagini che non conforterebbero l'esistenza di tali recettori ad effetto respiratorio. Secondo altri AA., sarebbe solo l'aumento della pressione venosa polmonare che potrebbe mettere in funzione un tale tipo di riflesso. Sono anche da ricordare, per la genesi dell'iperventilazione, l'aumento di pressione dell'atrio destro e delle vene cave nella loro porzione preatriale con distensione dei barocettori. Ricordiamo a questo proposito il riflesso tachipnoico di Harrison. Altri AA. hanno affermato che l'ipertensione del piccolo circolo, attraverso l'incremento della pressione ventricolare e atriale destra e conseguente aumento di pressione venosa, porterebbe ad un'ipertensione liquorale che, generando difficoltà di flusso attraverso il centro respiratorio, causerebbe iperventilazione. In realtà, nell'embolia polmonare ci troviamo di fronte ad una situazione fisiopatologica notevolmente complessa. Infatti, se da un lato l'iperventilazione può derivare da una stimolazione recettoriale delle arterie polmonari, meccanismo tuttavia recentemente messo in dubbio, va rilevato d'altra parte come l'eventuale replezione del polmone per aumento del contenuto ematico, con irrigidimento, ridotta elasticità, può divenire stimolo più immediato e più intenso a carico dei recettori polmonari che intervengono nel riflesso di Hering-Breuer. Tra l'altro, durante un'embolia polmonare, si forma intorno alle arteriole un anello di edema con successiva comparsa di infiltrati leucocitari e di emorragie capillari, fattori questi che possono partecipare nel far divenire operante il meccanismo suddetto. Non sembra che l'ipossiemia arteriosa, quando è presente, partecipi alla genesi dell'iperventilazione in quanto questa persiste anche durante respirazione di O_2 al 100%, quando l'ipossiemia è completamente rimossa. Inoltre, l'iperventilazione potrebbe essere, per lo meno in parte, correlata alla broncocostrizione, frequentemente presente nell'embolia polmonare, come dimostrato anche sperimentalmente. È stato supposto che la costrizione bronchiale possa essere conseguente ad un riflesso locale o alla liberazione di serotonina, come si è detto per la vasocostrizione. Anche eventuali riflessi a partenza coronarica, così come modificazioni di tono del diaframma (nei conigli, durante embolia sperimentale, sarebbe stato dimostrato un aumento del tono diaframmatico, con presenza di potenziali durante tutto il tempo di espirazione) possono partecipare alla genesi della sintomatologia respiratoria, che accompagna il quadro morboso.

È chiaro che nei rari casi di c. p. acuto da iperafflusso la sindrome respiratoria è verosimilmente legata, per lo meno in prevalenza, alla congestione polmonare con ipoelasticità del viscere. È descritta la frequente presenza di ipossiemia arteriosa, sia pure di modesto grado, nella maggior parte dei casi, le cui cause non sono del tutto chiare. Infatti, nell'embolia polmonare la turba funzionale predominante è costituita dalla riduzione del flusso circolatorio in zone alveolari ventilate o iperventilate. Ovviamente, ciò non comporta ipossiemia ma eventualmente ipocapnia. Si debbono quindi prendere in considerazione altre possibilità, quali turbe della diffusione gassosa, *shunts* sinistrorsi a livello polmonare e/o disfunzioni ventilatorie.

Infine, oltre la sintomatologia cardiovascolare e respiratoria su descritta, potranno essere manifesti tutti quei *sintomi dipendenti dall'affezione di base*, responsabili della sindrome cardiopolmonare acuta (tromboflebite, etc.).

Da quanto detto si comprende come, in base al grado di compromissione del letto vascolare polmonare, il quadro morboso sarà di differente gravità fino ad essere rapidamente fatale. Infatti, in numerosi casi la morte può intervenire rapidamente con un quadro di shock e di asfissia acuta (arresto cardiaco di tipo asfittico). Se il malato sopravvive e lo shock si attenua, si rendono evidenti i segni dell'ipertensione arteriosa polmonare, del sovraccarico e del cedimento del ventricolo destro. Alcune volte si può assistere alla rapida regressione dello stato ipertensivo del piccolo circolo: vengono segnalati valori di pressione arteriosa polmonare sistolica di 70-80 mmHg che ritornano entro i limiti della normalità entro 30-60 min. Ciò è stato interpretato con l'apertura di vie vascolari precedentemente non funzionanti, con la rivascolarizzazione, anche parziale, dei vasi embolizzati e con altri meccanismi.

Da tener presente la frequente possibilità del ripetersi di episodi di embolia polmonare, anche a breve distanza, che possono compromettere definitivamente una situazione morbosa che era in fase di regressione. Da ciò nasce l'imperativo di rintracciare la causa dell'embolia e di operare al fine di evitare tale successione morbosa. Infine è da ricordare la possibile insorgenza di complicanze infettive.

Accennando appena ai casi di c. p. acuto da compressione estrinseca dei vasi polmonari, diremo che la loro evoluzione è nettamente più favorevole in quanto una pronta decompressione intratoracica può arrestare il decorso della sindrome. All'opposto, i rari casi di c. p. acuto da brusco iperafflusso hanno sempre un decorso assai grave e in genere infausto.

Diagnosi

Da quanto detto, si comprende come la sintomatologia non sia sufficientemente caratteristica per indirizzare chiaramente verso una giusta diagnosi. D'altra parte, è necessario che la diagnosi sia posta rapidamente in quanto s'impone un'immediata terapia. Non si deve dimenticare che spesso la sintomatologia può essere identica a quella di un'occlusione coronarica acuta e che un c. p. acuto può associarsi a un processo infartuale miocardico. La conoscenza della possibile coesistenza dei due eventi morbosi giova molto nel riconoscere e interpretare la successione degli eventi clinici.

Assai utile per la diagnosi è l'*esame elettrocardiografico* soprattutto se esso viene eseguito entro le prime 24 h.

Digitized by Google

Infatti, nella maggior parte dei casi, si possono osservare alterazioni elettrocardiografiche abbastanza caratteristiche (sindrome di McGinn e White): S profonda in D_I, accompagnata generalmente da Q in D_{III}; a volte, è possibile osservare anche un'onda q in aVF, il che pone il problema della diagnosi differenziale con l'infarto miocardico posteriore; tratto ST slivellato in basso in D_{II} e spesso anche in D_I e in alto in D_{III}, V_1 e V_2; onda T difasica o negativa in D_{II}, invertita in D_{III} e nelle precordiali destre. A volte, deviazione a destra dell'asse elettrico; spostamento a sinistra della zona di transizione precordiale per rotazione oraria del cuore sull'asse longitudinale con comparsa di complessi rS fino a V_5 o V_6. Talora si può osservare un blocco di branca destro transitorio oppure un'onda R o R' ritardata in aVR. Anche possibile la comparsa di onde P di tipo polmonare. Inoltre, si possono rintracciare aritmie di vario tipo. Anche frequente l'insorgenza di tachicardia parossistica sopraventricolare o fibrillazione o flutter atriale parossistico. I segni elettrocardiografici, generalmente precoci, possono essere fugaci ma nei casi più tipici persistono per più giorni, ad es., l'onda T negativa nelle precordiali destre può persistere per una o due settimane. Si ritiene, in base a osservazioni cliniche e sperimentali, che le alterazioni elettrocardiografiche siano dovute alla dilatazione acuta del ventricolo destro con ipossia miocardica che interessa anche la parete posteriore del ventricolo sinistro, in buona parte legata all'acuta riduzione della portata coronarica. Inoltre, è da tener presente che il quadro elettrocardiografico del c. p. acuto può essere nettamente differente da quello descritto, a causa di preesistenti alterazioni elettrocardiografiche. D'altra parte, possono comparire chiari segni di ischemia anteriore e/o laterale qualora sussista una preesistente compromissione coronarica sinistra. Tra l'altro, a complicare il quadro elettrocardiografico sta la possibilità della non rara coesistenza di un vero e proprio infarto miocardico per cui se da un lato è vero che i reperti elettrocardiografici sono di notevole utilità clinica, dall'altro non esiste un quadro patognomonico da cui poter trarre una sicura diagnosi. A nostro avviso, il reperto elettrocardiografico diviene di notevole utilità allorquando esso acutamente si modifichi, mostrando alterazioni che rientrano nella sindrome di McGinn e White.

Di particolare importanza l'*indagine radiologica* che è ovviamente di difficile attuazione nella fase acuta del quadro clinico. Superata la fase di shock, l'indagine radiologica può divenire di notevole aiuto specie se si possiedono radiogrammi comparativi. Nei casi di embolia senza infarto si possono apprezzare aree di trasparenza per scomparsa della trama vascolare in zona a valle dell'ostruzione (segno di Westermark). Inoltre, si reperteranno tutti quei segni legati al sovraccarico destro, quali la ectasia dell'arteria polmonare, la dilatazione del ventricolo, dell'atrio destri e della cava superiore, etc. Da segnalare che le variazioni di dimensione dell'ombra cardiovascolare possono presentare un rapido ritorno verso la normalità.

Di particolare importanza sono le più recenti *indagini mediante isotopi radioattivi*, che risultano utili nella diagnostica e nel controllo dell'evoluzione della malattia nonchè dell'efficacia della terapia medicamentosa o dell'eventuale intervento chirurgico.

L'*angiografia polmonare*, non certo priva di rischi in malati di questo tipo, è di notevole utilità nel precisare la sede e l'entità dell'occlusione specie al fine dell'intervento di embolectomia.

Per quanto riguarda le *ricerche di laboratorio*, ricordiamo che la latticodeidrogenasi (LDH) aumenta solo dopo il quarto giorno dall'episodio e che la transaminasi glutammicossalacetica (GOT) rimane nei limiti della normalità. Di particolare interesse è l'aumento della bilirubinemia. *Un aumento della LDH e della bilirubinemia con GOT normale è ritenuto, da alcuni AA., pressoché patognomonico di embolia polmonare.*

Terapia

La *terapia medica* consiste nel: 1) rimuovere l'eventuale ipossiemia mediante ossigenoterapia; 2) dominare lo shock mediante infusione endovenosa di farmaci vasopressori (come la noradrenalina e la fenilefrina); 3) prevenire o combattere l'insufficienza cardiaca con miocardiocinetici, quali strofantinici o digitalici, soprattutto questi ultimi in caso di fibrillazione o flutter atriali; 4) sedare il dolore, la dispnea e l'ansia mediante somministrazione di morfina; 5) somministrazione di broncolitici e antispastici al fine di combattere gli spasmi riflessi bronchiali e coronarici; 6) rendere il più presto possibile il sangue incoagulabile con eparina a forti dosi al fine d'impedire la trombosi a valle, facilitare il passaggio del sangue nei possibili interstizi dell'embolo e sfruttare l'effetto broncodilatatore e vasodilatatore polmonare che l'eparina sembra possedere a dosaggi elevati; 7) prevenire l'insorgenza di possibili complicanze infettive con antibiotici; 8) combattere l'acidosi metabolica legata alla riduzione della portata cardiaca; 9) utilizzare farmaci trombolitici.

Per quanto riguarda la *terapia chirurgica*, vi è da dire che non vi sono criteri sicuri per l'indicazione all'embolectomia. Tuttavia l'impossibilità di mantenere un regime tensivo arterioso sistemico soddisfacente senza l'ausilio di farmaci vasopressori, un notevole grado d'ipossiemia arteriosa e l'acidosi metabolica sono elementi tali da suggerire l'intervento chirurgico. Vi è da dire che, nonostante l'impiego della circolazione extracorporea, il rischio chirurgico è sempre elevato (intorno al 50%).

Nei casi di c. p. acuto dovuto a un'improvvisa compressione estrinseca dei vasi polmonari, il trattamento consiste nella più immediata decompressione. Ad es., nel pneumotorace ipertensivo si procede alla sottrazione di aria dal cavo pleurico e nell'emotorace alla evacuazione del versamento ematico.

Nei casi di c. p. acuto da improvviso iperafflusso l'intervento chirurgico costituisce l'unico tentativo terapeutico.

V. anche: EMBOLIA; IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE.

CUORE POLMONARE CRONICO

Etiopatogenesi

Come si è detto, per c. p. cronico s'intende un quadro morboso in cui ad una primitiva compromissione polmonare parenchimale e/o vascolare consegua una secondaria compromissione cardiaca. Esso riconosce come elemento patogenetico unitario fondamentale l'ipertensione arteriosa polmonare da aumento delle resistenze vascolari con successivo sovraccarico del c. destro. Pertanto, qualsiasi malattia polmonare cronica che induca uno stato ipertensivo stabile del piccolo circolo condurrà ad un'ipertrofia del ventricolo destro con successiva dilatazione e insufficienza cardiaca destra.

Si tratta di un quadro morboso la cui frequenza, secondo recenti rilievi statistici, risulta in aumento, in stretta relazione con l'aumento delle affezioni croniche broncopolmonari, che ne rappresentano la causa nettamente più frequente (ca. l'80% dei casi). Una notevole percentuale

Digitized by Google

dei ricoveri ospedalieri per affezioni cardiache (dal 16% al 38% secondo le osservazioni) riconosce come causa il c. p. cronico (Vance, 1967).

Le numerose cause funzionali e organiche che portano al quadro del c. p. cronico sfociano tutte in una sindrome complessa in cui i fattori respiratori e circolatori s'intrecciano intimamente tra loro. Sindrome questa a carattere evolutivo, più o meno rapido, che s'identifica nella cosiddetta insufficienza cardiorespiratoria, alla quale partecipano tutti gli organi e in particolar modo quelli più sensibili alla deficienza di O_2 e all'acidosi, quali il sistema nervoso, il rene e il miocardio stesso.

Chi scrive si è fatta la convinzione, dopo numerosi anni di studio sull'argomento, che le modificazioni emodinamiche del piccolo circolo, che si instaurano nel c. p. cronico, riconoscono una *genesi multifattoriale*, qualunque sia la causa primitiva dell'alterazione polmonare, e che è difficile identificare un momento prevalente. Nel quadro morboso che stiamo trattando ci troviamo di fronte a una situazione in cui interferiscono numerosi fattori funzionali e organici, vascolari ed extravascolari polmonari, che cercheremo di sintetizzare nel miglior modo possibile. Ciò è di notevole importanza dal punto di vista non solo teorico ma soprattutto pratico, in quanto la terapia moderna si basa proprio sul riconoscimento dei vari momenti fisiopatologici. In tal modo è possibile instaurare una terapia patogenetica oltre, quando è possibile, una terapia etiologica, ottenendo in numerosi casi notevoli risultati con lunga sopravvivenza dei pazienti in condizioni funzionali cardiorespiratorie soddisfacenti.

Anzitutto, è necessario ricordare come il regime tensivo arterioso del piccolo circolo (che normalmente è compreso tra valori di 20-25 mmHg, per la pressione sistolica, e di 6-12 mmHg per la diastolica [v. CIRCOLATORIO APPARATO, *circolazione polmonare*]) possa essere modificato da tre eventi passivi e da uno attivo. I tre eventi passivi sono rappresentati dalle modificazioni: 1) della superficie e/o della distensibilità del letto vascolare; 2) della pressione venosa polmonare; 3) del flusso circolatorio. L'evento attivo è rappresentato dall'attività motoria dei vasi polmonari. Nel c. p. cronico, se si escludono le modificazioni della pressione venosa polmonare, che solitamente rimane normale, l'ipertensione polmonare può essere ricondotta alle modificazioni del letto vascolare e del flusso circolatorio. Si può dire, anche da nostre esperienze, che nel c. p. cronico solo raramente si riscontrano aumenti di flusso circolatorio, mentre sono sempre presenti una riduzione del letto vascolare e una turba della sua adattabilità con aumento delle resistenze vascolari. Comunque, gli aumenti di flusso circolatorio polmonare, eventualmente rintracciabili, sono di entità tale da non giustificare di per sé l'incremento della pressione arteriosa del piccolo circolo, essendo nota, come è stato accennato a proposito del c. p. acuto, la notevole riserva vascolare del polmone normale, capace di accogliere un flusso circolatorio polmonare 2-3 volte superiore alla norma senza modificazioni del regime tensivo. Quindi l'ipertensione è prevalentemente legata ad una riduzione del letto vascolare polmonare, su base sia organica che funzionale, e l'eventuale aumento di portata può essere solo un fattore di compartecipazione.

La riduzione *anatomica* del letto vascolare polmonare può essere provocata da varie condizioni patologiche, sia vascolari che extravascolari (v. sotto), e il suo ruolo nel determinismo dell'ipertensione del piccolo circolo non presenta aspetti di particolare difficoltà interpretativa.

A proposito dei rapporti tra *ipossia* e pressione arteriosa polmonare è da dire che l'osservazione della frequente coesistenza in clinica di uno stato ipossiemico cronico e di uno stato ipertensivo polmonare ha fatto sostenere, da parte di numerosi AA., sulla base di indagini sperimentali, che lo stato ipossiemico fosse il fattore causale dello stato ipertensivo del piccolo circolo. Malgrado esistano numerose prove che l'ipossia influenza la vasomotilità polmonare, con aumento delle resistenze circolatorie, vi sono elementi che ne riducono l'importanza. Basti ricordare la possibilità che fattori extravascolari polmonari possano originare una vasocostrizione polmonare e che fenomeni passivi meccanici possano superare di gran lunga la risposta vasomotoria polmonare. È da considerare poi che l'ipertensione polmonare da ipossia acuta è stata sempre riscontrata di modesta entità, intorno a + 4, + 8 mmHg (pressione media). Risultato questo riconfermato anche da recentissime esperienze, così come da nostre eseguite nell'uomo, mediante respirazione di miscele ipossiche all'11% o mediante rirespirazione. L'ipertensione polmonare da ipossia è stata da alcuni AA. ascritta a meccanismi di vasocostrizione e quindi ad un aumento delle resistenze vascolari polmonari e da altri ad un aumento della portata circolatoria. Allo stato attuale delle nostre conoscenze si può dire che la risposta del piccolo circolo all'ipossia, quando il pH arterioso è normale, sembra essere di modesta entità e consistere in modica ipertensione polmonare per incremento delle resistenze vascolari con solo un modesto incremento della portata circolatoria. A questo proposito vi è da dire che nel c. p. cronico, in cui vi è compromissione miocardica, la portata cardiaca è solitamente normale o bassa, solo raramente si riscontrano valori elevati e, come risulta anche da nostre esperienze, non vi è una correlazione significativa tra valori di indice cardiaco e valori di saturazione arteriosa in O_2. Ciò contrasta con l'ipotesi che l'ipertensione polmonare sia da ascrivere prevalentemente a un incremento della portata circolatoria, secondaria all'ipossia. Non è ancora ben noto se l'ipossia agisca direttamente sui vasi o indirettamente per via neurogena o tramite le vie chemocettoriali e/o barocettoriali. Nostre esperienze in cani a circolazione crociata hanno messo in evidenza che l'aumento delle resistenze vascolari polmonari si verifica solo allorquando l'ipossia è cerebrale.

I segmenti vascolari pre- e postcapillari sembrano quelli coinvolti nella reazione emodinamica pulmonare all'ipossia e si discute se la vasocostrizione sia precapillare o postcapillare. Verosimilmente, l'azione è prevalente a livello precapillare, poiché la pressione capillare polmonare e la pressione atriale sinistra sono nella maggior parte dei casi normali. Comunque nell'ipossia alveolare ci troviamo di fronte a una situazione complessa in cui possono interferire numerosi fattori quali: *a*) l'azione locale diretta o indiretta neurogena sul polmone o indiretta attraverso i chemocettori carotidei, cardioaortici e arteriolari sistemici; *b*) l'azione diretta o indiretta bronchiolare con modificazioni della pressione endoalveolare (ad es., nell'enfisema ostruttivo, durante la prolungata fase espiratoria, si realizza una pressione intralveolare chiaramente positiva con aumento della pressione vascolare extramurale); *c*) gli eventuali riflessi barocettoriali estrinsecantisi sul circolo polmonare ed evocati dalle modificazioni emodinamiche del circolo sistemico; *d*) l'influenza dei barocettori polmonari, specie nella porzione distale dell'arteria polmonare e nella sua biforcazione, sullo stesso piccolo circolo, e di cui ancora non si conosce bene l'attività riflessa; *e*) altri eventi extravascolari.

Tra i fattori extravascolari ricordiamo come è proprio nel polmone che le variazioni di pressione perivascolare possono incidere più che altrove sulle variazioni di pressione transmurale. Infatti, mentre negli altri organi le variazioni di pressione transmurale sono dovute essenzialmente a variazioni di pressione intravascolare, essendo la pressione tessutale pressoché costante, nel polmone la pressione perivascolare è soggetta a continue variazioni, legate ai movimenti respiratori e al grado di espansione del polmone. Nostre ricerche, che dimostrano il mancato incremento della pressione sanguigna polmonare durante ipossia in cani a respirazione controllata, prospettano l'ipotesi che le modificazioni della dinamica respiratoria, quali sogliono caratterizzare la respirazione a basso tenore di O_2, possano incidere sulla risposta ipertensiva del piccolo circolo. Tra l'altro l'aumento del liquido interstiziale del polmone, così frequentemente presente nelle broncopneumopatie croniche, può partecipare in modo significativo all'incremento delle resistenze vascolari. Anche l'aumento del volume di sangue polmonare, che irrigidisce il parenchima, limita l'escursione respiratoria e riduce il volume aereo, può svolgere un ruolo di notevole importanza nella genesi dei perturbamenti emodinamici del polmone. Inoltre, non è da dimenticare la policitemia secondaria all'ipossiemia cronica che, come è noto, comporta un aumento della viscosità ematica e quindi delle resistenze vascolari.

Digitized by Google

Non sembrerebbe, anche da nostre ricerche, che l'*ipercapnia* da sola sia capace di indurre un incremento del regime tensivo polmonare. Sembrerebbe invece che, solo quando si determina una modificazione della *concentrazione idrogeniomica ematico*, possa verificarsi un'ipertensione arteriosa del piccolo circolo, per aumento delle resistenze vascolari polmonari da vasocostrizione. Inoltre, le modificazioni del pH ematico intensificherebbero l'azione vasocostrittrice dell'ipossia. Ciò suggerisce la possibilità che le variazioni acidosiche del sangue abbiano un ruolo importante nelle modificazioni emodinamiche del piccolo circolo.

Nelle malattie croniche polmonari possono verificarsi *shunts* vascolari intrapolmonari che, provocando un aumento di flusso polmonare in un letto vascolare ristretto, possono partecipare anche essi alla genesi dell'ipertensione del piccolo circolo. Inoltre, è necessario ricordare ancora che l'ipertensione polmonare induce, a lungo andare, un peggioramento dello stato anatomico vascolare per processi di sclerosi e che la vasocostrizione del piccolo circolo ridurrebbe la formazione o inattiverebbe la sostanza alveolare tensioattiva (*surfactant*) con conseguente aumento della tensione superficiale e sviluppo di atelettasie non ostruttive o da deflazione alveolare.

Numerosi fattori funzionali si aggiungono, come risulta da quanto si è detto, alle alterazioni anatomiche del letto vascolare polmonare, concorrendo ora più ora meno nel ridurlo. Si comprende quindi come lo studio della vasomotilità polmonare presenti notevoli difficoltà e la mancanza di sicure, definitive conoscenze sulla emodinamica del piccolo circolo trovi ragione proprio nelle modificazioni passive che possono essere indotte sul circolo polmonare dall'attività respiratoria e cardiaca stessa, nonché dalla motilità bronchiale, dal circolo periferico e da altri fattori polmonari extravascolari.

Ciò premesso, possiamo considerare dapprima le malattie che possono essere responsabili del c. p. cronico per prevalente *riduzione anatomico del letto vascolare polmonare*. Tra queste di gran lunga la più frequente è l'*enfisema ostruttivo diffuso cronico* sia nella forma centrolobulare sia soprattutto in quella panlobulare. Nell'enfisema polmonare, la riduzione del letto vascolare e quindi l'aumento delle resistenze circolatorie sono causati: *a*) dalla distruzione dei setti alveolari con conseguente riduzione del letto arteriolocapillare; *b*) dalla deformazione e compressione dei vasi causale dalle bolle di enfisema; *c*) dalla fibrosi delle arteriole polmonari. È chiaro che numerose altre malattie che compromettono gravemente il parenchima polmonare possono indurre una alterazione anatomofunzionale pressochè sovrapponibile (ad es. la tbc cronica, la bronchite cronica, le pneumoconiosi, etc.).

È da ricordare che, a seconda della prevalente localizzazione delle alterazioni anatomopatologiche, possono distinguersi: 1) malattie a prevalente compromissione vasale intraluminale; 2) malattie a prevalente localizzazione vasale extraluminale. Ad es., tra le prime ricordiamo le *embolie polmonari ricorrenti*, i *processi trombotici dell'arteria polmonare*, l'*ipertensione polmonare primitiva*, la *schistosomiasi con endoarterite ostruttiva*, etc. Tra quelle extraluminali ricordiamo, tra le numerose affezioni, la *berilliosi*, l'*asbestosi*, la *silicosi*, la *sarcoidosi*, la *fibrosi da irradiazione*, la *sclerodermio*, la *tbc miliare*, la *carcinomatosi* e le *fibrosi interstiziali diffuse*. Queste ultime malattie inducono in realtà un'alterazione della membrana alveolocapillare con ispessimento flogistico granulomatoso e fibrotico di essa, per cui in queste forme, accanto alla riduzione anatomica del letto vascolare dovuta alla compromissione dei vasi polmonari, prevale l'ostacolo alla diffusione gassosa, realizzandosi il quadro del cosiddetto « blocco alveolocapillare », con l'intervento di fattori di ordine funzionale, quali l'ipossiemia (v. sopra), nel determinismo della ipertensione del piccolo circolo.

Riguardo alle condizioni morbose responsabili del c. p. cronico per prevalente *compromissione degli scambi gassosi*, si può dire che dal punto di vista patogenetico si possono distinguere due tipi di insufficienza respiratoria: *a*) da alterazioni della membrana alveolocapillare; *b*) da ipoventilazione alveolare con alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione. Nel primo tipo si hanno, in modo tipico, ipossiemia arteriosa a riposo, che aumenta durante sforzo; iperventilazione a riposo e durante sforzo muscolare; riduzione della capacità vitale e della capacità polmonare totale; normale o poco ridotta ventilazione polmonare massima; P_{CO_2} alveolare e arterioso normale o addirittura diminuito (la CO_2 è ca. 20 volte più diffusibile dell'O_2). È chiaro che nel caso che si verificasse una severa alterazione di membrana, tale da ostacolare la diffusione della CO_2, ne conseguirebbe un così alto grado d'impedimento alla diffusione dell'O_2 per cui la vita diverrebbe impossibile. Nel secondo tipo si ha, inizialmente, ipossiemia durante sforzo muscolare e poi anche a riposo, ed eventualmente ipercapnia. Ciò è la conseguenza dell'alterazione della distribuzione intrapolmonare dei gas con modificazioni del rapporto ventilazione/perfusione, e questa è la situazione che, ad es., si verifica negli stati enfisematosi.

Ma non è da credere che questo schematismo, importante ai fini didattici, corrisponda alla realtà clinica in quanto spesso i quadri anatomofunzionali coesistono e si embricano tra loro. Vi sono però quadri morbosi in cui la componente ipoventilazione alveolare è primaria e prevalente. Ricordiamo, ad es., tutte quelle malattie quali la *miastenio*, la *sclerosi laterale amiotrofico*, la *poliomielite*, etc., che possono, attraverso difetti della funzione muscolare preposta alla respirazione, indurre ipossiemia e ipercapnia. Anche la *cifoscoliosi grave*, che induce una riduzione della superficie respiratoria e alterazioni della dinamica respiratoria, può sfociare in un quadro di c. p. cronico. Sta di fatto comunque che anche in questi casi la genesi dell'ipertensione del piccolo circolo non è verosimilmente legata al solo fattore ipossiemia, ma che sono da prendere in considerazione altri momenti patogenetici sia anatomici sia funzionali, e in prima linea i ricorrenti processi flogistici polmonari.

Nel gruppo del c. p. da prevalente ipoventilazione alveolare dobbiamo ricordare la sindrome cardiopolmonare che si verifica nei soggetti obesi (*sindrome di Pickwick*). Vero è che i meccanismi patogenetici di questa sindrome non sono ancora ben chiari. Certo le turbe della dinamica ventilatoria debbono avere un ruolo di notevole importanza. Anche l'infiltrazione grassa dei muscoli respiratori potrebbe incidere notevolmente nella patogenesi della sindrome così come l'iporeattività primaria dei centri respiratori. A questo proposito ricordiamo anche tutte quelle malattie del S.N.C. che, deprimendo la reattività dei centri respiratori, possono indurre, attraverso il meccanismo dell'ipoventilazione alveolare, una sindrome che richiama quella del c. p. cronico. Tra l'altro questi quadri morbosi possono regredire parzialmente o totalmente, così come si verifica nella sindrome di Pickwick con la rimozione dell'adiposità.

Anche nell'ipertensione polmonare che s'instaura nei soggetti che vivono in alta montagna, il momento patogenetico, a nostro avviso, non è esclusivamente l'ipossia, in quanto nella vita a grandi altezze vi sono numerosi altri fattori, oltre l'ipossia cronica, che possono influenzare il circolo polmonare. Da ricordare anche che, se ancora non si sono stabilite alterazioni anatomiche irreversibili del circolo polmonare, con il ritorno a livello del mare vi può essere un ritorno alla norma dell'emodinamica del piccolo circolo.

Digitized by Google

Quadro clinico e diagnosi

Per quanto riguarda la clinica si può dire in breve che ai segni della malattia polmonare si associano i segni legati alla compromissione emodinamica del piccolo circolo.

Diciamo anzitutto che clinicamente può essere difficile porre diagnosi di cardiopatia polmonare prima che sia comparsa una chiara compromissione miocardica con segni d'insufficienza di circolo. Infatti, ad es., nell'enfisema prevarranno i segni di quest'ultimo, che maschereranno la compromissione del ventricolo destro. Il malato può presentare tosse accompagnata, nei periodi di riacutizzazione, da espettorato mucoso o mucopurulento. Quasi sempre è presente dispnea, in un primo tempo da sforzo, e che, in seguito, si manifesterà anche a riposo. La cianosi può comparire, specie all'inizio, solo durante sforzo muscolare. È chiaro che la cianosi sarà più evidente nei casi in cui è presente policitemia. Di notevole importanza è anche la presenza di aritmie respiratorie di diverso tipo, fino alla respirazione periodica di Cheyne-Stokes.

Si discute ancora sulla genesi di tali aritmie. Il prolungato tempo di circolo polmoni-centri respiratori, l'ipossia, l'ipercapnia, le modificazioni del pH nonché l'incremento della pressione del liquido cefalorachidiano sono tutti fattori che possono intervenire nella genesi del fenomeno. Di particolare rilievo l'osservazione di oscillazioni dell'O_2 e del CO_2 arteriosi in coincidenza con le oscillazioni respiratorie. Di frequente osservazione la tachipnea con riduzione del volume corrente e con aumento dello spazio morto che peggiora la situazione funzionale respiratoria. La tachipnea forse dipende dalla ridotta *compliance* polmonare: una respirazione frequente e rapida è più economica in termini di puro lavoro respiratorio. A volte, sono presenti dita « a bacchetta di tamburo » con unghie a vetrino di orologio specie se coesistono bronchiettasie. Negli stati avanzati i pazienti possono divenire sonnolenti e così pure nei casi in cui è presente respiro periodico, e specie nelle fasi di ipoventilazione. L'ultimo stadio è quello del coma carbo-narcotico.

Il comune esame clinico del c. risulta spesso inficiato dall'esistenza di enfisema polmonare per cui, ad es., non si riesce a localizzare l'itto della punta, a delimitare l'aia cardiaca, e all'ascoltazione i toni appaiono lontani e non bene identificabili. Spesso si rileva una pulsazione sistolica a livello dell'epigastrio per l'ipertrofia del ventricolo destro e a volte lo sterno si solleva ad ogni impulso sistolico. La dilatazione della polmonare può provocare un sollevamento sistolico a livello del 2° e 3° spazio intercostale sinistro sulla parasternale. Quando è possibile, l'ipertensione del piccolo circolo è rilevabile da un II tono accentuato e/o sdoppiato sul focolaio di ascoltazione della polmonare, ove, alcune volte, si rileva un *click* di apertura. È descritto anche un galoppo protodiastolico che si accentua durante l'inspirazione e che si ascolta a livello dello sterno e all'epigastrio. È evidente che quando compare insufficienza di circolo si osserveranno tutti quei segni legati all'insufficienza del c. destro quali l'aumento della pressione venosa, l'epatomegalia congestizia, etc.

Da sottolineare che la pressione venosa presenta spesso ampie oscillazioni a causa delle notevoli variazioni di pressione intrapleurica, connesse allo sforzo respiratorio. L'aumento delle oscillazioni della pressione intrapleurica induce, tra l'altro, la comparsa di polso paradosso e, specie nei casi in cui esiste broncostenosi, ampi rientramenti inspiratori delle parti molli non sostenute dalla gabbia toracica. Da ricordare anche la possibilità di manifestazioni stenocardiche più o meno tipiche (angina ipercianotica di Posselt) e che, a volte, accessi di tosse violenta possono indurre episodi sincopali.

È chiaro che se non s'interviene in modo adeguato vi sarà un progressivo peggioramento sia dell'insufficienza respiratoria, con accentuazione dell'ipossiemia e comparsa di ipercapnia, sia dell'insufficienza di circolo.

Per quanto riguarda l'indagine radiologica, questa, oltre ad essere utile a stabilire il tipo e l'entità delle alterazioni polmonari, mette in evidenza l'eventuale dilatazione dell'arteria polmonare, del ventricolo e dell'atrio destri. È da tener presente che a volte l'ombra cardiaca appare di volume normale e solo un confronto con radiogrammi precedenti può evidenziare l'esistenza di un ingrandimento cardiaco.

Per quanto riguarda il quadro elettrocardiografico è anzitutto necessario premettere che l'ECG può non mostrare alterazioni e che alcuni quadri elettrocardiografici sono la conseguenza solo dell'abnorme posizione del c. per l'enfisema e la deformazione del torace. Si può dire che l'immagine elettrocardiografica di più frequente riscontro è rappresentata da una deviazione a destra di ÂP e da ÂQRS sul piano frontale fino a + 70° e oltre. Meno frequente, nelle derivazioni periferiche, la presenza di un'onda P polmonare e solo più raramente di una P di tipo mitralico. In numerosi casi può comparire una P difasica in V_1, V_2 e oltre. Nella nostra casistica non è stato mai possibile notare un voltaggio dell'onda P superiore ai 2 mm in V_1.

In numerosi casi compaiono alterazioni della morfologia del QRS con aspetto del tipo rS nelle precordiali, con onda S di 2 mm, e più da V_3 a V_6. Spesso si può anche notare un rapporto R/S alterato in V_5 e V_6 (rapporto R/S eguale ad 1 in V_5 e eguale a 2 in V_6). La presenza o l'assenza di questo aspetto elettrocardiografico è in rapporto con l'orientamento dell'asse frontale del QRS e della P. Più raramente si riscontrano segni elet-

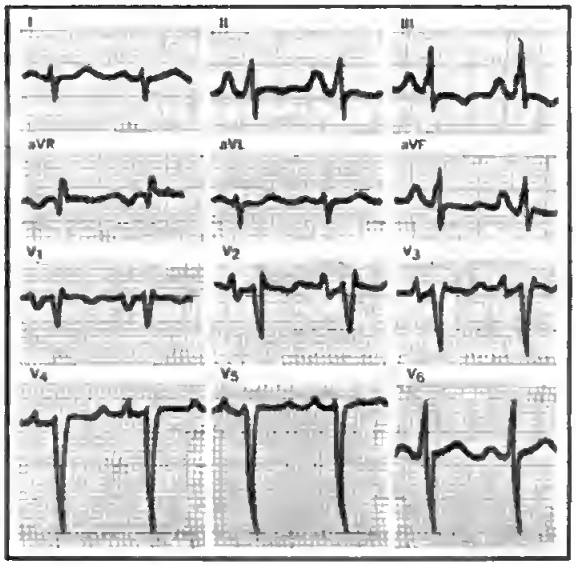


Fig. 151. Quadro elettrocardiografico in un soggetto affetto da c. polmonare cronico con enfisema. Rotazione oraria sull'asse longitudinale con punta indietro (aspetto rS in tutte le derivazioni precordiali). Segni di sovraccarico atriale destro (« P polmonari ») e di sovraccarico ventricolare destro (forte deviazione assiale destra con T negativa nelle precordiali destre).

Digitized by Google

trocardiografici di blocco di branca destra o di prevalenza ventricolare destra, quando, per quest'ultima, vengono presi in considerazione i criteri di Sokolow e Lyon. Da sottolineare che le alterazioni primarie del tratto ST e della onda T sono presenti raramente. Si possono osservare, seppure non frequentemente, aritmie di vario tipo, specie l'extrasistolia ventricolare e la fibrillazione atriale. È da sottolineare che le nostre osservazioni non hanno potuto mettere in evidenza un rapporto tra entità di desaturazione arteriosa in ossigeno e tipo di alterazioni elettrocardiografiche.

Di grande importanza, non solo ai fini diagnostico-funzionali ma anche a quelli terapeutici, sono le prove di funzionalità respiratoria che si basano principalmente: *a*) sul riconoscimento dei volumi statici e dinamici polmonari; *b*) sul comportamento della distribuzione intrapolmonare dei gas, della diffusione gassosa polmonare, della *compliance* polmonare; *c*) in particolare, sulla determinazione dei valori gasanalitici. Nella pratica corrente per riconoscere il quadro clinicofunzionale, e in tal modo instaurare una terapia mirata, è sufficiente, oltre un accurato esame clinico del malato, la determinazione della volumetria polmonare, unitamente a quella del Po_2 arterioso, del Pco_2 alveolare e arterioso, del pH e dei bicarbonati. La terapia dell'insufficienza respiratoria deve mirare essenzialmente a rimuovere quelle condizioni anatomofunzionali reversibili che partecipano in modo determinante all'instaurarsi dell'insufficienza respiratoria. Ed è proprio nell'accurata analisi dei fattori reversibili, che agiscono nella patogenesi della sindrome, che sta l'indirizzo terapeutico da seguire.

Terapia

La contemporanea presenza di un'affezione polmonare e di una cardiaca e la molteplicità dei fattori etiopatogenetici comportano l'adozione di una condotta terapeutica articolata in diversi indirizzi che si propongono di rimuovere o correggere sia i momenti causali sia le principali manifestazioni cliniche della malattia. La terapia dell'affezione di base e dell'insufficienza respiratoria appare come il cardine di tutte le altre terapie. Infatti, l'efficacia dei farmaci cardioattivi, come pure il successo dei vari presidi terapeutici nel loro insieme, appaiono condizionati dalle possibilità di migliorare la malattia polmonare attraverso la rimozione dei fattori reversibili.

La terapia dell'affezione polmonare deve tener conto ovviamente del tipo etiologico.

Nella maggioranza dei casi appaiono comunque di grande importanza la *profilassi e la terapia delle infezioni* con idonei trattamenti sulfamidici e antibiotici che, a seconda del caso, andranno somministrati tempestivamente all'occorrenza, ovvero in cicli periodici alternando vari tipi di farmaci; vanno eliminati eventuali foci orofaringei; è opportuna la vaccinazione antinfluenzale all'inizio dell'autunno.

Nel caso di microtromboembolie polmonari è indicato un *trattamento anticoagulante* con le usuali modalità, sia allo scopo di limitare i danni a livello polmonare, sia per prevenire ulteriori fenomeni trombotici. Anche nell'ipertensione polmonare primitiva gli anticoagulanti possono trovare indicazione per la frequente associazione di microtrombosi polmonari diffuse.

Nelle fibrosi polmonari diffuse, nella sarcoidosi, nelle rare forme di arteriti polmonari collagenopatiche, trova indicazione la *terapia cortisonica*, spesso efficace anche per rimuovere stati di broncospasmo, per ridurre le secrezioni bronchiali e l'edema della mucosa.

Accanto alla terapia etiologica polmonare sta la *terapia dell'insufficienza respiratoria*. Essa comprende un insieme di misure atte a correggere gli effetti dell'inadeguatezza degli scambi gassosi polmonari, indipendentemente dalla loro etiologia, e a combattere quei fattori che hanno valore aggravante o scatenante. Ci si avvale a tal fine, a seconda delle esigenze, dei sedativi della tosse (da usare con prudenza), degli enzimi triptici o di sostanze tensioattive ad azione fluidificante sulle secrezioni bronchiali, dei farmaci broncodilatatori (neutrofillina, etafillina, teofillina), delle comuni misure per il mantenimento o correzione dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico, etc. Da ricordare ancora i farmaci capaci di combattere l'acidosi, tra i quali ricordiamo il Tham, la cui utilizzazione deve essere quanto mai accorta. Infatti, quando la ventilazione non è assistita, il Tham può indurre ipoventilazione alveolare per azione diretta o indiretta sui centri respiratori.

L'*ossigenoterapia* rappresenta un punto fondamentale della terapia dell'insufficienza respiratoria. Deve essere praticata in modo rigidamente fisiologico, mediante controllo del Po_2 e del Pco_2 arteriosi e se possibile della ventilazione alveolare.

Dopo aver determinato la quota minima di flusso di O_2 sufficiente ad ottenere una saturazione ossiemoglobinica arteriosa intorno al 92% o più, se non si verifica ipoventilazione alveolare con ritenzione di CO_2, l'ossigenoterapia verrà effettuata, all'inizio, in modo continuo e successivamente, con il miglioramento del paziente, a cicli discontinui. Non sempre si fa ricorso all'uso di O_2 al 100% ma, specie per somministrazioni prolungate, vengono impiegate miscele di O_2 al 30-40%. All'opposto, quando è presente ipercapnia a riposo o compare ritenzione di CO_2 durante ossigenoterapia, a questa dovrà essere associata una ventilazione polmonare meccanicamente assistita, oltre alla somministrazione di analettici respiratori. Per quanto riguarda questi ultimi, dobbiamo ricordare come si debbano utilizzare quei farmaci che siano in grado di indurre contemporaneamente, oltre un incremento della ventilazione alveolare, un incremento del flusso circolatorio polmonare, in modo da ottenere un reale incremento della superficie respiratoria.

Adottando tali direttive terapeutiche si ottengono, nella stragrande maggioranza dei casi, notevoli miglioramenti, la cui entità sarà in rapporto al grado di reversibilità delle alterazioni anatomofunzionali. Ma l'impegno terapeutico non finisce qui. Infatti è necessario, oltre che proseguire una diligente terapia di mantenimento, tentare anche di migliorare le prestazioni funzionali cardiorespiratorie attraverso procedimenti rieducativi, tra i quali in prima linea la fisiochinesiterapia. Questa si articola su quattro punti fondamentali: 1) il drenaggio posturale; 2) il rilasciamento muscolare; 3) il controllo dell'inspirazione; 4) il controllo dell'espirazione. Oltre ciò, di fondamentale importanza sono i processi di riabilitazione, attuati mediante un'attività muscolare controllata. Infatti, l'esercizio fisico induce un aumento dell'efficienza funzionale degli apparati cardiovascolare e respiratorio, il che permette di realizzare *performances* con minore impiego dei due apparati deputati per eccellenza all'assunzione e al trasporto di O_2. Attuando procedimenti riabilitativi mediante esercizio fisico, il più vicino possibile a quello in cui s'inizia la cattiva tolleranza cardiorespiratoria, è possibile ottenere risultati soddisfacenti ricalcanti le modificazioni cardiorespiratorie che si ottengono in soggetti normali dopo allenamento fisico. I migliori risultati si osservano nelle forme bronco-ostruttive rispetto a quelle pneumofibrotiche, verosimilmente a causa della maggiore componente anatomica irreversibile presente in queste ultime. Anche se il meccanismo con cui l'esercizio fisico

Digitized by Google

induce il miglioramento delle prestazioni funzionali cardiorespiratorie non è ancora completamente chiarito, è possibile dire che nel c. p. cronico il miglioramento delle condizioni clinicofunzionali può essere ricollegato, per lo meno in parte, al miglioramento della dinamica respiratoria e circolatoria; in particolare, alla maggiore ampiezza degli atti respiratori con diminuzione della frequenza e aumento del volume corrente. Viene così corretto l'atteggiamento di questi soggetti, che compiono una respirazione superficiale ad alta frequenza. Si ottiene in tal modo la riduzione dello spazio morto funzionale e della disomogeneità alveolare legati all'ipoventilazione, con incremento del Po_2 e della saturazione arteriosa ossiemoglobinica e riduzione del Pco_2 arterioso. Ed anche, oltre le ben note modificazioni dell'apparato cardiovascolare indotte dall'esercizio fisico (diminuzione della frequenza cardiaca, aumento della gittata sistolica, maggiore possibilità di incrementare la portata cardiaca durante sforzo muscolare) non bisogna dimenticare come la respirazione più profonda indotta dall'esercizio fisico provochi, a causa dell'aumento della pressione negativa endotoracica ed endoalveolare, una modificazione del regime emodinamico del piccolo circolo con ampliamento del letto vascolare polmonare.

Nel *c. polmonare in fase di scompensa*, sia le norme terapeutiche generali di natura igienica, dietetica etc. sia le terapie specifiche non si discostano sostanzialmente da quelle impiegate per le forme di insufficienza cardiaca destra di diversa etiologia. Valgono però alcuni accorgimenti particolari.

Va sottolineato il fatto che nei pazienti con c. polmonare cronico in fase di scompenso l'efficacia sia dei digitalici sia dei diuretici abitualmente risulta sensibilmente ridotta, se prima non siano state rimosse, almeno parzialmente, le condizioni fisiopatologiche che stanno alla base del c. polmonare cronico, in particolare l'ipossia e l'eventuale acidosi. In queste condizioni è facile il rischio di disturbi da iperdosaggio.

All'inizio della terapia, inoltre, i digitalici possono indurre un aggravamento dell'ipertensione polmonare.

Particolare cautela deve essere anche adottata nell'uso dei diuretici. Questi non devono aggravare un eventuale stato di acidosi respiratoria né un'eventuale ipopotassiemia: in tali casi trovano rispettivamente indicazione l'acetazolamide (Diamox®) e un antialdosteronico (Aldactone®). Tenere presente che una massiccia azione diuretica provoca, inoltre, *inspissatio sanguinis* e aggravamento dell'iperglobulia. A tal proposito si può ricorrere al *salasso* per rimuovere uno stato di iperglobulia con aumentata viscosità ematica: trova indicazione quando l'ematocrito supera il valore di 60-70%. È consigliato dalla maggioranza degli AA. nella misura di 250-300 ml di sangue ogni 2-4 giorni fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Anche i sedativi e gli ipnotici vanno usati con accortezza per la depressione che esercitano sul centro respiratorio.

Bibliografia

Bergofsky E. H., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1967, **10**, 245.
Bristow I. D., Morris I. F., Kloster F. F., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1967, **10**, 42.
Broustet P., Bricaud H., Cabanieu G., *Le coeur pulmonaire*, 1964, Baillière, Paris.
Dagianti A., in *Atti II Conv. Ass. Ital. Med. Assicurazione Vita*, Torino, 8-9 ott. 1971.
Dagianti A., Angrisani P. *et al.*, in *XXII Congr. Soc. Ital. Cardiol., Sanremo, giugno 1961*, p. 204.
Dagianti A., Chiavaro A. *et al.*, in *XXIII Congr. Soc. Ital. Cardiol., Venezia, giugno 1962*, p. 94.
Dagianti A., Chiavaro A., Visalli M., *Acta Cardiol.*, 1962, **17**, 283.
Dagianti A., Giordano *et al.*, *Clin. Ter.*, 1965.
Dagianti A., Giordano G. *et al.*, *Minerva Med.*, 1968, **59**, 5914.
Dagianti A., Lioy F. *et al.*, *Acto III Europaei De Cordis Scientiis Conventus, Roma* 1960, p. 461.
Dagianti A., Pennetti V. *et al.*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1956, **32**, 1067.
Dagianti A., Polosa C. *et al.*, in *XIX Congr. Soc. Ital. Cardiol., Palermo, maggio* 1957, p. 59.
Dagianti A., Sirano A. *et al.*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1956, **32**, 1069.
Dagianti A., Verde A. M. *et al.*, *Minerva Med.*, 1968, **59**, 5879.
Dalen J. E., Haynes F. W. *et al.*, *Amer. J. Cardiol.*, 1967, **20**, 3.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Gorham I. W., *Arch. Intern. Med.*, 1961, **108**, 418.
Harvey R. M., Ferrer M. I., *A Clinical Consideration of Cor Pulmonale*, in Blumgart H. L. ed., *Symposium in Congestive Heart Failure*, Monograph I, 1966, Amer. Heart Ass., New York.
Hyman A. L., Myers W. D., Meyer A., *Amer. Heart J.*, 1964, **67**, 313.
McGinn S., White P. D., *J.A.M.A.*, 1935, **114**, 1473.
Sasahara A. A., Stein M., *Pulmonary Embolic Disease*, 1967, Grune & Stratton, New York, p. 312.
Serafini U., *Nuovi orientamenti di medicina interna*, 1972, UTET, Torino, p. 645.
Soloff L. A., Rodman T., *Amer. Heart J.*, 1967, **74**, 829.
Vance J. W., *Progr. Pat. Cardiovasc.*, 1967, **10**, 313.
Woff L., *Heart Bull.*, 1959, **8**, 111.

ARMANDO DAGIANTI E LUCIANO ARATA

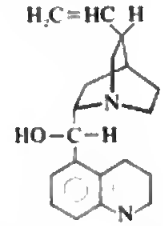
CUPREINA

Sin.: idrossicinconina. - F. *cuprèine*. - I. *cupreine*. - T. *Kuprein*. - S. *cupreina*.

Alcaloide contenuto nella corteccia della *China cuprea* (*Remijia peduncolata* Flueck).

Puro, si presenta sotto forma di cristalli prismatici, incolori, p. f. (anidro) + 198 °C. Insolubile in acqua, poco solubile in etere, in cloroformio, in benzolo, solubile in alcol; ha potere rotatorio levogiro: $[\alpha]_D^{16} = -175,5$.

Ha la seguente formula di struttura:



dalla quale si vede che, come la chinina (v.), è un derivato chinolinico (v. CHINOLINA E DERIVATI) e che da essa differisce per la sostituzione di un gruppo ossidrilico —OH al gruppo metossilico —OCH_3.

Per quanto dotata di proprietà antimalariche analoghe a quelle della chinina, rispetto alla quale è meno attiva ma anche meno tossica (la minor tossicità è dovuta alla sostituzione del gruppo metilico), la cupreina non trova impiego come tale in terapia.

Sono stati invece studiati molti derivati della c. e in particolare l'idrocupreina, che risulta dalla riduzione di un gruppo vinilico della c. La sostituzione di gruppi alchilici al posto dell'OH, nell'anello chinolinico dell'idrossicupreina, dà origine a sua volta a una serie di composti di cui sono state a lungo studiate le proprietà antibatteriche, nella finalità di trovare un derivato clinicamente efficace, particolarmente nelle polmoniti pneumococciche. La tossicità elevata dei composti sconsigliano completamente l'uso terapeutico dell'idrocupreina. Il più noto è l'etilidrocupreina (optochina), che ha una tossicità elettiva per il nervo ottico. È stata impiegata topicamente nelle infezioni oculari da pneumococco e nella stomatite pneumococcica dei bambini.

ALBERTO LOIZZO

Digitized by Google

CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI

[assunto modernamente dal nome *wurari* dato alla sostanza in un linguaggio dei Caraibi]. - *Sin.*: curare; urari; uvari; wurali; woorara. - F. *curare*. - I. *curare*. - T. *Curare*; *Kurare*; *Pfeilgift*; *Ticunas Gift*. - S. *curare*; *curari*.

SOMMARIO GENERALE

PREMESSE ETNOLOGICO-STORICHE	col. 1919
CHIMICA	col. 1924
FARMACOLOGIA	col. 1933
IMPIEGHI CLINICI	col. 1946

PREMESSE ETNOLOGICO-STORICHE

SOMMARIO

Definizione e proprietà biologiche (col. 1919). - **Il curaro indio** (col. 1922).

Definizione e proprietà biologiche

Il curaro [c.] è un veleno di origine vegetale preparato da alcune tribù di Indi che vivono nelle regioni boscose e collinose ai margini del Rio delle Amazzoni e dell'Orinoco. Ha un aspetto e una consistenza di pece e un sapore amarissimo. Per le sue particolari proprietà biologiche è usato dagli Indi per la caccia. L'animale colpito dalla freccia avvelenata col c. (fig. 1) presenta una paralisi progressiva dei muscoli volontari. I primi muscoli ad essere interessati sono quelli del collo, poi quelli degli arti; il muscolo diaframmatico resiste più a lungo. Le carni dell'animale ucciso col c. possono essere mangiate senza danno, perché il veleno non viene assorbito che in minima parte per via digestiva; le piccole quantità che possono entrare in circolo vengono rapidamente eliminate con le urine e non arrivano a provocare disturbi.

In Europa è conosciuto ormai da secoli. Le prime notizie sul c. sembra risalgano al 1516, quando Pietro Martire d'Anghera ne fece menzione in lettere dirette a Giovanni de' Medici. Il c. ha attirato l'attenzione e lo studio di ricercatori, etnologi, fisiologi, chimici, farmacologi, etc. In passato più volte furono tentate applicazioni mediche del c., soprattutto in quelle malattie in cui era necessario combattere gli stati spastici dei muscoli, come il tetano, il parkinsonismo, etc. Mai però si riuscì ad ottenere un'accettazione unanime dei clinici, probabilmente per la difficoltà di avere c. sempre di uguale attività e per la mancanza di sostanze antidotiche sicure. È solamente da quando (1942) Griffith e Johnson hanno proposto il c. quale coadiuvante dell'anestesia, che si sono avute applicazioni sempre crescenti in chirurgia. La funzione del c., che non possiede proprietà anestetiche, è quella di provocare un rilasciamento muscolare, per ottenere il quale sarebbero necessarie dosi elevatissime e a volte pericolose di anestetici generali.

Fino al principio dell'800 i più strani e inverosimili racconti sulle proprietà del c. sono stati diffusi e ripetuti in Europa. Spetta senza alcun dubbio a Felice Fontana il merito di aver rivelato le principali proprietà biologiche del veleno nel suo mirabile trattato sul *veleno americano* del 1781.

La strada aperta dal Fontana fu seguita quasi un secolo dopo dal grande fisiologo francese Claude Bernard, il quale potè «confermare con i fatti», per mezzo delle brillanti esperienze con i preparati neuromuscolari di rana, che il veleno agisce elettivamente sulle sinapsi neuromuscolari.

Già da tempo era conosciuto che il veleno lascia integra la coscienza. Il naturalista Martius scriveva: «vulneratus moritur sui conscius brevi tempore», ma lo stesso Bernard dimostrava ancora, legando una zampa ad una rana e inoculando c. nell'animale, che la paralisi si provoca su tutti i muscoli striati del corpo, meno che nella zona in cui l'allacciatura ha impedito l'afflusso del sangue, e che uno stimolo portato su una zona così paralizzata è sentito dall'animale, il quale risponde con un riflesso che si manifesta nel segmento corporeo che la legatura ha protetto dalla paralisi.

Con Boehm, nella seconda metà del secolo scorso, abbiamo la prima classificazione dei c. Egli, infatti, riconobbe che esistevano c. di origine e di costituzione chimica diverse, sebbene le proprietà biologiche fossero indifferenziabili. Divise così i c. in 3 gruppi principali, a seconda del recipiente in cui venivano conservati e precisamente (fig. 2): *c. in vaso* (vasetto speciale di terracotta), *c. in calabasso* (recipiente rappresentato dal guscio di una speciale zucca), e *c. in tubo* (c. raccolti dentro un tratto di canna). Le osservazioni botaniche avevano, infatti, già mostrato come le piante usate per la preparazione del c. fossero diverse nelle diverse regioni dell'America equatoriale, e le ricerche chimiche hanno messo in luce che anche gli alcaloidi che compongono diversi tipi di c. sono, a volte, totalmente diversi. Questa superficiale classificazione aveva quindi il grande pregio di mostrare come potessero esistere c. diversi da regione a regione. Il *c. in vaso* sarebbe quello dell'alto Rio delle Amazzoni e dell'Orinoco; i *c. in calabasso* e *in tubo* sarebbero invece quelli delle Guiane inglese e francese. L'eccessivo semplicismo e lo schematismo di questa classificazione, che viene ancor oggi accettata da molti ricercatori, e secondo la quale i c. in tubo e in vaso sarebbero meno tossici di quello in calabasso (i primi usati soprattutto per la caccia agli uccelli, l'altro per la caccia grossa e la guerra) non risponde sempre a verità. I c. della nostra collezione, siano in vaso, in tubo o in calabasso, posseggono tutti un elevatissimo, e a un dipresso equivalente, potere paralizzante. Inoltre nella regione dell'alto Rio Negro gli Indi Makù ci hanno più volte offerto c. contenuto nel guscio legnoso di uno speciale frutto, che non potrebbe quindi rientrare nella precedente classificazione (fig. 3, *a sinistra*).

Ma l'opera del Boehm non si limitò alla semplice classificazione dei c. Egli dimostrò che nel c. indio esistono alcaloidi, basi ammoniche terziarie, che non riproducono nell'animale l'avvelenamento curarico tipico, e che chiamò *curine*, e alcaloidi, basi ammoniche quaternarie, dotati di elevatissime proprietà curarizzanti, da lui chiamati *curarine*.

Dopo oltre mezzo secolo dalle interessanti ricerche di Boehm è stato possibile al King di stabilire la formula chimica di un alcaloide, base ammonica quaternaria, considerato il principio attivo del c. in tubo e chiamato *D-tubocurarina*. È stato in questi ultimi anni dimostrato che è possibile estrarre lo stesso alcaloide dalla corteccia di una menispermacea, *Chondodendron tamentosum*, pianta usata da alcune tribù indie per la preparazione del c. Altri alcaloidi, sempre basi di ammonio quaternarie, altamente curarizzanti, sono stati isolati da c. diversi (*calabassina*, *tossiferina*, etc.).

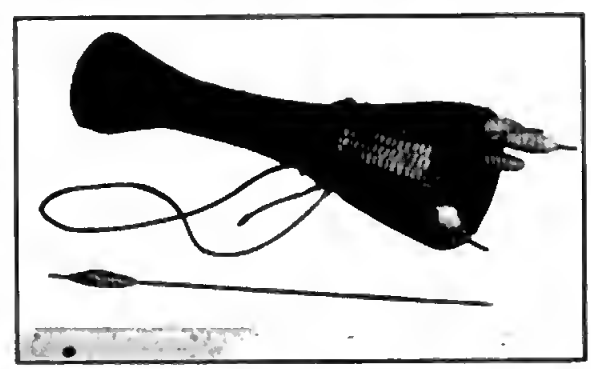


Fig. 1. Piccole frecce per cerbottana avvelenate con c. (*Originale Biocca*).

Digitized by Google

Fig. 2. Recipienti usati dagli Indi per la conservazione del c. *In alto*: c. in vaso; *al centro*: c. in calabasso; *in basso*: c. in tubo. (*Originale Biocca*).

Partendo dal vecchio concetto che l'azione curarizzante è legata alla presenza nella molecola di uno o più atomi di azoto quaternario, si è cercato di ottenere prodotti di sintesi, che potessero sostituire, nelle molteplici e crescenti applicazioni cliniche, il c. indio. Sono state scelte o sintetizzate molecole diverse con uno o più atomi di azoto pentavalente. Tra i prodotti di sintesi più efficaci e interessanti vanno annoverati alcuni derivati della *colina* (Bovet).

Esistono altre sostanze, al di fuori del c., che provocano un'azione paralizzante nei muscoli volontari e che non posseggono molecole con atomo di azoto pentavalente. Vanno ricordati soprattutto gli alcaloidi derivati dalle *eritrine*, leguminose americane. Il loro meccanismo di azione è ancora in gran parte sconosciuto e probabilmente diverso da quello del c.

Il curaro indio

La preparazione del c. da parte degli Indi è stata sempre circondata dal più grande mistero e dalle più strane leggende. Tuttavia alcuni studiosi, durante il secolo scorso e in questo secolo, sono riusciti ad avvicinare alcune tribù e ad assistere alla preparazione del veleno. Meritano sicura fede le descrizioni di von Humboldt (Orinoco), Waterton (Essequibo), R. Schomburgk (Orinoco), de Castelnau (Solimões), Crévaux (Guiana francese); Hoehne (Mato Grosso), Gill (Ecuador). Le piante usate dagli Indi in queste diverse regioni sono state raccolte e identificate. Esse appartengono a generi e a famiglie differenti, a volte Menispermacee (*Chondodendron*), a volte Loganiacee (*Strychnos*), insieme con Rubiacee, Piperacee, etc.

Nonostante la diversità delle piante usate, la maggior parte dei metodi di preparazione del c. è basata su una lentissima ebollizione di cortecce e radici, con aggiunta di tanto in tanto di macerati e infusi vegetali diversi.

Nella regione dell'alto Rio Negro noi siamo riusciti ad assistere alla preparazione del c. degli Indi Makù e ad avere le piante usate dagli Indi, il liquido da essi estratto dalle cortecce e dalle radici, e il c. ormai pronto. Abbiamo così potuto controllare che il succo concentrato di cortecce e radici delle piante attive (*Chondodendron* e *Strychnos*) era assai meno efficace del c. da essi preparato e provocava un lungo avvelenamento degli animali inoculati, con tremori, convulsioni, etc. Trattando questo liquido in maniera da trasformare, per mezzo della iodometilazione, le basi di ammonio terziarie in basi di ammonio quaternarie, si è ottenuto un prodotto con le caratteristiche biologiche del c., mentre, sottoponendo allo stesso trattamento il c. indio, non si è avuta una modificazione sensibile delle proprietà biologiche del prodotto (Biocca e Ippolito). Gli Indi Makù, durante il loro complesso e lungo metodo di preparazione, erano riusciti quindi a trasformare il liquido estratto dalle piante, munito di azione tossica per il sistema nervoso centrale, in una massa vischiosa e nerastra dall'aspetto piceo, dotata di elevatissima azione paralizzante sulla muscolatura volontaria.

Accanto a c. molto attivi, come il c. Makù, sono stati

Fig. 3. *A sinistra*: preparazione del c. Makù: ebollizione (c. di ebollizione). *Al centro*: preparazione del c. Yanoáma (c. di torrefazione e percolazione); prima fase, torrefazione; *a destra*: seconda fase, percolazione. (*Originale Biocca*).

Digitized by Google

studiati anche c. meno elaborati e meno attivi, ottenuti sempre mediante la lenta ebollizione di cortecce e radici (Vellard). Recentemente abbiamo potuto documentare che gli Yanoáma dell'alto Orinoco preparano il loro c. con un metodo particolare, molto più semplice e rapido, che assomiglia grossolanamente al metodo di preparazione del caffè (Biocca, 1966). Esso consiste in una torrefazione seguita da percolazione di frammenti di cortecce e radici di talune piante dei generi *Strychnos*, *Chondodendron*, *Virola*, etc. Questo c. sfugge alla comune classificazione poiché non viene conservato in recipienti ma viene applicato direttamente sulla punta delle frecce. La ragione per cui questi Indi usino un metodo di preparazione così semplice e così diverso da quelli noti va ricercata probabilmente nella grande ricchezza di alcaloidi attivi presenti in alcune *Strychnos*, che abbondano nella regione da essi abitata.

Basandoci non sui recipienti in cui vengono conservati, ma sui metodi con cui vengono preparati, noi abbiamo proposto di suddividere i c. indi in *c. di ebollizione* (fig. 3, *a sinistra*) e *c. di torrefazione e percolazione* (Biocca, Bovet, Galeffi e Marini Bettolo, 1965) (fig. 3, *al centro* e *a destra*). Tutti i c. noti, al di fuori di quello Yanoáma, sono *c. di ebollizione*.

È mirabile osservare come l'ingegno indio sia riuscito a risolvere nella forma più efficiente alcuni fondamentali problemi biologici, quali la preparazione dei veleni per la caccia e per la guerra, in maniera diversa secondo le diverse condizioni ambientali e culturali. È altrettanto sorprendente dover constatare come i bianchi abbiano per secoli rifiutato di riconoscere la profondità dello spirito di osservazione e dell'intelligenza india. Lo storiografo Gumilla scriveva infatti: «che il c. sia l'invenzione della nazione più tosca e barbara dell'Orinoco, chi potrebbe ammetterlo, se non riconoscendo che tutto, dal ritrovamento delle radici fino alla fine della preparazione, è stato dettato dal demonio nel suo odio implacabile contro il genere umano?».

Bibliografia

Bernard C., *Leçons sur les effects des substances toxiques et médicamenteuses*, 1857, Paris.
Biocca E., *Viaggi tra gli Indi*, 1966, Ed. CNR, Roma.
Biocca E., Bovet D. *et al.*, *Rendic. Accad. Naz. Lincei* (*Sci. Fis. Mat. Nat.*), 1965, 1, 34.
Biocca E., Ippolito M., *Rendic. Accad. Naz. Lincei* (*Sci. Fis. Mat. Nat.*), 1947, 3, 162.
Boehm R., *Curare und Curare-Alkaloide*, in Heffter A., Handbuch der experimentelle Pharmakologie, 1920, Springer, Berlin.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettolo G., *Curare and Curare-like Agents*, 1959, Elsevier, Amsterdam.
Crévaux J., *Voyages dans l'Amérique du Sud*, 1883, Hachette, Paris.
De Castelnau F., *Expédition dans les parties centrales de l'Amérique du Sud*, 1851, Paris.
Gill R. C., *White Water and Black Magic*, 1940, Hill, New York.
Griffith H. R., Johnson G. E., *Anesthesiology*, 1942, 3, 418.
Gumilla J., *Historia natural, civil y geográphica de las Naciones situadas en las riveras del Rio Orinoco*, 1791, Barcelona.
Hoehne F., *Plantas e substancias vegetais tóxicas e medicinais*, 1939, Graphicas, Sao Paolo-Rio.
Humboldt A. von, *Personal Narrative of Travels ta the Equinoctial Regions of America during the Years 1799-1804* (trans. by Ross, London), 1852, Bonn, London.
Martius K., *Flora braziliensis*, I-IV, 1840-1906, Vindobonae et Lipsiae.
Martyr D'Anghera P., *De orbe novo decades*, 1516, Ediz. Ant. Nebisiensis.
Schomburgk R., *Ann. Mag. Natural History*, 1846, 7, 411.
Vellard J., *La préparation des curares indiens: légendes et réalités*, in Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettolo G., *Curare and Curare-like Agents*, 1959, Elsevier, Amsterdam.
Waterton C., *Wanderings in South America*, 1879, McMillan, New York.

ETTORE BIOCCA

CHIMICA

SOMMARIO

Evoluzione delle indagini sulla chimica dei curari (col. 1924). - **Struttura chimica dei curari e dei curarosimili** (col. 1924): *Chimica degli alcaloidi dei tubocurari e dei Chondodendron. - Alcaloidi dei curari di calabasso e delle Strychnos. - Curari in vaso. - Curari di sintesi e sostanze curarosimili.*

Evoluzione delle indagini sulla chimica dei curari

Lo studio chimico dei c. ha costituito uno dei problemi più complessi affrontati in questo ultimo mezzo secolo e alla sua difficoltà si deve se la struttura di questi alcaloidi, pur conosciuti fin dal 1850, sia stata chiarita solo in questi ultimi anni.

Si deve pur dire che questo lavoro è stato coronato da pieno successo e che le sostanze curarizzanti naturali e di sintesi sono entrate come coadiuvanti nell'anestesia chirurgica consentendo di compiere notevoli progressi nella tecnica operatoria.

Le difficoltà che incontravano i chimici nello studio dei c. erano rappresentate da un lato dalla scarsa disponibilità di materiale di sicura origine, dall'altro dalla complessità di questo materiale, contenente numerosi alcaloidi difficilmente separabili.

Comunque, lo studio, intrapreso da King (1935) e quindi da Wintersteiner e Dutcher (1943), delle piante del genere *Chondodendron*, usate per preparare *tubocurari*, ha permesso di ottenere non soltanto una fonte sicura e semplice di questi preziosi alcaloidi ma anche di poterne chiarire la struttura chimica.

La struttura della tubocurarina, determinata da King nel 1935, ha indotto Bovet alle sue prime ricerche sui c. di sintesi, nelle quali egli ha preso come modello la molecola dell'alcaloide naturale, e da questa è giunto, per successive semplificazioni, ai c. sintetici oggi largamente usati in terapia, come la succinilcolina e il triiodoetilato di gallamina.

Rimaneva da stabilire la struttura di altri alcaloidi più potenti della tubocurarina, quali la curarina e la toxiferina, che si ritrovano nei c. di calabasso. Gli studi paralleli sui c. di calabasso e quelli sugli alcaloidi delle piante del genere *Strychnos* hanno condotto Wieland e coll., Karrer e Schmidt e coll., Marini-Bettolo e coll. ad isolare numerosi alcaloidi naturali e a determinare in molti casi la costituzione e le reciproche relazioni, cosicché si può dire che oggi anche questo aspetto della chimica degli alcaloidi sia completamente risolto.

Gli studi effettuati all'Istituto superiore di sanità hanno inoltre messo in evidenza, su campioni raccolti da E. Biocca, che nella elaborazione dei tubocurari si ha un potenziamento dell'attività curarizzante, mentre ciò non avviene con i curari di calabasso.

Struttura chimica dei curari e dei curarosimili

Chimica degli alcaloidi dei tubocurari e dei Chondodendron

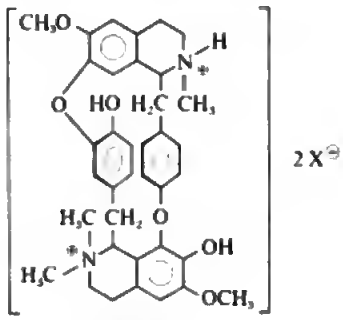
I primi studi sugli alcaloidi dei tubocurari furono effettuati nello scorso secolo da Boehm, che isolò numerosi composti, alcuni dei quali allo stato cristallino.

Il chimico austriaco Späth, nel 1928, poté dimostrare che uno dei campioni cristallizzati di Boehm era l'isomero della D-beeberina isolata da Scholtz da una droga sudamericana, la *Pareira brava*, costituita da radici di varie specie di *Chondodendron* (Menispermacee).

Il chimico inglese King, intraprendendo una serie di

Digitized by Google

interessanti ricerche in questo campo, ammise per la prima volta per la *curina* di Boehm la formula di una *bis*-benzilisochinolina (1933), e isolò quindi dal c. in tubi una base quaternaria, fisiologicamente attiva, la D(+)-tubocurarina, alla quale assegnò una struttura *bis*-benzilisochinolinica contenente due gruppi ammonici quaternari a cui erano legati due gruppi —CH_3 (I). Questa struttura differisce da quella oggi definitivamente stabilita (riportata in tab. I).

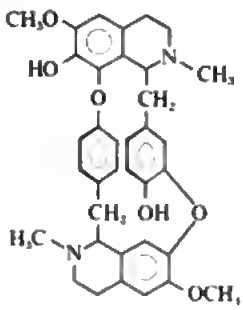


D (+)- tubocurarina

(I)

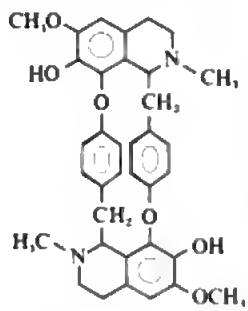
Dalle ricerche e dai risultati di King presero avvio gli studi botanici condotti da Kukoff e Moldenke, che permisero, poi, a Wintersteiner e Dutcher, di isolare la D(+)-tubocurarina da *Chondodendron tamentasum*.

Gli ulteriori studi consentirono di isolare altri alcaloidi che si possono riunire, a seconda della loro costituzione chimica, in due gruppi, derivati entrambi dalla benzilisochinolina e che si differenziano per il modo in cui sono uniti tra loro due sistemi isochinolinici: tali sono il gruppo della curina o L-beeberina (II) e il gruppo dell'isocondodendrina (III).



D- e L- curina

(II)

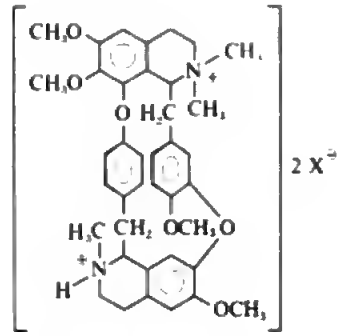


D- isocondodendrina

(III)

Tra questi alcaloidi ha interesse pratico, come agente di blocco neuromuscolare, la sola D(+)-tubocurarina, che è appunto un derivato quaternario, mentre le basi terziarie sono farmacologicamente poco attive; anche la D-condocurarina, in quanto base quaternaria, è dotata d'azione curarosimile.

Le ricerche effettuate negli ultimi anni hanno permesso di preparare da questi alcaloidi dei derivati semisintetici come, ad es., la *o*-dimetil-tubocurarina (IV), dotata di un'attività superiore a quella della tubocurarina stessa, e taluni derivati ottenuti per quaternizzazione della D-isocondodendrina e della D-curina.



dimetil-tubocurarina

(IV)

Alcaloidi dei curari di calabasso e delle Strychnos

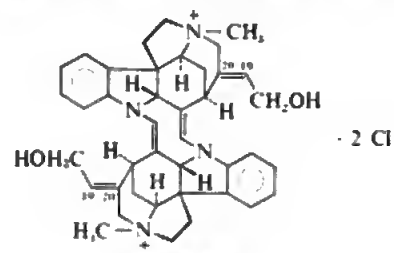
Le difficoltà incontrate nello studio degli alcaloidi dei c. in tubo e delle Menispermacee, si sono trovate, anche in maggior misura, nello studio degli alcaloidi di calabasso, che sono dotati di tossicità molto più elevata dei precedenti.

Wieland, per distinguere gli alcaloidi isolati dai calabassi, ha voluto far precedere il nome dell'alcaloide dalla lettera C maiuscola per indicare appunto la loro origine dai calabassi. Oggi, dopo la dimostrazione che la maggior parte degli alcaloidi dei c. di calabassi è stata trovata anche nelle piante, si va procedendo verso una unificazione della nomenclatura.

Infatti, oltre ai c. di calabasso, che si differenziano nella composizione a seconda dell'origine, sono stati sistematicamente studiati da Karrer e Schmidt, Schlittler, e Marini-Bettolo gli alcaloidi di ca. 30 specie diverse di *Strychnos* che si trovano in Sud America.

Questi studi permettono di stabilire che non vi è differenza sostanziale tra gli alcaloidi isolati dai calabassi e quelli ottenuti dalle piante. Il numero degli alcaloidi isolato nelle *Strychnos* raggiunge la cinquantina rendendo complesso lo studio e le separazioni; le piante più interessanti per la presenza di alcaloidi attivi sono limitate alla *S. taxifera*, la *S. guianensis* e la *S. castelneana*.

Gli alcaloidi che presentano maggiore interesse per la loro elevata attività sono la tossiferina e la curarina. Solo di alcuni alcaloidi, tra i cinquanta isolati, è stata approfondita la struttura. Si tratta di derivati dell'indolo, come hanno messo in evidenza studi chimici e spettroscopici.

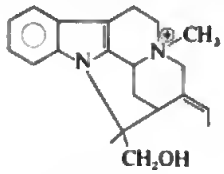


tossiferina

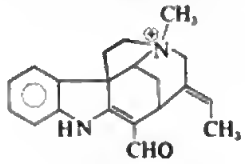
Va osservato che, chimicamente, queste sostanze, seppure appartenenti al gruppo dell'indolo, possono differire nel numero di gruppi ammonici quaternari presenti nella molecola. Se si osservano le attività dei vari alcaloidi si può notare che alcuni, quali quelli del gruppo della curarina e della tossiferina, presentano una notevole attività, mentre gli altri sono scarsamente attivi. Chimi-

Digitized by Google

camente Schmidt e Karrer hanno potuto dimostrare che gli alcaloidi attivi posseggono due gruppi ammonici quaternari e si possono considerare dimeri che hanno una struttura bimolecolare, mentre gli altri sono monomeri monoquaternari, come la mavacurina e la fluorocurarina:



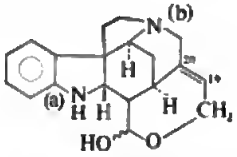
mavacurina



fluorocurarina

Questo è in accordo con quanto era stato trovato nella sperimentazione su prodotti sintetici, e cioè che l'attività curarizzante viene particolarmente potenziata dalla presenza di più di un gruppo ammonico quaternario e da una struttura che consente una distanza ottimale dei gruppi attivi per l'interazione con i recettori.

Schmidt e Karrer hanno realizzato la sintesi parziale della tossiferina a partire da un derivato noto da tempo come l'aldeide di Wieland-Gumlich:



Oggi questa strada è seguita anche su scala industriale per ottenere la tossiferina, impiegando a tale scopo l'aldeide di Wieland-Gumlich, preparata dalla stricnina per ossidazione parziale.

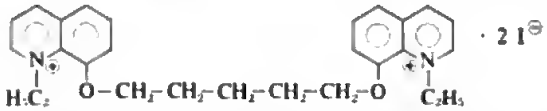
Curari in vasa

I *curari in vasa*, o «*pot curari*», risultano preparati con piante della famiglia delle *Menispermaceae* (*Chondodendron* e *Abuto*) e delle *Loganiaceae* (*Strychnos*). In questo tipo di c. si ritrovano sia alcaloidi del gruppo della tubocurarina che alcaloidi indolici del tipo della tossiferina, curarina, etc.

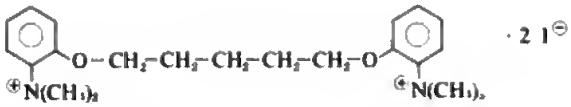
Curari di sintesi e sostanze curarosimili

La formula della tubocurarina (ritenuta fino al 1970 un sale *bis*-quaternario di una *bis*-benzil-isochinolina, dotato di spiccate proprietà curarizzanti, a differenza degli altri alcaloidi delle Menispermacee che, pur avendo lo stesso sistema *bis*-isochinolinico, posseggono questa proprietà solo in misura minima) indusse Bovet (1946) a progettare la sintesi di taluni composti sul modello di questo alcaloide naturale.

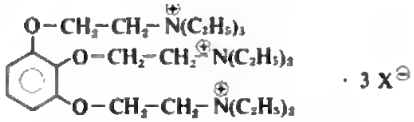
Le sintesi realizzate in un primo tempo da Horclois portarono alla preparazione di derivati *bis*-chinolinici con due gruppi ammonici quaternari quale il 3381 RP o 8,8'-dichinolinossipentano, che risultava attivo a dosi di 0,25 mg/kg:



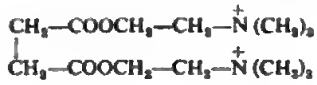
Da questi composti, per successiva semplificazione, si passò alla sintesi di derivati dell'aminofenolo, tra i quali il più attivo risultò essere il (dimetilamino-2,2'-fenossi)-1,5-pentano (3565 RP):



Le successive ricerche portarono agli eteri dei polifenoli (Bovet, Depierre e De Lestrange), tra i quali risultò più attiva la gallamina:

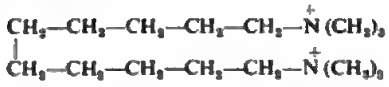


Gli studi successivi, ripresi dall'Istituto superiore di Sanità di Roma, hanno condotto, attraverso i sali quaternari degli esteri di acidi aromatici (ad es. degli acidi ftalici), ai diesteri alifatici di trialchilammonio, che mostrano notevoli proprietà curarosimili a breve durata d'azione, come la succinilcolina già nota come composto chimico, ma di cui era sconosciuta l'attività biologica:



Sulla via tracciata da queste ricerche sono stati sviluppati numerosissimi composti di sintesi ad azione curarica da parte di diversi ricercatori.

Tra questi bisogna ricordare il *decametanio* (Paton e Zaimis; Barlow e Ing) che è il dicloruro di *α-ω-bis*-trimetilammoniodecano:



In questo composto la distanza lineare tra i due gruppi quaternari si compone dello stesso numero di elementi che nella succinilcolina.

In pratica i diversi c. di sintesi elaborati fino ad oggi sono forniti di proprietà rispondenti anche ad alcune esigenze cliniche, come ad es., l'azione più o meno breve o ritardata.

Essi hanno in comune una molecola contenente un aggruppamento di natura più diversa (catene alifatiche, esteri, eteri, tioeteri, composti eterociclici, etc.) e due gruppi ammonici quaternari, distanti tra loro almeno quattro o cinque gruppi CH_2.

Recentemente è stato messo in evidenza che la tubocurarina possiede un solo gruppo ammonico quaternario. Il meccanismo dell'azione curarizzante in questo caso potrebbe essere egualmente spiegato con il carattere fortemente polare dell'azoto terziario e la distanza tra il gruppo ammonico quaternario e l'azoto terziario che consente un'interazione con il recettore.

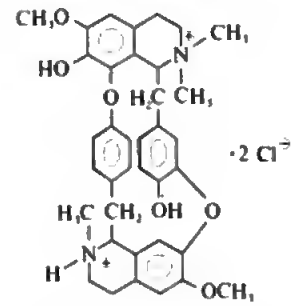
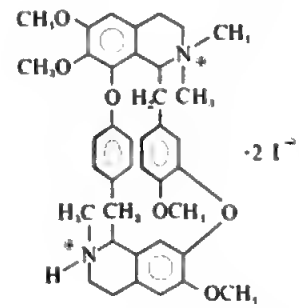
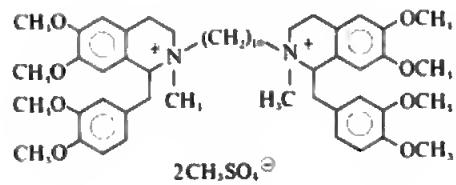
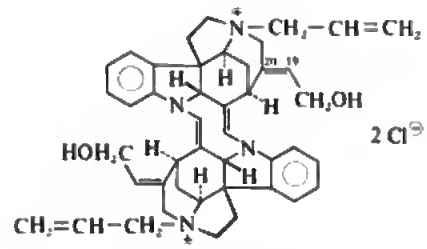
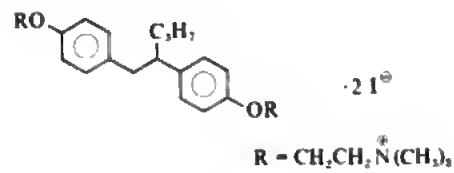
D'altra parte studi recenti su steroidi monoquaternari naturali (come la funtumina) e di sintesi stanno a dimostrare che, come già previsto da Loeweed Harwey fin dal 1952, questi composti possono agire anche legandosi a un solo punto attivo del recettore.

Tuttavia anche in questo caso l'introduzione di un secondo gruppo ammonico quaternario, come nel pancuronio, potenzia notevolmente l'azione curarizzante.

Nella tab. I riportiamo le più importanti sostanze curarizzanti, naturali e di sintesi.

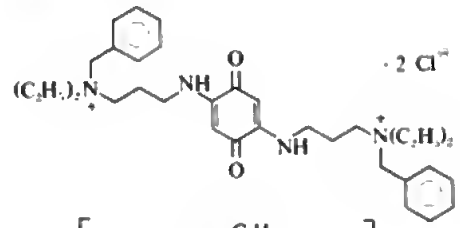
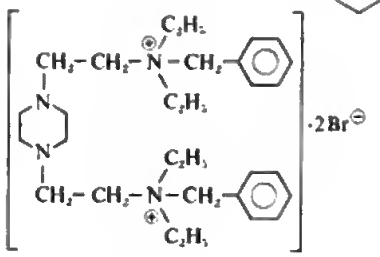
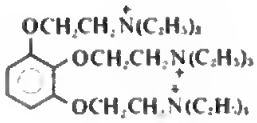
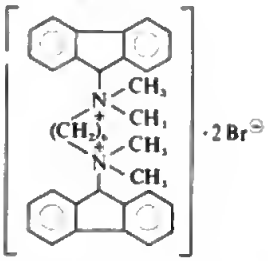
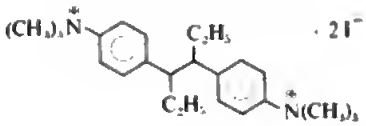
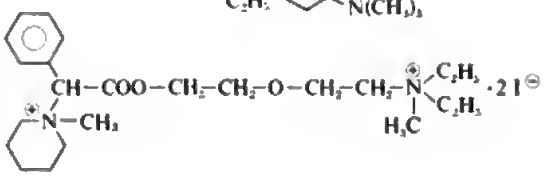
Digitized by Google

TAB. I. CURARI NATURALI E DI SINTESI

Nome chimico	Formula	N.R.
	Alcaloidi e derivati	
D-tubocurarina cloruro		Intocostrin-T, Tubocurarina Farmitalia, Tubarina
D-metil-tubocurarina ioduro		Metubina
laudexium metasolfato: metasolfato di decametilen-laudanossinio		Laudolissina
cloruro di alcuronio		Alloferina
	Derivati aromatici	
anetocuraro ioduro: bis-iodometilato di 1,2-*bis*-(*p*-dimetil-amino-etossi-fenil) 1-isopropiletano		Mediatonal

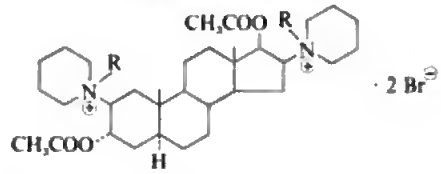
Digitized by Google

TAB. I. CURARI NATURALI E DI SINTESI

Nome chimico	Formula	N.R.
	Derivati aromatici (*seguito*)	
benzochinonio clorobenzilato: diclorobenzilato di 2,5-*bis*-(3-dietil-amino propilamino)-1,4-benzochinone.		Mytolon
bis-(benzildietilamino-etil)-piperazina bromuro		Isocurina
gallamina iodoetilato: triiodoetilato di tri-(*p*-dietil-aminoetossi)-1,2,3-benzene		Flaxedil, Sincurarina
esafluorenio bromuro: dibromuro di esametilen-1,6-*bis*-(9'-fluorenildimetil-ammonio)		Mylaxen
di-iodometilato di meso-3,4-*bis*-*p*-(dimetilamino)-fenilesano		Paramion
piprocurario		Brevicurarina
	Derivati alifatici	
prodeconio bromuro: dibromuro di 3,14-diosso-exadecano-1, 16-*bis*-dimetil-carbopropossimetil-ammonio	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{10}-O-(CH_2)_3-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \cdot 2\,Br^{\ominus}$ $CH_2-COO\,C_3H_7$ $\qquad$ $CH_2-COO\,C_3H_7$	Prestonal
decametonio ioduro: di-ioduro di 1,10-decametilen-*bis*-trimetil-ammonio	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5-\overset{\oplus}{N}-(CH_3)_3 \cdot 2\,I^{\ominus}$	Eulissin, Decontrax, Sincurina

Digitized by Google

TAB. I. CURARI NATURALI E DI SINTESI

Nome chimico	Formula	N.R.
	Derivati alifatici (*seguito*)	
bromuro di esametilen-, 1,6-*bis*-carbamoilcolina	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}—CH_2—CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—NH—(CH_2)_6—NH—O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}—(CH_3)_3 \cdot 2\,Br^{\ominus}$	Imbretil
ossidipentonio cloruro: dicloruro di 5,5'-*bis*-trimetilammonio-dipentil etere	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}—(CH_2)_5—O—(CH_2)_5—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \cdot 2\,Cl^{\ominus}$	Brevatonal
succinilcolina cloruro: diclorometilato del succinato di *bis*-2-(dimetilamino etile)	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}—CH_2—CH_2—O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_2—CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \cdot 2\,Cl^{\ominus}$	Anectine, Lystenon, Quelicine, Scoline
	Derivati alicicli	
Pancuronio: 2β, 16α-diperidino-5α-androstan-3α, 17β-dioldiacetato dimetobromuro		Pavulon

Bibliografia

Arnold W. von, Hesse M. *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1961, **44**, 620.
Battersby A. R., Hodson H. F., *Quart. Rev.*, 1960, **14**, 77.
Bernauer K., Schmid H., Karrer P., *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 1408.
Biocca E., Bovet D. *et al.*, *Accad. Naz. Lincei*, 1965, VIII, 38, 34.
Bovet D., Bovet-Nitti F., *Rendic. Ist. Sup. Sanità*, 1949, **12**, 3.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettolo G. B., *Curare and Curare-like Agents*, 1959, Elsevier, Amsterdam.
King H., *Nature*, 1935, **135**, 469.
Lewis J. J., Martin-Smith M. *et al.*, *J. Pharm. Pharmac.*, 1967, **19**, 502.
Marini-Bettolo G. B., *Farmaco (Sci.)*, 1970, **25**, 150.
Wintersteiner O., Dutcher J. D., *Science*, 1943, **97**, 467.

GIOVANNI BATTISTA MARINI-BETTOLO

FARMACOLOGIA

SOMMARIO

Generalità (col. 1933). - **Proprietà farmacologiche del curaro e delle sostanze curarosimili** (col. 1936): *Azione delle sostanze curarosimili sulla trasmissione sinaptica neuromuscolare. - Sensibilità al curaro dei vari gruppi di muscoli in una stessa specie animale. - Sensibilità al curaro e alle sostanze curarosimili delle varie specie di mammiferi. - Azioni secondarie dei curari di sintesi.* - **Classificazione farmacologica dei vari tipi di agenti curarizzanti** (col. 1942). - **Sostanze curarosimili ad azione breve** (col. 1944).

Generalità

L'introduzione di un c. di origine vegetale (tubocurarina) in anestesia umana, avvenuta nel 1942, ha rappresentato il punto di partenza per la ricerca di nuovi derivati di sintesi dotati di proprietà analoghe ed ha avuto come conseguenza la comparsa di una messe di nuovi agenti di questo tipo e, nel campo farmacologico, una revisione delle idee fino a quel giorno ritenute valide.

Fino a pochi anni or sono si definiva infatti come un c. o curarosimile una sostanza capace di provocare il blocco della trasmissione sinaptica sul preparato neuromuscolare della rana (Boehm, 1885; Trendelenburg, 1923). Per questo Santesson (1920) non esiterà ad includere nel gruppo delle sostanze curarizzanti composti diversi, come le basi a funzione quaternaria, la piridina, la chinoleina, la delfinina, l'aconitina, la muscarina e la veratrina.

Un primo tentativo di classificazione fu proposto da Lapicque (1908, 1926) in base alle modificazioni dell'eccitabilità nervosa e muscolare indotte dai vari prodotti capaci di bloccare la trasmissione neuromuscolare. Lapicque ha definito la curarizzazione come la rottura dell'isocronismo del nervo e del muscolo, necessario alla trasmissione dell'eccitazione, e così l'azione del c. è stata identificata dalla scuola francese con la proprietà, comune ad alcuni derivati, di elevare la cronassia muscolare. Benché nuove ricerche sia chimiche sia farmacologiche (Ing, 1936; Clark e Raventos, 1931; etc.) abbiano dimostrato l'omogeneità del gruppo formato dai c. naturali e dai derivati a funzione ammonio-quaternaria, per molto tempo è prevalso il punto di vista degli elettrofisiologi e si è continuato ad intendere per curarizzazione e azione curarica l'interruzione del passaggio dell'influsso nervoso nella preparazione neuromuscolare, qualunque sia il meccanismo attraverso cui ciò avvenga, e la concentrazione dell'agente messo in presenza della preparazione nervo sciatico-gastrocnemio nella rana.

Dal concetto primitivamente ammesso che un c. o una sostanza curarizzante sono caratterizzati dal fatto che la loro somministrazione interrompe nell'animale di laboratorio il passaggio dell'influsso nervoso dal nervo al muscolo, si è man mano addivenuti a quello più ristretto dell'appartenenza di tali agenti al gruppo delle sostanze colinergiche, confermando così le ricerche di Dale e della sua scuola (1936) sulla funzione svolta dall'acetilcolina

Digitized by Google

TAB. II. ATTIVITÀ CURARICA E TOSSICITÀ DI ALCUNI CURARIZZANTI SU VARIE SPECIE ANIMALI

mg/kg, e.v.	D-tubocurarina	tossiferina	diallil-nor-tossiferina	gallamina ioduro	decametonio ioduro	succinilcolina cloruro
TOPINO DL_{50}	0,12-0,16	0,023	0,13	1,8-3,1	0,5-1,3	0,5-0,6
CONIGLIO DHD_{50}	0,15-0,20	0,004	0,013	0,45	0,10-0,14	0,2-0,25
DL_{50}	0,20	0,007	—	0,50	0,20	1,0
Durata della curarizzazione in min [1]	120 min			105 min	45 min	17 min
CANE						
Dose paralizzante	0,2	0,005	0,02-0,04	0,4	0,1	0,20
DL approssimativa	0,5	0,15 (gatto)	0,30	0,8	0,2	0,30
UOMO						
Dose clinica media in iniezione unica	0,10-0,25	0,03-0,04	0,07-0,15	0,5-2,0	0,02-0,1	0,4-1,0

[1] La durata s'intende per 10 DL_{50} somministrate all'animale in respirazione artificiale (da: Bovet e coll. 1950, 1951; Castillo e coll. 1950; Foldes e coll. 1952; Thesleff 1952; Unna e coll. 1950, 1951; Waser 1971). DHD: dose *head drop*.

nella trasmissione neuromuscolare, ricerche che estendevano ai muscoli volontari l'ipotesi emessa da Loewi (1921) sui mediatori chimici.

Gli studi di questi due AA. hanno dunque permesso una definizione delle sostanze curarosimili basata non più sul blocco della conduzione nervosa ma sull'antagonismo farmacologico da essi esercitato nei riguardi dell'acetilcolina a livello del muscolo striato. In base a tali ricerche di carattere puramente fisiologico, Bovet e Bovet-Nitti (1949) hanno suggerito di dare al gruppo degli agenti curarici una definizione basata non più sul blocco della conduzione sinaptica dell'influsso, ma sull'antagonismo farmacodinamico che essi manifestano nei riguardi dell'acetilcolina.

Accettando questo punto di vista si constaterà subito che, oltre ad un suo intrinseco valore esplicativo, esso permetterà di raggruppare in un unico gruppo e in un tutto più omogeneo un insieme di sostanze a spiccata azione farmacologica, escludendone al tempo stesso gli agenti fisici, i decalcificanti, gli ioni metallici, le tossine batteriche, gli anticolinesterasici e l'acetilcolina stessa che, altrimenti, costituirebbero insieme ai c., la categoria dei « paralizzanti neuromuscolari » (*neuro-muscular blacking agents*).

Le proprietà che caratterizzano questo nuovo gruppo di agenti farmacologici possono oggi riassumersi in tre punti: *a*) i curarosimili sono sostanze che manifestano *nei mammiferi* proprietà analoghe a quelle provocate dal c. di origine vegetale (tubocurarina); *b*) i curarosimili sono sostanze i cui effetti paralizzanti sulla conduzione neuromuscolare si accompagnano, nei muscoli striati, ad un antagonismo competitivo nei riguardi dell'acetilcolina; *c*) i curarosimili sono sostanze caratterizzate anche dall'assenza di reazioni secondarie importanti quali, ad es., quelle di carattere centrale o cardiovascolare.

Numerosi derivati di sintesi sono stati descritti dopo i primi lavori di Bovet e coll. (1946). In questo campo il progresso è consistito nel passare da formule complesse, quali quella della D-tubocurarina, a derivati aromatici assai più semplici quali lo ioduro di gallamina, che è stato il primo c. di sintesi largamente utilizzato in clinica, e al cloruro di succinilcolina, derivato alifatico, oggi specialmente indicato nelle curarizzazioni di breve durata. Accanto ai derivati che hanno trovato un impiego clinico, bisogna anche menzionare, per l'interesse che essi rivestono nel campo farmacologico, alcuni alcaloidi indolici di piante del genere *Strychnos* (tossiferina, curarina, diidrotossiferina, calebassina, etc.) e delle *eritrine* (β-eritroidina).

Proprietà simili a quelle degli alcaloidi sono state ritrovate in varie tossine animali (Russell e Saunders, 1967; Boslow, 1969) la *tetrodotossina* isolata dal fegato di un pesce estremamente velenoso (*Tetrodon*), la *saxitossina* isolata da alcuni molluschi (*Saxidomus*), la *brachotoxina* isolata dalla pelle di un batrace (*Phyllobates*) e la bungarotossina, un componente del veleno di un serpente (*Bungarus*).

Lo studio delle loro proprietà ha permesso di chiarire vari aspetti della fisiologia della trasmissione neuromuscolare in quanto esse esercitano effetti irreversibili e possono interferire anche a livello presinaptico sulla permeabilità ionica della membrana. La relativa semplicità della formula degli alcaloidi vegetali e la precisione e la sicurezza delle tecniche di cui disponiamo oggi per misurarne l'azione farmacologica, hanno spinto numerosi ricercatori ad indagare in tale campo. Una vera sperimentazione clinica non è stata tentata tuttavia che su una ventina di nuovi derivati.

Proprietà farmacologiche del curaro e delle sostanze curarosimili

Analizzeremo brevemente gli effetti esercitati da questo gruppo di sostanze nell'animale di laboratorio sotto tre aspetti principali: l'azione sul muscolo striato; l'azione sui centri; le azioni secondarie prodotte e più particolarmente il potere ganglioplegico, istaminogeno e anticolinesterasico.

Azione delle sostanze curarosimili sulla trasmissione sinaptica neuromuscolare

Secondo i classici esperimenti del Fontana (1781), di Claude Bernard (1856) e di Vulpian (1881) l'effetto del farmaco si esplica sul meccanismo della trasmissione neuromuscolare; durante l'azione del farmaco il muscolo rimane eccitabile per via diretta, mentre scompare l'eccitabilità indiretta attraverso il nervo.

Gli attuali concetti sul meccanismo dell'azione esercitata dal c. derivano dalle teorie formulate per la prima volta da Dale, Feldberg e Vogt i quali, già nel 1936, scrivevano: « L'azione del c. si spiega con il fatto che esso rende i recettori insensibili all'azione dell'acetilcolina ».

Entrando in competizione con l'acetilcolina al livello dei

Digitized by Google

recettori, il c. tende a sopprimere la depolarizzazione provocata dal mediatore.

Per quanto riguarda la struttura della giunzione neuromuscolare è stato osservato che gli assoni che innervano le fibre dei muscoli scheletrici perdono la guaina mielinica vicino alla loro parte terminale e si espandono come depressioni della placca terminale, la quale costituisce la porzione ispessita della membrana muscolare. Tale disposizione che, secondo l'espressione di Estable (1959), rende le sinapsi neuromuscolari particolarmente vulnerabili nei riguardi degli effetti di numerosi farmaci e veleni, ha anche contribuito a favorire le indagini fisiologiche. Contributi importanti al meccanismo e all'analisi dell'azione di farmaci curarizzanti sono stati portati dallo studio delle ultrastrutture (Coers e Woolf, 1959, Couteaux, 1972), dai metodi istochimici (Koelle, 1951), dalla registrazione dei potenziali intracellulari con microelettrodi (Fatt e Katz, 1951), dall'impiego di isotopi radioattivi nell'analisi di scambi ionici e dall'uso del metodo autoradiografico per la localizzazione di farmaci attivi (Waser e Luthi, 1957).

La giunzione neuromuscolare è sede di un processo di trasmissione assai complesso, che comprende normalmente la seguente successione di eventi:

a) l'arrivo di un impulso alla parte terminale del motoneurone (potenziale presinaptico);

b) la liberazione di un mediatore chimico (acetilcolina) presente nelle vescicole situate nelle immediate vicinanze della membrana presinaptica; ogni impulso ne libera ca. 10 milioni nello spazio che intercorre fra membrana pre- e postsinaptica a una distanza dell'ordine di 30-50 nm;

c) a livello della placca muscolare, nella membrana postsinaptica il complesso che l'acetilcolina forma con i recettori induce il cambiamento di permeabilità delle membrane. All'aumento della permeabilità degli ioni Na^+ e K^+ corrisponde la caduta del potenziale di placca a un valore di ca. —10 mV;

d) il raggiungimento della soglia di eccitazione genera poi il potenziale d'azione muscolare postsinaptico, che si propaga determinando la contrazione dell'intera fibra muscolare.

Gli effetti dei farmaci sulla trasmissione neuromuscolare si possono distinguere in:

a) effetti presinaptici:

1) inibizione della biosintesi dell'acetilcolina e della sua massa in riserva nelle vescicole (emicolinio, trietilcolina);

2) alterazione della permeabilità della membrana presinaptica agli ioni Na^+ e K^+ (anestetici locali) o ai soli ioni N^+ (tetrodotossina);

3) depolarizzazione prolungata dei recettori colinergici presenti a livello delle membrane presinaptiche e dei nodi di Ranvier (decametonio, succinilcolina);

4) inibizione della liberazione dell'acetilcolina (tossina botulinica).

b) effetti postsinaptici:

1) blocco competitivo dei recettori dell'acetilcolina (colinocettori) a livello delle membrane postsinaptiche (tossiferina, D-tubocurarina, gallamina, etc.);

2) stimolazione degli stessi recettori da sostanze acetilcolinomimetiche (esteri della colina, nicotina);

3) depolarizzazione prolungata della membrana postsinaptica (decametonio e succinilcolina);

4) blocco della produzione della formazione del potenziale d'azione muscolare (anestetici locali, tetrodotossina);

5) azione inibitrice su vari meccanismi responsabili della contrazione delle fibre muscolari (Ca^{2+}, caffeina, ac. monoiodoacetico).

Sensibilità al curaro dei vari gruppi di muscoli in una stessa specie animale

Claude Bernard aveva già a suo tempo osservato che, nell'animale, i muscoli diaframmatici sono gli ultimi ad essere paralizzati dal c. e che, con l'applicazione di dosi crescenti, si può ottenere una paralisi completa dei muscoli brevi (orecchi, nuca, falangi) e poi delle estremità, senza che si debba far ricorso alla respirazione artificiale. Mentre iniettando forti dosi di c. gli animali muoiono in seguito all'asfissia dovuta alla paralisi respiratoria, è possibile invece, dosando esattamente il prodotto, provocare un rilassamento e un'atonia muscolare che lascino persistere la respirazione diaframmatica.

Dal punto di vista clinico è infatti importante sottolineare che il blocco curarico della trasmissione neuromuscolare non costituisce il solo e neanche il primo segno dell'azione del c. Si può schematicamente indicare che la sua azione sui muscoli s'instaura progressivamente, passando per tre fasi la cui importanza è stata sottolineata da Lapicque (1947): *a*) atonia curarica descritta da Bremer; *b*) paralisi di Vulpian; *c*) blocco neuromuscolare o paralisi di Claude Bernard. Nell'interpretazione di tali fatti, non ancora del tutto chiara, entrerebbe anche una modificazione dei riflessi propriocettivi. È stata descritta in particolare un'azione dei c. sul sistema motorio γ; il tono muscolare verrebbe influenzato sia direttamente attraverso un blocco dell'unità fusale contrattile, sia indirettamente attraverso l'influenza sulla terminale anulospirale.

Paragonando nel gatto l'azione curarica su vari tipi di muscoli, si è potuto constatare che l'effetto dalla D-tubocurarina si manifesta in modo assai più marcato sui muscoli rossi (ad es. il soleo) a contrazione lenta che non sui muscoli bianchi (ad es. il tibiale) a contrazione rapida. Questi ultimi appaiono al contrario più sensibili allo ioduro di decametonio e alla succinilcolina.

Sensibilità al curaro e alle sostanze curarosimili delle varie specie di mammiferi

È stato già sottolineato il fatto che un curarosimile è una sostanza capace di determinare nei mammiferi un'azione

TAB. III. EFFETTI GANGLIOPLEGICI DELLA D-TUBOCURARINA E DELLO IODOETILATO DI GALLAMINA NEL GATTO (da Jacob e Depierre, 1950)

Dose e.v. in mg/kg	Dose curarizzante	Paralisi dei gangli simpatici	Paralisi vagale	Rapporto fra l'attività curarica e l'attività paralizzante	
				gangli simpatici	vago cardiaco
D-tubocurarina	0,2	0,5-0,8	0,2-0,5	4	1-2,5
iodoetilato di gallamina	1,0	30-50	2-5	40	2-5

Digitized by Google

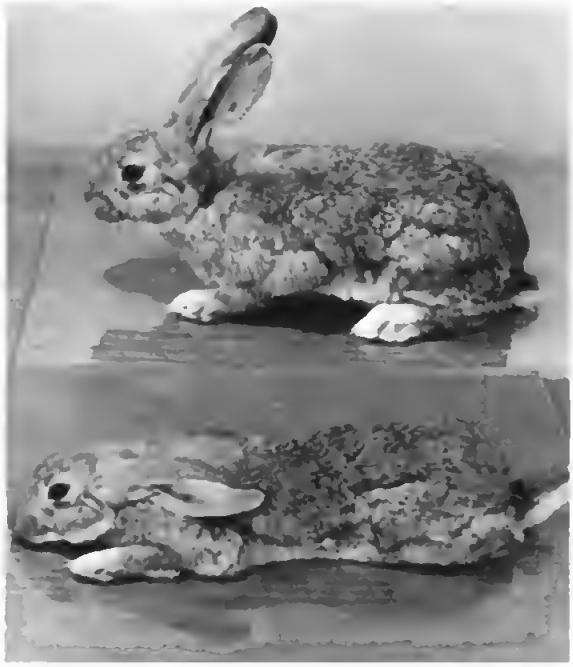


Fig. 4. *Head drop test*. Per realizzare un dosaggio biologico delle preparazioni di c. o delle sostanze curarosimili, Holaday ha proposto di utilizzare il cambiamento di posizione che assume il coniglio in seguito all'iniezione per via endovenosa del composto in esame. La diminuzione del tono dei muscoli si traduce in una caduta della testa che viene così a toccare terra. (*Da Bovet e Bovet-Nitti, 1949*).

paragonabile a quella esplicata dal c. di origine vegetale (tubocurarina). La sensibilità delle varie specie animali varia tuttavia secondo il c. adoperato. Mentre la D-tubocurarina esercita quasi la stessa attività curarica nell'uomo e nei vari animali di laboratorio (coniglio, cane, gatto, ratto e topino) queste due ultime specie si dimostrano scarsamente sensibili alla gallamina e al decametonio.

I seguenti metodi vengono adoperati correntemente: nella rana (iniezione nei sacchi linfatici) la determinazione della dose paralizzante; nel coniglio (iniezione endovena) la determinazione della dose che provoca il rilasciamento dei muscoli della nuca (*head drop test*, fig. 4); nel topo (iniezione endovena) la determinazione della dose letale (DL_{50}); nel diaframma isolato del ratto, la registrazione delle contrazioni. Due altre tecniche, la somministrazione endovena al pulcino e le prove sul muscolo retto dell'addome del rospo e della rana permettono invece di distinguere gli effetti delle sostanze appartenenti al gruppo dei pachicurari e dei leptocurari (tab. IV).

Unna e coll. (1950, 1951) hanno fatto uno studio comparato dei risultati ottenuti nell'uomo e nell'animale. Benché non si possa stabilire un vero parallelismo, l'affinità delle dosi attive nell'uomo e nel coniglio giustifica pienamente l'impiego di questo animale sia per il controllo biologico (Holaday), sia per una prima discriminazione di nuovi derivati. Per la valutazione di un agente curarizzante la concordanza fra risultati sperimentali e clinici è anche migliore quando si adopera il gatto o il cane (fig. 5).

Azioni secondarie dei curari di sintesi

1. *Azione ganglioplegica*. – Lo studio delle azioni secondarie dei c. di sintesi assume il suo pieno significato nella misura in cui permette di render conto degli incidenti che possono verificarsi nell'uomo nel corso di una curarizzazione prolungata.

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE CURARIZZANTI (secondo Bovet)

	PACHICURARI	LEPTOCURARI
	c. veri c. ad azione competitiva c. antidepolarizzanti tipo: D-tubocurarina (tossiferina, gallamina)	c. acetilcolinomimetici c. depolarizzanti tipo: decametonio (succinilcolina)
MAMMIFERI Meccanismo d'azione	Blocco competitivo dei colinocettori a livello della placca motrice (membrana postsinaptica)	Azione presinaptica: depolarizzazione a livello dei nodi di Ranvier Azione postsinaptica: *I fase*: depolarizzazione e ineccitabilità temporanea della membrana postsinaptica *II fase*: sensibilizzazione dei colinocettori postsinaptici
Effetto farmacologico	Atonia muscolare seguita dal blocco della conduzione neuromuscolare	Atonia muscolare spesso preceduta da un primo periodo di fibrillazione muscolare; blocco della conduzione neuromuscolare Liberazione del K^+ muscolare e iperpotassemia
UCCELLI	Blocco della conduzione neuromuscolare	Azione bifasica. Contrattura neuromuscolare seguita da atonia e paralisi muscolare
BATRACI (muscolo retto dell'addome)	Antagonismo nei riguardi dell'acetilcolina	Contrattura acetilcolinosimile (tipo *nicotinico*)

Digitized by Google

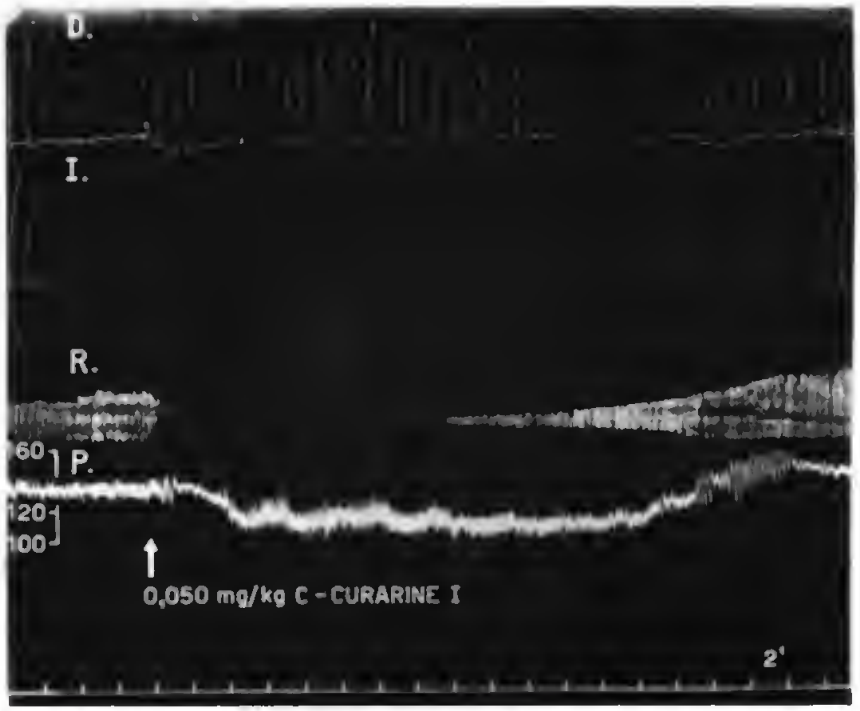


Fig. 5. Azione curarizzante del cloruro di C-curarina I. Effetto sulla trasmissione neuromuscolare diretta (D.) e indiretta (I.), i movimenti respiratori (R.) e la pressione arteriosa (P.) nel cane. L'esperienza viene condotta nell'animale in narcosi cloralosica ed in cui l'ematosi è assicurata durante la fase di paralisi muscolare completa da una corrente di ossigeno portato direttamente da una sonda a livello dei bronchi. Dopo l'iniezione di c. (C-curarina I, 0,050 mg/kg per endovena) i movimenti respiratori (R.) e la contrazione muscolare provocata dalla stimolazione ritmica indiretta attraverso il nervo sciatico (I.) vengono soppressi, mentre persistono gli effetti della stimolazione muscolare diretta tramite elettrodi inseriti direttamente nel muscolo. (*Osservazione Bovet e Bovet-Nitti*).

Nell'animale di laboratorio, e più particolarmente nel gatto e nel cane, l'azione secondaria più frequentemente manifestata dai c. naturali o di sintesi è costituita da una paralisi gangliare di tipo nicotinico. La sparizione degli effetti cardiomoderatori dell'eccitazione del tronco periferico del vago (già osservata da Claude Bernard) succede generalmente alla paralisi periferica.

L'attività gangliopleglica, notevole nel caso della *d*-tubocurarina e dello iodoetilato di gallamina, è ridotta o addirittura trascurabile nel caso della succinilcolina e del decametonio.

2. *Azione istaminogena dei curari e delle sostanze curarosimili.* – Alam, Anrep e Barsoum hanno descritto in esperienze di laboratorio, fin dal 1939, una liberazione d'istamina determinata dal c. nel muscolo striato; questo fatto potrebbe costituire una spiegazione valida di alcuni incidenti sopravvenuti nel corso di curarizzazioni da tubocurarina. Nel cane e nella cavia è stato osservato che l'ipotensione consecutiva all'iniezione di D-tubocurarina era frequentemente accompagnata da broncocostrizione. Entrambe queste reazioni potevano essere soppresse somministrando all'animale piccole dosi di un antistaminico, il che deporrebbe in favore della natura istaminica degli effetti osservati. Grob, Lilienthal e Harvey hanno riferito casi che permettono di estendere all'uomo le conclusioni del laboratorio. Collier ha d'altra parte riconosciuto una possibile liberazione d'istamina in seguito alla somministrazione di alcuni c. di sintesi, in particolare di derivati *bis*-chinoleinici. Questo stesso A. ha messo in risalto l'interesse che poteva presentare in clinica l'iniezione intradermica per la valutazione del potere « istaminogeno » di una sostanza curarizzante.

La liberazione d'istamina sarebbe minima o non si verificherebbe affatto in seguito a somministrazione di iodoetilato di gallamina o di succinilcolina.

3. *Azione anticolinesterasica dei curari e delle sostanze curarosimili.* – Il blocco della colinesterasi per effetto di alcuni c. è stato osservato *in vitro* ed *in vivo* nell'uomo e nell'animale di laboratorio da numerosi AA. Tali effetti non sono però abbastanza marcati per provocare manifestazioni colinergiche del tipo di un'ipotensione o di una bradicardia e apparirebbero comuni, oltre che alla D-tubocurarina, a numerosi derivati chinoleinici quaternari.

4. *Azione dei curari e delle sostanze curarosimili sui centri.* – Claude Bernard aveva già visto che, nell'animale curarizzato e privo di qualsiasi movimento, la trasmissione nervosa e perfino la sensibilità sembravano conservarsi intatte e che, come egli scrive, si assiste al terribile spettacolo di *un vivant enfermé dans un mort*. L'introduzione dei metodi elettrofisiologici ha permesso di verificare con precisione ed eleganza le geniali intuizioni di Claude Bernard. Si è potuto, da una parte, constatare la persistenza nel nervo frenico della corrente d'azione corrispondente all'attività del centro respiratorio durante la curarizzazione e dall'altra, attraverso ricerche elettroencefalografiche, constatare che, anche nell'animale completamente curarizzato, un leggero stimolo sensoriale (tattile, auditivo o visivo) è in grado di provocare nel tracciato elettroencefalografico la tipica « reazione d'arresto » generalizzata, che dimostra l'integrità della funzione corticale (fig. 6).

Le osservazioni sulla relativa « inattività » dei c. sul S.N.C. debbono essere collegate con quelle esperienze che dimostrano la notevole tolleranza nei riguardi del c. dell'animale di laboratorio mantenuto in stato di « respirazione artificiale » in appositi polmoni d'acciaio. In queste condizioni l'animale sopravvive a 15 dosi mortali di D-tubocurarina, a 50 di iodoetilato di gallamina e a 300 di ioduro di succinilcolina (fig. 7).

Classificazione farmacologica dei vari tipi di agenti curarizzanti

Le ricerche sui c. di sintesi non hanno però condotto solamente alla preparazione di derivati di sostituzione della

Digitized by Google

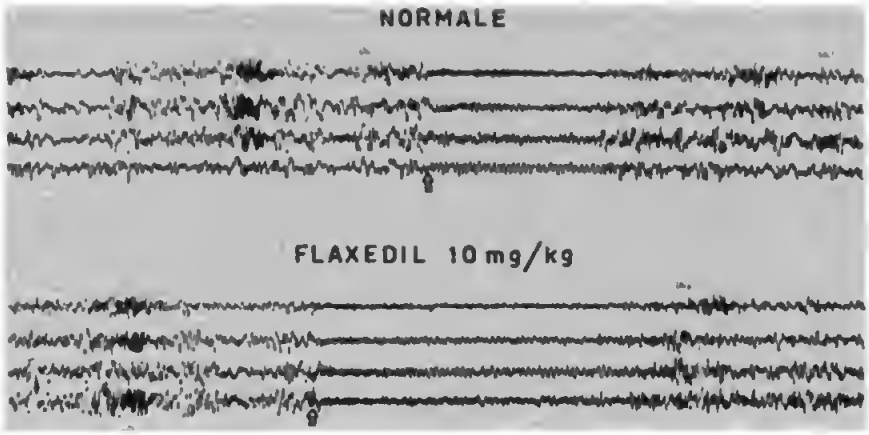


Fig. 6. Tracciato elettroencefalografico del coniglio normale e curarizzato. L'iniezione di una forte dose di gallamina non provoca nel coniglio completamente curarizzato modifiche del tracciato elettroencefalografico e non abolisce minimamente la reazione di attivazione (reazione di risveglio o di arresto) provocata da una stimolazione sensoriale. La sopravvivenza dell'animale viene assicurata mediante la respirazione artificiale; la dose di triiodoetilato di gallamina iniettata corrisponde a ca. 20 volte la dose paralizzante *head drop* e a 10 volte la dose normalmente tossica. (*Osservazione Bovet e Longo*).

D-tubocurarina, ma anche alla scoperta di nuovi tipi di agenti farmacodinamici.

Un primo gruppo di dati riguarda la differenza fra le due classi d'agenti curarizzanti, gli uni più vicini alla D-tubocurarina e gli altri al decametonio, per i quali sono state suggerite varie denominazioni. Si è parlato di « veri c.», « c. di competizione » e di *pachicurari* per quelle sostanze che provocano un blocco neuromuscolare del tipo di quello provocato dalla D-tubocurarina, e di « derivati acetilcolinomimetici » o « agenti depolarizzanti » o *leptocurari* per quei derivati che esercitano un'azione farmacologica analoga a quella del decametonio.

Le principali differenze esercitate dai due tipi di c. si basano sulle reazione del muscolo di batraci o di uccelli.

I *leptocurari* provocano nel muscolo retto dell'addome della rana e del rospo una contrazione analoga a quella determinata dall'acetilcolina o dalla nicotina, mentre i *pachicurari*, senza manifestare azione propria, si oppongono agli effetti provocati dall'acetilcolina.

Negli uccelli i *leptocurari* manifestano un'azione contratturante del tipo nicotinico mentre i *pachicurari* provocano la tipica atonia muscolare. È da notare tuttavia che anche nell'uccello, in cui l'azione dei *leptocurari* assume aspetti caratteristici, la contrazione ha sempre carattere transitorio; se si aumentano sufficientemente le dosi si assiste facilmente alla fase di curarizzazione che segue la reazione iniziale.

Nei mammiferi le differenze fra i due gruppi appaiono molto meno marcate di quanto si riteneva all'inizio, benché numerose ricerche abbiano posto in evidenza, come abbiamo detto prima, le differenze che esistono fra le varie specie o ancora fra i vari gruppi di muscoli di uno stesso animale. Nel gatto, il decametonio differisce dalla D-tubocurarina poiché produce una fibrillazione muscolare iniziale e anche una contrazione fugace del muscolo. Nell'uomo, e più raramente nel cane, il decametonio può produrre una fibrillazione transitoria che non si osserva invece nel coniglio e nel ratto.

Recenti studi riguardanti nuovi prodotti di sintesi hanno portato a riconoscere l'esistenza di un altro gruppo di agenti curarizzanti. Rappresentanti di questo terzo gruppo (talvolta denominato « c. eretici » [Cheymol, 1972]) sono il benzochinonio (Hoppe, 1951) e il prodeconio (Vallée, 1957).

I due prodotti non provocano né contrattura dei muscoli degli uccelli e degli anfibi nè depolarizzazione muscolare nei mammiferi. Essi differiscono però dai pachicurari per il fatto che dimostrano proprietà anticolinesterasiche e che il blocco neuromuscolare che essi provocano non è sensibile agli effetti decurarizzanti della neostigmina.

Sostanze curarosimili ad azione breve

Di rilevante importanza pratica si rivelano le notevoli differenze presentate dai vari c. nella durata degli effetti esercitati. Accanto ai c. ad *azione prolungata* (D-tubocurarina, metiltubocurarina, metasolfato di *laudexium*) e ai c. ad *azione media* (iodoetilato di gallamina, clorobenzilato di benzochinonio, bromuro di δ-esafluorene) disponiamo oggi dei c. a *breve durata d'azione* rappresentati dalla succinilcolina.

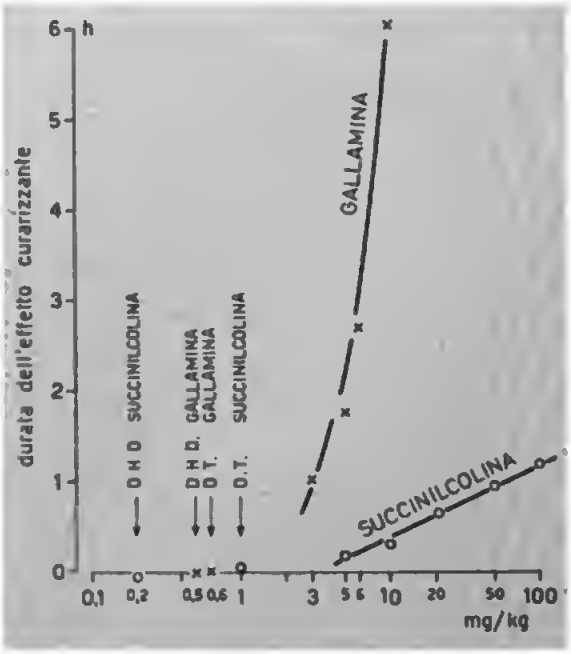


Fig. 7. Sostanze curarosimili ad azione breve e prolungata. Confronto nel cane fra gli effetti della succinilcolina e triiodoetilato di gallamina somministrati endovena e a dosi progressivamente crescenti. In tutte le prove la sopravvivenza degli animali è stata assicurata mantenendo gli stessi in un polmone artificiale. D.H.D. = dose *head drop*. D.T. = dose tossica. (*Osservazione Bovet e Bovet-Nitti*).

Digitized by Google

Le proprietà curarizzanti dello ioduro di succinilcolina sono state per la prima volta messe in evidenza da Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo e Marotta (1949) nel corso di uno studio sistematico sugli esteri di acidi bicarbossilici alifatici (fig. 8). La fugacità dell'azione esercitata dalla succinilcolina, la sua rapida distruzione nell'organismo e l'assenza di effetti secondari rilevanti, ne hanno permesso una larga introduzione in clinica dove essa viene adoperata sia in dose unica per interventi brevi, sia in interventi prolungati, adoperando una perfusione continua che permette una curarizzazione regolabile a volontà, sia per durata che per intensità.

Per l'anestesiologia, i seguenti dati farmacologici rivestono un significato particolare.

a) Un discreto antagonismo è stato osservato su alcuni preparati (gatto) fra gli effetti prodotti dalla succinilcolina e quelli dei *pachicurari*: esso può manifestarsi, ad es., con una ripresa apparentemente paradossale della conduzione neuromuscolare quando si inietta la succinilcolina ad un animale previamente paralizzato da D-tubocurarina. Queste osservazioni consigliano una certa cautela nell'associazione di diversi miorilassanti nel caso di un singolo intervento.

b) Gli inibitori della colinesterasi (eserina, neostigmina) si dimostrano dotati di *azione decurarizzante* quando la curarizzazione è provocata da *pachicurari* (D-tubocurarina, iodoetilato di gallamina). Tale azione manca nel caso di curarizzazione da *leptocurari* (decametonio). Nel caso della succinilcolina, poi, si assiste invece ad un effetto decisamente potenzializzante quando farmaci anticolinesterasici vengano somministrati durante la curarizzazione. Questo fatto trova la sua logica spiegazione nell'idrolisi della succinilcolina che avviene normalmente nell'organismo ad opera della colinesterasi.

Bibliografia

Bovet D., Bovet-Nitti F., *Experientia*, 1949, 4, 325.
Bovet D., Bovet-Nitti F., *Rendic. Ist. Sup. Sanità*, 1949, 12, 138.
Bovet D., Bovet-Nitti F. *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1951, 87, 1.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettolo G. B., *Curare and Curare-like Agents*, 1959, Elsevier, Amsterdam.
Cheymol J., *Neuromuscolar Blocking and Stimulating Agents*, 1972, Pergamon, Oxford.
Conference on Curare and Anti-curare Agents, 1951, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 54, 299.
Curare, Sympos. Schweiz. Akad. Wissenschaften, 1967, Schwabe, Basel.
McIntyre A. R., *Curare, Its Natural History and Clinical Use*, 1947, Chicago Univ. Press, Chicago.
Papper E. M., de Beer E. J., *Proc. Conf. Myoneural Junction*, 1956, New York.
Rizzi R., *Atti XI Congr. Soc. Ital. Anestesiologia*, 1959, Venezia.
Sympos. Neurohumoral Transmission, 1954, *Pharmacol. Rev.*, 6, 1.

DANIELE BOVET E FILOMENA BOVET-NITTI

IMPIEGHI CLINICI

SOMMARIO

Generalità (col. 1946): *Farmaci antagonisti*. - *Farmaci ad azione sinergica*. - **Indicazioni** (col. 1950). - **Tecniche di somministrazione** (col. 1952). - **Pericoli e controindicazioni** (col. 1952).

Generalità

Il principale impiego clinico delle sostanze curarizzanti riguarda la pratica anestesiologica. Non è esagerato affermare a questo proposito che l'introduzione di queste sostanze ha segnato un progresso nel campo dell'anestesia chirurgica paragonabile a quello ottenuto con la scoperta degli anestetici barbiturici, ed ha talmente trasformato la tecnica anestesiologica che oggi è difficilmente pensabile di poterne fare a meno. Con le sostanze curarizzanti si ottiene infatti un rilasciamento muscolare che prima si raggiungeva negli stadi più profondi (e quindi pericolosi) dell'anestesia; rilasciamento che rende possibile eseguire interventi prolungati e complessi come quelli endotoracici in condizioni ideali, e cioè sotto anestesia leggera e con il controllo della respirazione (v. ANESTESIA CHIRURGICA).

In questi anni abbiamo assistito ad un processo di progressiva selezione dei numerosissimi farmaci curarizzanti

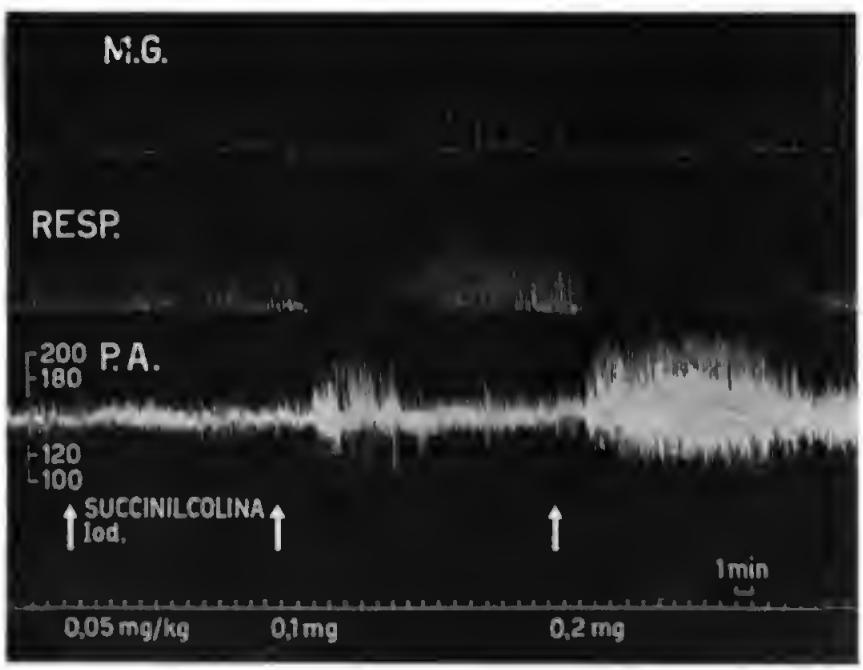


Fig. 8. Effetti dello ioduro di succinilcolina sulla trasmissione neuromuscolare (M.G.), il ritmo respiratorio (RESP.) e la pressione arteriosa (P.A.) nel cane. Anestesia con cloraloso, l'ematosi è assicurata da un flusso di ossigeno al livello dei grossi bronchi. (*Da Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo e Fusco, 1951*).

Digitized by Google

TAB. V. FARMACI CURARIZZANTI USATI IN ANESTESIOLOGIA

Classificazione, nome e origine	N.R.	Durata di azione in min	Dose in mg (*)	Antagonisti	Sinergismi	Effetti collaterali e controindicazioni
Competitivi						
D-tubocurarina, (naturale)	Tubarine, *Intocostrin-T	20-45	15-30	neostigmina, edrofonio	etere, ciclopropano, alotano, altri c. competitivi	liberazione di istamina, depressione cardiocircolatoria. Controindicato nella miastenia
dimetil-tubocurarina (semisintetico)	Mecostrin, Metubine	20-35	5-10	come D-tubocurarina	come D-tubocurarina	come D-tubocurarina
gallamina (sintetico)	Flaxedil, Sincurarina	25-30	80-160	come D-tubocurarina	come D-tubocurarina	tachicardia, ipertensione. Controindicato nella miastenia
benzochinonio (sintetico)	Mytolon	15-25	15-30	poco antagonizzato dalla neostignina, edrofonio più attivo	come D-tubocurarina	aumento secrezione bronchiale, bradicardia. Controindicato nella miastenia e in pazienti con disturbi della conduzione cardiaca
pancuronio (sintetico)	Pavulon	20-40	5-15	come D-tubocurarina	come D-tubocurarina	praticamente assenti. Controindicato nella miastenia
Depolarizzanti						
succinilcolina (sintetico)	Midarine, Scoline, Quelicin, Anectine	2-6	30-50	—	neostigmina, esafluorenio (N.R. Mylaxen)	dolori muscolari
suxetonio (sintetico)	Brevidil, Tachicurarii	2-6	30-50	—	come succinilcolina	dolori muscolari
decametonio (sintetico)	Sincurina, Eulissin	10-20	3-5	—	previa somministrazione di c. competitivi	

(*) Dose media atta a produrre una paralisi totale (apnea) in individui normali.

introdotti in clinica. Al giorno d'oggi le sostanze più usate sono: la D-tubocurarina, la gallamina, il suxetonio e la succinilcolina. I primi due appartengono alla categoria dei c. non depolarizzanti (o competitivi) ed hanno una lunga durata di azione; il suxetonio e la succinilcolina, molto simili chimicamente, sono c. depolarizzanti, a breve durata di azione. Nella tab. V sono elencati, insieme ai summenzionati, altri farmaci che sono tuttavia raramente impiegati.

I miorilassanti vengono di solito somministrati per via endovenosa. Essi però agiscono, sebbene in misura minore, se somministrati per via sottocutanea, intramuscolare o intraperitoneale. Per via orale sono invece inefficaci. L'azione paralizzante degli agenti di blocco muscolare non è uniforme e, benché essi producano una classica *sequenza paralizzante*, la loro azione non è sempre ugualmente intensa sui differenti gruppi muscolari dello stesso paziente. La scomparsa del tono muscolare avviene dapprima nei muscoli superficiali della testa e del collo, quindi in quelli della mandibola e degli arti; in seguito negli addominali (prima gli inferiori, poi i superiori) e negli intercostali, e per ultimo nel diaframma. Non è possibile limitare l'azione paralizzante dei miorilassanti ad alcuni specifici gruppi muscolari poichè la loro azione è progressiva.

Tra gli effetti secondari dei paralizzanti muscolari sono da ricordare le modificazioni cardiocircolatorie: *ipotensione*, *ipertensione* e *aritmie*. L'ipotensione arteriosa accompagna più di frequente l'impiego della D-tubocurarina e della dimetil-tubocurarina: essa sembra dovuta sia ad un'azione di blocco gangliare, sia ad una liberazione di istamina. Di solito è di breve entità e durata e regredisce spontaneamente nel giro di pochi minuti negli individui normali. La depressione cardiocircolatoria provocata dall'uso dei c. e curarosimili nell'anestesia chirurgica è stata da alcuni AA. (Beecher e Todd) messa particolarmente in evidenza quale responsabile dell'aumento della mortalità. Tale teoria è stata ed è molto discussa poiché, sebbene sia fondata su larghe statistiche, sembra poco giustificato volere attribuire questo aumento di mortalità al solo impiego dei curarici. La depressione circolatoria causata dai farmaci curarosimili può essere rapidamente riconosciuta e molto facilmente trattata o anche prevenuta con adeguate misure terapeutiche. In tal caso essa non può avere effetti dannosi su individui normali. La gallamina, al contrario, può provocare ipertensione arteriosa e tachicardia, apparentemente a causa di un'azione paralizzante sull'innervazione parasimpatica del cuore. La *succinilcolina* e il *suxetonio* suscitano dolori muscolari e possono,

Digitized by Google

dopo ripetute somministrazioni, provocare ipertensione arteriosa, mentre il *benzochinonio* causa, a volte, bradicardia.

Tra gli altri effetti collaterali dei miorilassanti ricordiamo la broncocostrizione, attribuita a liberazione di istamina, che si verifica soprattutto dopo somministrazione di D-tubocurarina.

Farmaci antagonisti

Dato il loro differente meccanismo di azione i miorilassanti depolarizzanti e non depolarizzanti hanno come antagonisti farmaci completamente differenti. I non depolarizzanti sono efficacemente contrastati dalla neostigmina (Prostigmina®) e dall'edrofonio (Tensilon®). Queste due sostanze agiscono come decurarizzanti inibendo le colinesterasi e provocando così un aumento dell'acetilcolina a livello della placca neuromuscolare. Per un'azione di massa, l'acetilcolina sposta il c. dal recettore: si ristabilirà così la normale conducibilità neuromuscolare.

Non esistono validi antagonisti delle sostanze depolarizzanti; e questa è una delle ragioni che hanno fatto abbandonare l'uso del decametonio in favore della succinilcolina e del suxetonio, la cui brevità di azione rende superfluo l'impiego di antagonisti.

Farmaci ad azione sinergica

Nella pratica anestesiologica bisogna tenere presente che alcuni anestetici possono potenziare l'azione di taluni c. Sembra certo che il *tiopentale*, l'N_2O e l'etilene non posseggano alcuna azione sinergica, mentre invece è oramai provato che la somministrazione di etere permette di ridurre notevolmente le dosi di D-tubocurarina, dimetil-tubocurarina e di gallamina pur ottenendo lo stesso grado di rilassamento muscolare. Questo fenomeno si ritiene dovuto ad un'azione curarosimile che l'etere esplica nei riguardi della placca neuromuscolare. Il ciclopropano, che, paragonato all'etere, possiede una debole azione curarosimile, potenzia in grado molto minore l'azione dei curarizzanti.

Qualche considerazione va fatta circa la possibilità di interreazione fra c. depolarizzanti e non depolarizzanti somministrati allo stesso paziente. Mentre non vi sono controindicazioni, almeno dal punto di vista teorico, per l'uso consecutivo di farmaci dotati delle stesse proprietà farmacologiche (un depolarizzante dopo l'altro o un non depolarizzante dopo l'altro), bisogna andare molto cauti nella somministrazione successiva di farmaci di blocco neuromuscolare con differente meccanismo di azione. Tale argomento è stato ed è tuttora ampiamente discusso. Va ricordato che, comunque, la somministrazione di un non depolarizzante contrasta notevolmente l'azione di un depolarizzante somministrato successivamente (per ottenere la paralisi muscolare bisogna aumentare di 3-4 volte le dosi di quest'ultimo farmaco ed il blocco neuromuscolare così provocato può durare particolarmente a lungo ed essere difficilmente reversibile); che una dose singola di succinilcolina o di decametonio può essere seguita, una volta risolta la paralisi da essi prodotta, da normali dosi di farmaci non depolarizzanti senza che si notino alterazioni della loro azione farmacologica; che quando invece i depolarizzanti sono stati somministrati per un certo periodo di tempo (perfusione continua o singole dosi ripetute) l'azione di una dose normale di un c. non depolarizzante è considerevolmente aumentata. Il blocco prodotto da quest'ultimo può essere difficilmente reversibile con l'uso dei comuni farmaci antagonisti, quali sono gli anticolinesterasici (v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI), per la presenza nell'organismo di residui dei depolarizzanti somministrati in precedenza.

Questi fenomeni, e la possibilità della comparsa di un *blocco difasico* che può a volte avvenire dopo somministrazione di alcuni miorilassanti depolarizzanti, fanno sì che alcuni anestesisti proscrivano l'uso, nello stesso malato, non solo di due miorilassanti con azione opposta, ma anche di ripetute dosi dei depolarizzanti sprovvisti di un sicuro antagonista.

Indicazioni

Nella pratica clinica, i farmaci di blocco neuromuscolare sono essenzialmente impiegati per ottenere quel rilassamento muscolare necessario all'opera del chirurgo. A parte quest'azione specifica, e sfruttando i sinergismi che esistono tra miorilassanti e anestetici generali, è possibile, grazie ad un oculato impiego dei primi, somministrare dosi inferiori dei secondi; per questa ragione essi vengono spesso usati anche quando non vi è bisogno di rilassamento muscolare. Questo metodo è lungi dall'essere accettato da tutti e, per quanto si possa affermare che i farmaci curarici non comportano veri pericoli nelle mani di anestesisti esperti, non bisogna dimenticare completamente le statistiche di Beecher e Todd che devono, se non altro, porre in guardia contro l'uso indiscriminato dei c. miorilassanti.

La scelta del tipo di miorilassante dovrebbe essere essenzialmente basata sul genere e sulla durata del rilassamento muscolare che si vuole ottenere, oltre che sulle particolari condizioni cliniche del paziente. Perciò, per un rilassamento di breve durata, il farmaco di elezione sarà la succinilcolina o il suxetonio che, in dosi proporzionalmente maggiori di quelle della succinilcolina, produce un rilassamento muscolare ancora più breve. Per un rilassamento della durata da 10 a 15 min si possono usare tanto il decametonio quanto la gallamina; mentre invece con l'impiego della D-tubocurarina o della dimetil-tubocurarina si potrà ottenere una paralisi muscolare protratta per ca. 30 min dopo la somministrazione di una singola dose.

Se è necessario produrre la paralisi muscolare per lunghi periodi di tempo, si potranno somministrare sia dosi ripetute di bloccanti muscolari a lunga durata di azione, sia soluzioni di succinilcolina col metodo della perfusione continua.

Quando la D-tubocurarina è usata in dosi apnoiche, molto spesso, alla fine dell'intervento, persiste una notevole depressione respiratoria e pertanto bisognerà ricorrere all'impiego di farmaci *decurarizzanti* (v. sotto). Bisogna a questo proposito ricordare che la maggior parte degli anestesisti americani sono contrari all'uso di curarosimili in dosi tali da richiedere la somministrazione di anticurarici, mentre in Europa molti clinici somministrano larghe dosi di miorilassanti non depolarizzanti che vengono poi neutralizzati con anticolinesterasici; ambedue le tecniche possono dare ottimi risultati in mani esperte.

1. *Chirurgia generale.* – Lo scopo principale dell'uso dei miorilassanti in chirurgia generale è di ottenere un buon rilassamento muscolare pur mantenendo l'anestesia su un piano superficiale con la possibilità di ridurre i riflessi dannosi associati alle manipolazioni chirurgiche. Il dosaggio varierà non solo a seconda del farmaco usato e dei risultati che si vogliono ottenere, ma soprattutto a seconda che si desideri o meno provocare una completa paralisi muscolare (fino all'apnea). Con l'apnea si rende più facile il *controllo respiratorio* e in questo modo il chirurgo si troverà nelle migliori condizioni per operare.

2. *Chirurgia toracica.* – Negli interventi sul torace oramai è pratica comune provocare l'apnea del malato, non solo per controllare con facilità la respirazione, ma anche per evitare la comparsa di pericolosi movimenti respiratori paradossi e di spostamenti del mediastino. Il *silenzio respiratorio* si può ottenere tanto con i c. a lunga durata di azione, quanto con

Digitized by Google

la succinilcolina somministrata con perfusione continua. È da tenere presente che l'apnea può essere ottenuta con dosi relativamente basse associando una iperventilazione del malato in circuito chiuso con assorbimento di CO_2. In questo modo il paziente può essere mantenuto in apnea anche quando i muscoli respiratori hanno ripreso parzialmente il loro tono, il che non interferisce con le manipolazioni chirurgiche a torace aperto. L'uso dei c. perciò è indicato particolarmente in tutti gli interventi intratoracici, soprattutto quando l'impiego dell'elettrocoagulatore esclude la somministrazione di anestetici infiammabili quali il ciclopropano e l'etere. L'associazione dei c. con N_2O, tiopentale sodico, o analgesici morfinosimili consente quasi sempre di ottenere condizioni operatorie ideali.

3. *Ortopedia.* – I miorilassanti sono particolarmente indicati per la riduzione di fratture e lussazioni nonché per tutte quelle manovre che richiedono flaccidità muscolare. Se il farmaco usato è la succinilcolina o il suxetonio, la prima dose deve essere somministrata molto lentamente, onde evitare le fascicolazioni muscolari che potrebbero aumentare la dislocazione dei monconi.

4. *Intubazione endotracheale.* – Quando il rilassamento dei muscoli della mandibola e della glottide è necessario per la sola intubazione endotracheale in un piano superficiale di anestesia, i farmaci di scelta sono i c. ad azione breve. Con essi si ottiene un perfetto rilassamento muscolare che regredisce in pochi minuti.

5. *Endoscopie.* – Per eseguire laringoscopie, broncoscopie ed esofagoscopie in anestesia generale è essenziale provocare un perfetto rilassamento dei muscoli della mandibola, della faringe e della glottide. Data la brevità di questi esami il farmaco di scelta è la succinilcolina.

I curarici facilitano l'esecuzione della cistoscopia e della rettoscopia in anestesia generale leggera. Questi farmaci hanno anche la proprietà di proteggere il paziente contro il laringospasmo che può prodursi dopo una divulsione anale.

6. *Altri impieghi.*

a) *Elettroshockterapia.* - I c. (di solito quelli ad azione breve) associati ai barbiturici per via endovenosa hanno permesso di estendere questa pratica a pazienti in cui si temevano le conseguenze delle violente scosse muscolari proprie di questo trattamento. La narcosi associata al rilasciamento muscolare evita le fratture e le lussazioni, l'ipossia (a volte fatale) che può far seguito ad un laringospasmo o ad un'apnea di origine centrale, l'ansietà estrema dei pazienti che un tempo richiedeva a volte l'interruzione del trattamento, ed infine tutti quei fenomeni cardiovascolari legati ad ipertonia vagale che possono provocare anche l'arresto cardiaco.

b) *Oculistica.* – Un buon rilassamento dei muscoli estrinseci dell'occhio è spesso molto utile. La succinilcolina, avendo la proprietà di aumentare la pressione intraoculare, è controindicata in tutti i casi di ipertensione oculare (glaucoma).

c) *Laringospasmo.* – In caso di laringospasmo severo l'uso appropriato di farmaci di blocco neuromuscolare può essere l'unica terapia capace di salvare la vita del paziente. La dose deve essere più che generosa onde assicurare il completo rilassamento dei muscoli della glottide; i farmaci di scelta sono naturalmente quelli che agiscono più rapidamente, come la succinilcolina o il suxetonio. L'intubazione endotracheale non è essenziale, ma bisogna tener presente che il laringospasmo può riprodursi una volta esaurito l'effetto del miorilassante: in tali casi si ottengono ottimi risultati con l'applicazione di anestetici locali (*pantocaina, cocaina*) nella faringe e sulle corde vocali, dopo avere naturalmente ripetuto il trattamento iniziale.

d) *Disordini neuromuscolari.* – I farmaci di blocco neuromuscolare sono stati preconizzati per la terapia sintomatica di alcuni disturbi neuromuscolari caratterizzati da un aumento del tono muscolare. Con somministrazioni per via intramuscolare di piccole dosi di c. a media o lunga durata di azione in sospensione oleosa sono stati trattati i seguenti disordini neuromuscolari: *rigidità di origine centrale* e *discinesie*; *spasmi muscolari* di origine periferica; *spasmi sostenuti da lesioni del midollo spinale* (morbo di Little, sclerosi multipla, poliomielite); *tetanie* (ipoparatiroidismo e insufficienze di calcio). I risultati non sono stati soddisfacenti. I c. sono invece ancora usati nella terapia del tetano, per vincere il trisma e le convulsioni cloniche; sono necessarie dosi piuttosto alte, tali da produrre depressione respiratoria. È ovvio che in questi casi è essenziale mantenere una perfetta ossigenazione del malato ricorrendo, se necessario, al polmone di acciaio o agli autorespiratori.

Tecniche di somministrazione

Il dosaggio dei c. dipende dalla sensibilità individuale e dai sinergismi degli altri farmaci impiegati durante l'anestesia. Quanto alla sensibilità individuale, in pratica, l'anestesista potrà basarsi sugli effetti ottenuti con la dose iniziale che sarà determinata dal peso, dall'età, dal sesso, dalla muscolatura e dalle varie condizioni patologiche dell'ammalato. Tra le più comuni condizioni patologiche che aumentano la sensibilità ai farmaci in questione sono: la disidratazione e gli squilibri idroelettrolitici, il danno epatico. Alcuni stati patologici provocano una diminuzione delle colinesterasi plasmatiche (avvelenamenti acuti o cronici da fosforo e da anticolinesterasici, neoplasie con metastasi diffuse, cirrosi epatica, etc.).

Per interventi di durata superiore ai 30-45 min si sogliono usare dosi iniziali di D-tubocurarina dell'ordine di 25-30 mg; è allora possibile eseguire l'intubazione endotracheale dopo induzione con solo *tiopentale sodico*. Per il mantenimento dell'anestesia si somministrano $N_2O + O_2$ con dosi suppletive di *tiopentale* o di analgesici endovenosi; l'etere è particolarmente indicato per potenziare l'azione miorilassante del c. Il respiro è controllato durante tutto l'intervento e il *silenzio respiratorio* così provocato facilita le manovre del chirurgo. Quando l'intervento si prolunga oltre i limiti di azione della prima dose di c., si somministrano dosi successive di 3-5 mg onde mantenere il rilassamento muscolare. È evidente che alla fine dell'intervento gli scambi respiratori saranno inadeguati, soprattutto se si è dovuto provvedere al rilassamento necessario per la chiusura dell'addome con ulteriori dosi di c. Bisogna allora somministrare una dose appropriata di un decurarizzante. I migliori risultati si ottengono con la *neostigmina* che agisce più lentamente, ma molto più a lungo dell'*edrofonio*. La *neostigmina* deve essere associata ad atropina o a scopolamina, necessarie a bloccare gli effetti « muscarinici » (ipotensione, bradicardia, broncospasmo, aumento della peristalsi, etc.). Quando il malato è ancora ben *curarizzato*, la dose media di *miscela decurarizzante* per un adulto normale è di 2,5 mg di *neostigmina* con 1,5 mg di atropina. Dopo la ripresa delle normali funzioni respiratorie i malati devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per assicurarsi contro il pericolo di una possibile ricurarizzazione; se ciò avviene, la somministrazione di metà o un terzo della dose iniziale di miscela decurarizzante è di solito sufficiente.

Quando si usa la succinilcolina per un rilassamento muscolare prolungato essa si somministra con la tecnica della perfusione endovenosa continua. Le soluzioni usate sono allo 0,1 o 0,2% (in soluzione glicosata 5% o in soluzione fisiologica). L'intubazione endotracheale può essere effettuata o aumentando adeguatamente la velocità di perfusione, oppure somministrando una singola dose del farmaco atta a produrre il rilassamento dei muscoli della glottide. Onde evitare un iperdosaggio del farmaco la velocità di perfusione deve essere regolata in modo tale da non provocare la completa paralisi diaframmatica; se invece è necessario produrre l'apnea bisognerà ridurre di tanto in tanto la velocità di perfusione fino ai primi segni di ripresa dell'attività respiratoria.

Pericoli e controindicazioni

1. *Ipotensione.* – Si riscontra più di frequente dopo somministrazione di D-tubocurarina o dimetil-tubocurarina. Può essere evitata iniettando lentamente il farmaco, soprattutto quando il malato è in un piano profondo di anestesia. Le cadute pressorie, quando non tendono a correggersi spontaneamente entro pochi minuti, vengono efficacemente trattate con l'impiego di amine simpaticomimetiche.

2. *Apnea centrale.* – A volte un'apnea provocata dai farmaci non depolarizzanti può non essere reversibile con i normali antagonisti di questi farmaci. Si può trattare di

Digitized by Google

un'apnea di origine centrale, provocata dall'associazione del c. con altre sostanze capaci di deprimere i centri respiratori: morfina, meperidina, barbiturici e ciclopropano. Tra le cause che possono provocare questo fenomeno bisogna ricordare un basso tasso ematico di potassio e gli squilibri idroelettrolitici, soprattutto quando, nello stesso paziente, vengono usati due farmaci curarici con opposti meccanismi di azione.

3. *Apnea prolungata da succinilcolina.* – A volte una normale dose di succinilcolina può provocare un'apnea particolarmente lunga; contrariamente a quanto si pensava sino a pochi anni fa, questa non è dovuta unicamente ad una diminuzione delle pseudocolinesterasi plasmatiche. Recenti ricerche hanno dimostrato l'importanza di altri fattori quali gli squilibri idroelettrolitici.

4. *Controindicazioni.* – L'unica controindicazione per i miorilassanti non depolarizzanti sembra essere la *myasthenia gravis.* I pazienti affetti da questa malattia possono essere trattati con i depolarizzanti, ma, per quanto la letteratura riporti parecchi casi nei quali si sono somministrati con successo la succinilcolina o il decametonio, è prudente astenersi quanto più è possibile dall'usare sostanze che bloccano la trasmissione neuromuscolare. Le affezioni renali con oliguria non costituiscono una controindicazione all'uso dei c. Se però si usano quei farmaci che sono eliminati essenzialmente attraverso l'emuntorio renale (D-tubocurarina, benzochinonio, decametonio) è bene controllare accuratamente il dosaggio poiché l'accumulo dei farmaci nell'organismo potrà eventualmente provocare sia un prolungamento della paralisi, sia una *ricurarizzazione tardiva* del paziente.

Bibliografia

Adriani J., *The Pharmacology of Anesthetic Drugs*, 1952, Thomas, Springfield.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Marini-Bettolo G. B., *Curare and Curare-like Agents*, 1959, Elsevier, Amsterdam.
Curare and Anticurare Agents, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1951, 54, 297.
Dripps R. D., *Ann. Surg.*, 1953, 137, 145.
Foldes F. F., *Muscle Relaxants in Anesthesiology*, 1957, Thomas, Springfield.
Griffith H. R., Johnson G. E., *Anesthesiology*, 1942, 3, 418.
McIntire A. R., *Curare, Its History, Nature and Clinical Use*, 1957, Univ. Press, Chicago.
Sympos. on Muscle Relaxants, *Anesthesiology*, 1959, 20, 407.
Vourc'h G., in *International Encyclopedia of Pharmacology*, 1967, 14, II, Pergamon, Oxford, p. 517.

ROBERTO OTTOLENGHI*

CURIETERAPIA: v. RADIOTERAPIA.

CURIO: v. ELEMENTI CHIMICI.

CUSHING, MORBO E SINDROME DI

Sin.: ipercorticosurrenalismo.

SOMMARIO

Definizione (col. 1953). - **Generalità** (col. 1954). - **Etiologia e patogenesi** (col. 1954). - **Anatomia patologica** (col. 1956). - **Sintomatologia** (col. 1957). - **Forme cliniche** (col. 1960). - **Diagnosi** (col. 1960). - **Diagnosi differenziale** (col. 1965). - **Decorso** (col. 1965). - **Terapia** (col. 1965).

Definizione

Si intende per sindrome di Cushing un quadro d'iperfunzione corticosurrenalica in cui l'eccessiva increzione cortisolica è all'origine delle caratteristiche manifestazioni cliniche e dismetaboliche: l'iperincrezione di steroidi androgeni è accessoria, mentre la produzione di aldosterone è solitamente normale. Tale sindrome riconosce in genere la sua etiologia in una neoplasia corticosurrenale (adenoma o adenocarcinoma), in cui la secrezione di cortisolo è indipendente dall'ACTH. Per morbo o malattia di Cushing in senso stretto si intende un processo morboso in cui il corteo sindromico proprio della s. di C. è secondario a una iperincrezione di ACTH da parte di una neoplasia ipofisaria.

Modernamente, l'evidenziazione di quadri di iperplasia corticosurrenalica da ACTH « ectopico » e il concetto di Liddle relativo ai livelli « impropri » di ACTH (v. sotto) hanno reso la differenziazione tra morbo e sindrome di C. piuttosto schematica e consigliano una trattazione unitaria degli ipercorticosurrenalismi.

Generalità

Si deve la prima descrizione della sindrome (1932) a H. Cushing, che illustrò un quadro costituito da obesità addominale, diabete mellito, ipertensione, osteoporosi, strie rubre cutanee, irsutismo, disturbi della sfera sessuale e, in base all'osservazione di una concomitante iperplasia basofila della preipofisi, gli diede l'appellativo di « basofilismo pituitarico ».

Etiologia e patogenesi

La s. di C. è una malattia rara (1 caso su 1000 autopsie) che colpisce prevalentemente il sesso femminile (il rapporto con quello maschile è di 4 : 1), soprattutto tra la 3ª e la 4ª decade di vita.

La condizione fisiopatogenetica fondamentale della malattia è costituita dall'esaltata attività secretoria della corteccia surrenale. L'ipersecrezione interessa con marcata prevalenza la steroidogenesi cortisolica, mentre l'esaltata attività di sintesi di altri settori del corticosurrene e in particolare di quello androgenopoietico è marginale.

Lo stato di ipercorticosurrenalismo che sta alla base della s. di C. può avere diverse origini.

Esso può essere, anzitutto, dovuto alla presenza di tumori endocrino-secernenti della corteccia surrenale, nella specie di adenomi o di adenocarcinomi. Secondo le più recenti statistiche (Sprague e coll.; Soffer e coll.; Cohen e coll.) ripetono questa origine circa il 30% di tutti i casi di s. di C. dell'adulto e, di questo gruppo, gli adenomi costituiscono più della metà. Nei bambini i tumori corticosurrenali ricorrono con maggiore frequenza e il rapporto tra neoplasie benigne e maligne muta: Soffer e coll. raccolgono dalla letteratura 42 casi di adenocarcinoma e 14 di adenoma benigno su 73 malati. L'ipersecrezione di questi tumori è autonoma, vale a dire indipendente dalla stimolazione corticotropa preipofisaria, che viene, anzi, solitamente inibita dall'elevato tenore di cortisolo che si stabilisce nel plasma. L'ipercortisolismo in questi casi è, quindi, espressione del disordine increto rio del tumore: la sua indipendenza dal controllo ipotalamo-ipofisario ha ispirato alcune prove dinamiche di laboratorio per il riconoscimento del tumore surrenalico (v. sotto).

Una parte della casistica (le forme di s. di C. da cosiddetto ACTH-ectopico o paraneoplastiche) riconosce la sua origine in tumori non surrenalici né ipofisari, che danno luogo al fenomeno della paracrinia, sono cioè capaci di assumere un'attività similsecretoria e di produrre sostanze che, sotto il profilo biologico, fisicochimico e immunologico sono molto affini all'ACTH (Liddle e coll.). Questi tumori stimolano la steroidogenesi del cortisolo, del corticosterone e dei 17-chetosteroidi da parte della corteccia surrenale, che va incontro a iperplasia. L'alta cortisolemia che ne consegue inibisce la produzione di ACTH da parte della preipofisi, ma non la secrezione della sostanza ACTH-simile del neoplasma. Il quadro cushinghiano

Digitized by Google

che riconosce questa origine mostra talora qualche differenza rispetto a quello classico e ne costituisce varietà cliniche particolari (v. sotto). Il tumore con le attività paracriniche sopra menzionate che più frequentemente ricorre (circa la metà dei casi) è il microcitoma bronchiale, detto anche carcinoma a chicchi d'avena. Sono stati descritti altresì tumori del timo (20% dei casi), del pancreas, adenomi bronchiali e, in casi assai rari, tumori della mammella, del colon, dell'ovaio, del testicolo, della prostata, dei reni, della tiroide, delle ghiandole salivari.

Un terzo gruppo di sindromi cushinghiane è quello che si accompagna alla cosiddetta « iperplasia surrenalica ». Questo termine risponde più ad un concetto funzionale che ad una precisa entità morfologica, almeno nell'uso che di esso fanno gli studiosi moderni, specie americani. Infatti, l'iperplasia surrenalica, così concepita, non è necessariamente caratterizzata da aumento di volume della ghiandola, potendo questo essere anche normale, o da un ben definito quadro istologico. In definitiva, sotto l'etichetta di s. di C. da iperplasia surrenalica vengono accolti quei casi in cui l'iperfunzione del corticosurrene, e in particolare l'iperincrezione cortisolica, non sono dovuti a tumore funzionante della corteccia o a tumori paracrinici extra-endocrini, per quanto in questo secondo caso la sostanza ACTH-simile prodotta dal tumore possa determinare, al pari della vera corticostimolina, un certo grado d'iperplasia della corteccia surrenale e la sollecitazione funzionale di quest'ultima sia pur sempre alla base del quadro cushinghiano.

Nell'iperplasia surrenalica la corteccia surrenale mostra di essere tuttora ACTH-dipendente, mostra, cioè, di rispondere ancora alla stimolazione corticotropinica e alla soppressione della secrezione endogena, anche se l'effetto inibitorio dei corticoidi è sentito in misura minore che nel soggetto normale. Sulla base di questo comportamento sono state elaborate prove funzionali di diagnostica e di diagnostica differenziale (v. sotto).

In passato era stata postulata la possibilità di un'iperplasia surrenale primitiva, non dovuta, cioè, ad un eccesso di stimolazione corticotropinica. Attualmente prevale, invece, il concetto che in tutti i casi di s. di C. da iperplasia surrenalica sia in gioco un errore in eccesso della produzione di ACTH. Tale eccesso potrebbe essere patogeneticamente legato alla presenza di adenomi preipofisari a secrezione corticotropinica, nei casi nei quali tale presenza è riscontrata (cosiddetto m. di Cushing). Nel caso in cui l'ipofisi anteriore non è sede di adenomi responsabili d'ipersecrezione di ACTH è giocoforza pensare che sia venuto meno il normale meccanismo di controllo a retroazione (cosiddetto *feedback* negativo), in virtù del quale cortisolo e ACTH condizionano reciprocamente il rispettivo coefficiente di produzione e in tal modo tendono a mantenere costante il regime incretorio del sistema. È possibile che nella s. di C. di questo tipo il gioco di reciproco controllo si sia assestato ad un livello più alto (cosiddetto fenomeno di *resetting*). Peraltro il dosaggio dell'ACTH in questi casi non rivela costantemente alti tassi plasmatici, come sarebbe da attendersi; anzi in taluni casi vi sono livelli del tutto normali. Al concetto di ipercorticotropinemia, quindi, è stato sostituito quello di livelli corticotropinemici « impropri » (Liddle), in base a due considerazioni: che in presenza di un regime ipercortisolemico anche un tasso corticotropinemico normale è da considerarsi elevato; che nel paziente cushinghiano non si ha di solito la flessione circadiana serotino-notturna della produzione di ACTH, sicché questa, globalmente considerata nell'arco delle 24 ore, risulta maggiore che nel soggetto normale.

Un ultimo meccanismo patogenetico è quello *iatrogeno*, che porta alla formazione di un quadro cushinghiano come conseguenza di una prolungata terapia corticoide.

L'origine delle più caratteristiche manifestazioni della s. di C. va ricercata nell'eccesso di cortisolo. Dal perturbamento del metabolismo protidico, glicidico e lipidico, dovuto a tale eccesso (inibizione della sintesi proteica, accentuata gliconeogenesi dalle proteine e dai grassi, effetto antinfiammatorio e antireattivo, etc.), hanno origine la perdita di tessuto sottocutaneo, l'assottigliamento della cute e la formazione delle caratteristiche strie rubre, l'impoverimento della matrice proteica dell'osso e la conseguente osteoporosi, l'ipotrofia muscolare e la concomitante astenia, accentuata dall'ipokaliemia anch'essa d'origine ipercortisolica, l'iperglicemia e l'eventuale glicosuria, la scarsa tolleranza ai glicidi e la ridotta sensibilità all'insulina, la tendenza policitemica, la neutrofilia, l'eosinopenia, la frequenza dei processi infettivi con mitigate manifestazioni infiammatorie ma con decorso clinico severo, le manifestazioni di fragilità vasale, etc. L'ipertensione sembra legata alla ritenzione idrominerale e al potenziamento dell'azione vasocostrittrice noradrenalinica da parte del cortisolo.

Anatomia patologica

Il surrene può essere sede (v. *etiologia e patogenesi*) di tumore endocrino-secernente, adenoma o adenocarcinoma. L'adenoma si presenta capsulato, unico, di vario volume, talora anche di dimensioni assai cospicue; le cellule sono voluminose, ricche di lipidi e di glicogeno. Non sempre agevole è la distinzione dell'adenoma dall'adenocarcinoma surrenale, nel quale il parenchima, organizzato spesso a cordoni solidi, mostra zone sparse di necrosi e di emorragia e quadri di polimorfismo cellulare.

Nell'ipofisi, il classico reperto di Cushing, l'adenoma basofilo, non è il più comune: con assai maggiore frequenza ricorre l'adenoma cromofobo e, in più rare occasioni, sono stati riscontrati anche adenomi eosinofili. Con caratteri clinici ora di benignità ora di malignità essi raramente possono deformare la sella turcica, assumere sviluppo extrasellare e causare una sindrome chiasmatica o altre manifestazioni neurologiche secondarie. Questi tumori possono comparire, o quanto meno rendersi clinicamente manifesti, in pazienti cushinghiani che abbiano subito la surrenectomia totale bilaterale, a maggiore o

Fig. 1. Cellule basofile del lobo anteriore dell'ipofisi. 1) Cellula basofila normale. 2-6) Cellule basofile ialine, in vari stadi di ialinizzazione. (*Da Crooke, ridisegnata*).

Digitized by Google

Fig. 2. *A sinistra*: s. di C. da iperplasia surrenalica. Notare l'atrofia degli arti in confronto all'adiposità del tronco. *A destra*: particolare della stessa paziente. Notare le caratteristiche strie rubre addominali. (*Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Torino*).

minore distanza di tempo dall'intervento (Salassa e coll.; Nelson e coll.). Frequente nell'ipofisi è la degenerazione ialina con trasformazione colloidale degli elementi basofili (cellule di Crooke [fig. 1]) cui si attribuisce da molti il significato di processo secondario all'eccessiva secrezione cortisolica.

Il reperto, frequente, di osteoporosi è solitamente diffuso a tutto il sistema scheletrico, ma ha particolare evidenza alle vertebre e alle ossa lunghe.

V'è sovente spiccata e progressiva arteriosclerosi dei grossi vasi e possono ritrovarsi le classiche alterazioni anatomopatologiche dell'apparato cardiocircolatorio proprie degli stati ipertensivi. Frequenti i quadri di nefrosclerosi e talora di nefrocalcinosi.

Un certo grado di atrofia genitale (utero, ovaio, testicoli) è reperto non raro.

Il pancreas può mostrare quadri di degenerazione grassa e iperplasia delle cellule.

Sintomatologia

Il quadro clinico si istituisce per solito con una certa lentezza e gradualità; più rapidamente, tuttavia, nei casi in cui è in causa un carcinoma surrenale. Le manifestazioni iniziali sono poco caratteristiche e consistono in aumento del peso con arrotondamento del viso e in ipertensione. Quando il quadro ha raggiunto la sua interezza, il paziente accusa soggettivamente una notevole astenia e adinamia muscolare, impotenza, ridotta libido, amenorrea, etc., e presenta un tipico aspetto: la faccia è tondeggiante e congesta (faccia lunare [fig. 3]); in confronto agli arti, rimasti sottili, spicca la corpulenza del tronco: l'adipe è infatti accumulato soprattutto all'addome, al torace, alla regione cervicale dove esso, aggiungendosi a un certo grado di cifosi, forma un vero e proprio gibbo (gibbo di bufalo); i muscoli sono ipotonici e ipotrofici; sulla cute si osservano le cosiddette strie rubre (*striae purpureae distensae cutis*): sono, queste, alterazioni della cute della lunghezza da 3 a 10 cm e della larghezza da 1 a 3 cm, assai simili alle smagliature gravidiche, dalle quali si differenziano per la colorazione rossa o rosso-violetta. Esse compaiono prevalentemente sui quadranti inferiori addominali e quivi presentano decorso longitudinale a fiamma, ma possono osservarsi anche altrove (ascelle, seno, regioni glutee, fianchi, etc. [figg. 2 e 4]). Sulla cute, sottile, con abbondante secrezione sebacea, possono apprezzarsi altri segni d'ipercortisolismo: facilità alle abrasioni, alle infezioni, alle ecchimosi, alle petecchie, alle soffusioni emorragiche. L'acne, non infrequente, è tanto più facile ad osservarsi quanto più spiccata è l'impronta androgena dell'iperattività surrenalica e altrettanto può dirsi dell'irsutismo, riconoscibile nella donna e nei quadri più tipici sotto forma di ipertricosi solitamente modesta al volto, alle regioni mammarie, addome, arti, etc., mentre nelle forme a spiccata impronta androgena, soprattutto nei casi secondari a carcinoma surrenale, si possono raggiungere gradi marcati di irsutismo con concomitanti manifestazioni di virilizzazione (ipertrofia della clitoride).

È presente, in un'alta percentuale di casi, osteoporosi, riconoscibile radiologicamente, che colpisce di preferenza le vertebre e le ossa lunghe, ma non risparmia il bacino, le coste, il cranio: essa si manifesta clinicamente con cifosi del tratto cervicale e, più raramente, con infrazioni e fratture spontanee; molto frequenti le sintomatologie rachialgiche e lombosciatalgiche.

L'ipertensione è pressochè costante: soltanto in un limitato numero di casi, però, si hanno ipertensioni di grado molto elevato, con le alterazioni proprie degli stati ipertensivi e la possibilità di quadri d'insufficienza cardiocircolatoria, come pure di complicanze cerebrovascolari, entrambe cause possibili dell'*exitus*. L'ipertensione e le lesioni vasali spiegano la possibilità di alterazioni renali, di cui è espressione la proteinuria, talora con cilindruria ed ematuria; il

Digitized by Google

Fig. 3. Soggetto affetto da s. di C. Stessa paziente della fig. 2: notare la caratteristica *facies* a luna piena. (*Ist. di Semeiotica medica, Univ. di Torino*).

processo nefrosclerotico può condurre all'insufficienza renale.

Possono comparire, altresì, disturbi psichici, più frequentemente sotto forma di stati depressivi, più raramente di stati ipomaniacali.

Nel sangue è comune il riscontro di policitemia, responsabile, insieme alla vasodilatazione, del colorito rubizzo; nella formula si rilevano neutrofilia con linfo- ed eosinopenia.

Con l'ausilio del laboratorio possono essere precisate le alterazioni dei diversi metabolismi dovute all'ipercortisolismo. Il perturbamento del ricambio lipidico è denunciato dagli alti tassi ematici del colesterolo, degli acidi grassi e dei grassi neutri e dalla scarsa risposta al carico con lipidi. Il bilancio dell'azoto mostra netta tendenza ad essere negativo. Il metabolismo glicidico rivela in 4 casi su 5 i segni d'una deviazione in senso diabetico: tendenza iperglicemica, scarsa tolleranza ai glicidi denunciata dalla curva da carico con glicoso, non raramente un certo grado d'insulino-resistenza. Un vero e proprio quadro diabetico è presente soltanto nel 20% dei casi.

Fig. 4. Particolare diffusione delle strie rubre e dell'acne in un altro caso di sindrome di C. da iperplasia surrenalica. (*Ist. di Semeiotica Medica, Univ. di Torino*).

L'ipercortisolismo promuove altresì la ritenzione di Na e l'escrezione di K e, se questa deviazione del metabolismo elettrolitico è di grado marcato, può esitare nell'alcalosi ipokaliemica.

Il quadro ormonale della s. di C. è caratteristico e di rilevante importanza ai fini diagnostici, sicchè verrà illustrato in questo capitolo. Nei casi in cui è in causa un tumore ipofisario o un tumore extraendocrino ACTH-secernente, il quadro clinico si arricchisce delle manifestazioni locali e generali proprie di questo.

Forme cliniche

Il quadro clinico della s. di C. può discostarsi da quello paradigmatico ora descritto per l'assenza di questo o di quell'altro sintomo, nessuno tra quelli ricordati potendosi definire assolutamente costante.

Forme cliniche particolari si danno quando è in causa il carcinoma surrenalico: in questi casi è presente, accanto a quella cortisolica, un'esaltata produzione di steroidi androgeni e nel quadro si fanno allora marcate le connotazioni mascoline (irsutismo, virilizzazione, etc.). In questo settore della patologia corticosurrenale si passa attraverso forme a impronta androgena sempre più marcata e a manifestazioni dismetaboliche sempre più attenuate alla sindrome surreno-genitale da carcinoma del surrene. La frequenza con la quale questo ricorre nella s. di C. infantile spiega la frequente e spiccata impronta virilizzante che il quadro assume a questa età.

Quadri particolari e sovente incompleti sono quelli dovuti a tumori extraendocrini secernenti sostanze ACTH-simili: il quadro vi è spesso attenuato e largamente incompleto, nonostante livelli elevatissimi di cortisolemia, la pigmentazione melaninica vi è marcata e costante e frequentissima è l'ipokaliemia d'alto grado.

Diagnosi

L'accertamento diagnostico si vale essenzialmente delle indagini ormonali di laboratorio. Queste si propongono due differenti compiti: l'accertamento dell'ipercorticosurrenalismo e l'accertamento della sua origine e natura.

1. *Accertamento dell'ipercorticosurrenalismo.* – Esso è fondato sulla constatazione di due particolari fenomeni propri della s. di C.: da un lato l'esaltata produzione di cortisolo, dall'altro il perturbamento dei meccanismi di controllo a retroazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene. Questo perturbamento, che già si manifesta nell'assenza del normale ritmo circadiano dell'attività ipofisosurrenalica (fig. 5), può essere rivelato dalle prove d'inibizione al desametasone, poiché, nel caso che la s. di C. sia dovuta ad iperproduzione di ACTH, il sistema ACTH-secernente si dimostra meno sensibile all'inibizione corticoide; nel caso che la s. di C. sia dovuta a iperattività primitiva della corteccia surrenale e cioè a tumori secernenti, tale iperattività non verrà modificata dalla somministrazione di desametasone, vuoi perchè in questi casi la secrezione di ACTH è già sensibilmente inibita dall'elevato tasso cortisolemico, vuoi perchè, comunque sia, l'esaltata steroidogenesi tumorale è indipendente dal controllo corticotropinico.

Tra le molte indagini ormonali proposte ai fini d'accertamento, si segnalano qui quelle più valide e segnatamente quelle che non richiedono un laboratorio particolarmente specializzato.

L'iperproduzione cortisolica può essere svelata dal do-

Digitized by Google

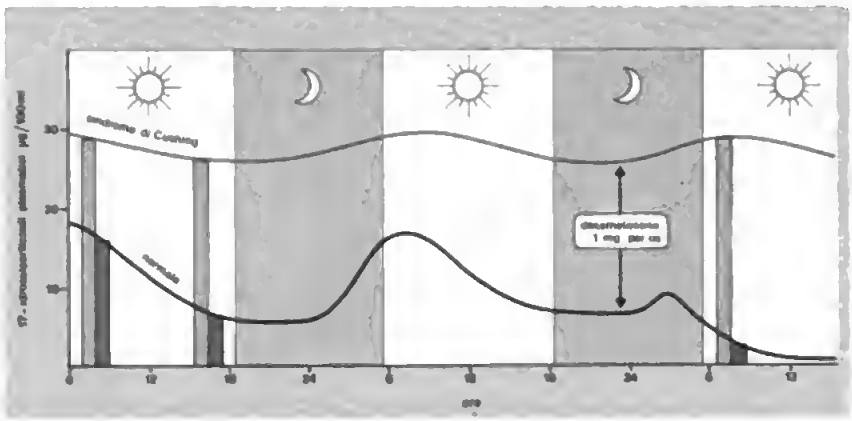


Fig. 5. Figura illustrante l'andamento dei 17-idrossicorticoidi plasmatici nel soggetto normale e nella s. di C. *A destra* si noti l'effetto di una singola dose di desametasone (1 mg) *per os* che nei soggetti normali blocca il caratteristico aumento mattiniero dei 17-idrossicorticoidi plasmatici mentre non ha alcun effetto nei soggetti affetti da s. di C.

saggio dei 17-idrossisteroidi (cosiddetti cromogeni Porter-Silber), poiché l'escrezione urinaria di questi steroidi è specchio, sia pure approssimativo, dell'increzione quotidiana di cortisolo. Il valore escretorio normale è di 5-8 mg/24 h; esso aumenta sensibilmente nella s. di C., specie nei casi di tumore surrenalico. La produzione di cortisolo è peraltro elevata nei soggetti obesi, in grossolano rapporto con la loro mole somatica. Pertanto da alcuni l'escrezione dei 17-idrossisteroidi viene valutata in funzione del peso corporeo: valori superiori a 0,12 mg/kg/ 24 h sarebbero indicativi della s. di C. (v. sotto). Anche nell'ipertiroidismo l'escrezione urinaria dei 17-idrossisteroidi è aumentata in ragione del più rapido metabolismo, peraltro in questa condizione il tasso ematico del cortisolo sarà normale (12-13 γ % ml), mentre è elevato nella s. di C. Con precisione assai maggiore che attraverso l'escrezione giornaliera dei 17-idrossisteroidi, la produzione di cortisolo può essere valutata determinando, con tecnica radioisotopica, il coefficiente d'increzione. Si può ricorrere altresì al dosaggio degli steroidi 17-chetogenici delle urine, che, solitamente, dà gli stessi ragguagli di quello dei 17-idrossisteroidi.

L'escrezione dei 17-chetosteroidi non è sempre aumentata in misura sensibile nella s. di C. salvo che nella varietà clinica mista, a cavallo tra la s. di C. classica, dismetabolica, e la sindrome surreno-genitale, per solito dovuta a tumori surrenalici.

L'andamento dell'eliminazione urinaria quotidiana di cortisolo libero (valori normali: 30-60 µg/24 h) è assai indicativo per la s. di C. quando tale eliminazione superi i 200 µg/24 h.

Una prova di grande valore diagnostico è quella di Nugent (*single dose dexamethasone suppression test*): se il tasso plasmatico del cortisolo alle 8 del mattino non scende al disotto dei 10 µg % ml dopo la somministrazione, alle ore 23 del giorno precedente, di 1 mg di desametasone per via orale, le probabilità che si tratti d'una s. di C. sono elevatissime (fig. 5). Valida prova pure, ma meno dirimente della precedente, è quella di Liddle 1 (*low dose dexamethasone suppression test*): la somministrazione per 2 giorni di 0,5 mg di desametasone ogni 6 h fa sì che nel soggetto normale il cortisolo plasmatico si riduca a tracce e che l'eliminazione urinaria dei 17-idrossisteroidi scenda al disotto dei 3 mg/24 h; nella s. di C. i valori escretori si mantengono sopra tale limite.

2. *Accertamento fisiopatogenetico.* – Le indagini ormonali si prestano altresì a perfezionare la diagnosi, stabilendo se la s. di C. dev'essere ricondotta alla cosiddetta « iperplasia surrenalica » oppure a tumore funzionante della corteccia surrenale. Nel primo caso l'attività del surrene è ancora subordinata al controllo corticotropinico, anche se il sistema ipotalamo-ipofisario ACTH-secernente è meno sensibile che di norma all'inibizione corticoide; nel caso del tumore, il sistema di controllo a retroazione (*feedback* negativo) non è più operante e la produzione ormonica del tumore è indipendente dall'azione dell'ACTH. Queste premesse di fisiopatologia trovano riscontro, tuttavia non costante, nelle seguenti prove. Nella prova di stimolo con ACTH (0,25 mg di ACTH sintetico perfuso endovena nel tempo di 6-8 h [fig. 6]) l'escrezione dei 17-idrossisteroidi nelle 24 h aumenta di 2-4 volte nel soggetto normale e altrettanto avviene nei casi di s. di C. da iperplasia surrenale; l'aumento manca nei casi di carcinoma (con qualche possibile eccezione) e viene osservato in circa il 50% dei casi

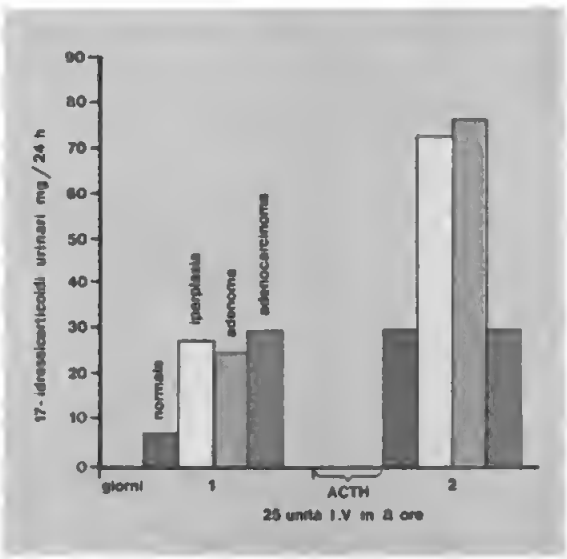


Fig. 6. Schema illustrante l'esecuzione e l'interpretazione del test dell'ACTH. Nel soggetto normale l'iniezione e.v. o i.m. di ACTH provoca un aumento di 2-3 volte nell'escrezione dei 17-idrossicorticoidi urinari. Tale aumento si osserva anche nei soggetti con s. di C. dovuta a iperplasia o adenoma corticosurrenalico: tali soggetti partendo da valori basali già più elevati raggiungono in genere dopo stimolo corticotropinico valori di ca. 10 volte il normale. I soggetti con carcinoma surrenalico, indipendente dalla stimolazione con ACTH, mostrano invece delle variazioni minime.

Digitized by Google

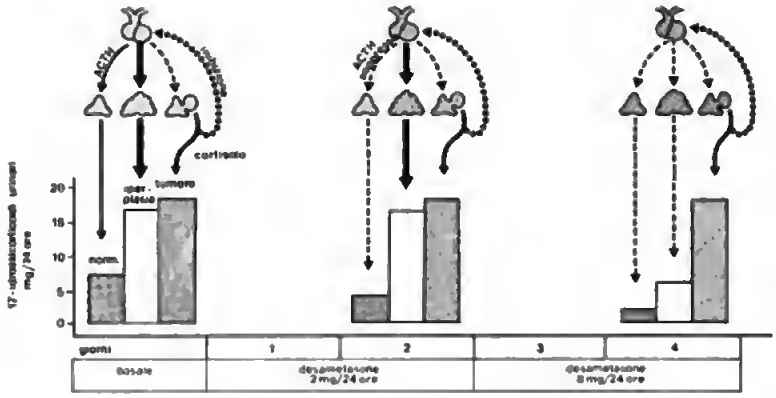


Fig. 7. Schema illustrante l'esecuzione e l'interpretazione del test al desametasone. *A sinistra*, si notano le differenze nei valori basali, significative tra normali e s. di C. e non significative tra iperplasia e tumore. Dopo la somministrazione nei giorni 1 e 2 di 2 mg di desametasone, si osserva una notevole riduzione dell'escrezione dei 17-idrossicorticoidi nei normali: negli ipercorticosurrenalici invece non si osservano modificazioni. Dopo la somministrazione di 8 mg al dì nei giorni 3 e 4, la risultante inibizione corticotropinica provoca una caduta nella escrezione dei 17-idrossicorticoidi nei soggetti con s. di C. da iperplasia, mentre i soggetti con tumore, indipendente dalla regolazione tropinica, non mostrano variazioni.

in cui è in causa l'adenoma. Alla prova d'inibizione con desametasone (prova di Nugent predetta; il prova di Liddle o *high dose dexamethasone suppression test*, dove il desametasone viene somministrato per 2 giorni alla dose di 8 mg quotidiani anzichè 2 [fig. 6], come nella prova di Liddle I) di regola i casi dovuti a tumore surrenalico non rispondono, mentre un effetto inibitorio, seppure meno accentuato che di norma, si rivela nei casi da iperplasia surrenalica. Anche per questa prova, che pure sembra più aderente alle premesse fisiopatologiche di quella di stimolazione, il comportamento ora illustrato non manca di eccezioni.

La prova al metirapone (Metopirone®) è negativa nei casi da tumore, positiva, invece, in quelli da iperplasia, in ragione di uno o più dei tre meccanismi seguenti: il metirapone non è sufficiente a ridurre gli elevati tassi cortisolemici di tanto da raggiungere la soglia di sensibilità del sistema ACTH-secernente; questo è a sua volta scarsamente sensibile, perchè cronicamente inibito; il tumore, infine, è ACTH-indipendente (fig. 8).

Fra gli esami ormonali utili alla discriminazione tra tumore ed iperplasia surrenalica molto valido si è dimostrato il dosaggio del cortisolo, effettuato separatamente sul sangue refluo delle due vene surrenaliche: si registrano valori alti e uguali in caso di iperplasia, valori elevati dal lato del tumore e molto bassi dall'altro in caso di adenocarcinoma e carcinoma. A tutt'oggi, invece, il dosaggio dell'ACTH plasmatico non ha corrisposto alle aspettative dottrinali: infatti, in molti casi d'iperplasia surrenalica si possono registrare valori normali, come in casi di tumore è possibile riscontrare valori bassi e tuttavia ancora nei limiti inferiori della normalità. Reperti maggiormente in accordo con i presupposti fisiopatologici, cioè valori elevati di corticotropinemia, si hanno con maggiore frequenza quando è in gioco un adenoma ipofisario secernente ACTH o nelle s. di C. paraneoplastiche.

Agli esami ormonali ora ricordati si affiancano anche indagini volte alla definizione morfologica del tumore o dell'iperplasia. Tra queste si ricordano anzitutto le indagini radiografiche (retropneumoperitoneo con eventuale stratigrafia), al cui proposito va detto che la visualizzazione del tumore surrenalico è possibile in molti casi ma non in tutti e che non va dimenticata la possibilità che altre formazioni soprarenali simulino il tumore; l'apprezzamento dell'iperplasia è sempre fallace. Più recentemente sono state introdotte nella diagnostica fisiopatogenetica la scintigrafia dei surreni con colesterolo marcato, l'arteriografia e la venografia surrenaliche, quest'ultima non priva di rischi.

L'esame radiologico e quello neuroftalmologico possono risolvere il problema patogenetico quando sia presente un tumore sellare e questo abbia dato deformazioni dell'immagine sellare o erosione delle sue pareti, oppure abbia avuto estrinsecazione extrasellare e sia causa di una sindrome chiasmatica, evenienza quest'ultima piuttosto rara perché infrequente è, come s'è detto, l'espansione tumorale all'esterno della sella.

Per quanto riguarda i casi di s. di C. da tumore extraendocrino secernente sostanze ACTH-simili, il comportamento nei confronti delle prove dianzi ricordate può essere così schematizzato: alla prova di stimolo con ACTH si hanno risposte negative e positive a seconda che il

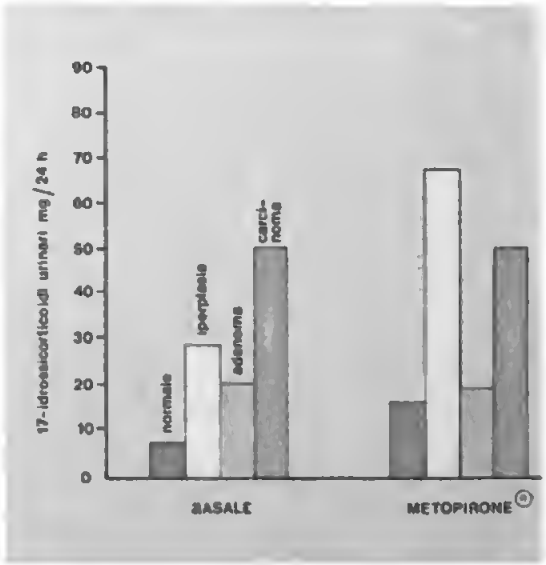


Fig. 8. Figura illustrante l'andamento nella escrezione dei 17-idrossicorticoidi urinari in soggetti con s. di C. di diversa etiologia, prima e dopo somministrazione di Metopirone®: si noti che nei casi in cui persiste un controllo corticotropinico (normali e s. di C. da iperplasia) si ha un significativo aumento nell'escrezione di 17-idrossicorticoidi, aumento che invece non si nota nell'adenoma e nell'adenocarcinoma che non rispondono allo stimolo dell'ACTH endogeno.

Digitized by Google

regime corticotropinemico si avvicini o no al livello (3 mU % ml) che rappresenta la stimolazione massimale; all'inibizione desametasonica la risposta è solitamente negativa; alla prova al metirapone la risposta può essere positiva o negativa in rapporto alla maggiore o minore concentrazione di cortisolo nel sangue.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta in primo luogo con le sindromi surrenogenitali. Facile è il riconoscimento di quadri di questo genere dovuti a iperplasia congenita del surrene, per le eventuali anomalie di sviluppo dell'apparato sessuale (quadro di pseudoermafroditismo) e per la tipica alterazione del profilo steroidurico che denuncia l'errore enzimatico che altera la steroidogenesi.

La differenziazione con le sindromi surrenogenitali da tumore surrenalico o da tumore ovarico virilizzante è fondata sull'assenza in queste forme delle espressioni ormonali di esaltata secrezione cortisolica e sull'assenza nel quadro clinico delle manifestazioni dismetaboliche.

L'assenza dell'impronta ipercortisolica, sia clinica sia ormonale, e i reperti locali (esplorazione vaginale, pneumoginecografia, celioscopia, etc.) consentono facilmente la diagnosi differenziale nel caso della sindrome di Stein-Leventhal.

La differenziazione più delicata e talvolta non facile è quella con le particolari forme di obesità stenica, nelle quali le espressioni d'ipercorticosurrenalismo (faccia lunare, strie rubre cutanee, ipertensione, diminuita tolleranza ai glicidi, etc.) e gli errori della regolazione corticotropinica tanto si avvicinano a quelli della s. di C. da simularla molto suggestivamente (Ceresa e coll.). L'obesità ubiquitariamente distribuita, l'assenza di astenia e di evolutività sono note cliniche discriminanti non sempre risolutive. Le stesse indagini ormonali (escrezione urinaria dei 17-idrossisteroidi per kg di peso, escrezione urinaria del cortisolo libero, test di Liddle I) non sono sempre dirimenti, mentre assai più valido appare il test di Nugent (Angeli e coll.).

Decorso

Il decorso della s. di C., pur con periodi di remissione, è ingravescente, e non soltanto quello delle forme tumorali. Il corso della malattia non trattata è calcolato in 5 anni e i pazienti soccombono per infezioni intercorrenti, nei confronti delle quali sono particolarmente predisposti e hanno scarsa difesa immunologica, per accidenti vascolari, più raramente per coma diabetico.

I carcinomi surrenali possono dare metastasi ai polmoni, ossa, cervello.

Il decorso e la prognosi della s. di C. iatrogena ovviamente dipenderà da vari fattori, quali la dose somministrata e la lunghezza della terapia. In linea di massima la prognosi è favorevole.

Terapia

La terapia mira alla soppressione o alla correzione dell'eccesso d'increzione surrenalica (cortisolica), che causa la sindrome, e varia o può variare secondo le diverse situazioni che di detta iperincrezione sono all'origine.

Nel caso di tumori monolaterali del surrene, l'ablazione chirurgica è la soluzione di scelta. Se la sede del tumore non è precisata, si procede all'esplorazione d'ambedue le regioni soprarenali e, in tali casi, la chirurgia moderna sembra sempre più abbandonare la tradizionale via di approccio lombare e orientarsi verso quella transaddominale, che offre la possibilità d'una visione contemporanea dei due surreni. Vale, ad ogni modo, la regola che il riscontro da un lato d'un surrene atrofico indizia la presenza di un tumore controlaterale, che con la sua eccessiva increzione di cortisolo, attraverso l'inibizione da questo esercitata sulla produzione di ACTH, di tale atrofia è responsabile. Importante, pertanto, è il trattamento cortisonico pre- intra- e postoperatorio (v. sotto), per ovviare al possibile deficit surrenalico una volta asportato il tumore secernente, e l'opportunità di associare ai corticoidi un trattamento corticotropinico (1 mg di corticotropina sintetica al giorno, iniziando 10 giorni prima dell'intervento) per agevolare la ripresa morfofunzionale del surrene atrofico.

I mezzi medici per frenare direttamente l'attività increttoria del corticosurrene, il metirapone (Metopirone®), l'*o*, *p*-DDD (per quest'ultimo dosi iniziali di 10 mg al dì, da ridursi successivamente a 3) sono di scarsa efficacia e vengono riservati ai casi inoperabili di tumore o a casi di tumore recidivante con metastasi.

La surrenectomia bilaterale rappresenta un mezzo di cura anche per i casi dovuti a cosiddetta iperplasia surrenalica e a quelli da cosiddetto ACTH ectopico. È oggi dai più consigliata la surrenectomia bilaterale totale anzichè subtotale. Quest'ultima, se generosa, non garantisce affatto dall'insufficienza surrenalica postoperatoria, specie in occasioni di stress; se risparmiatrice, non mette al riparo dalle recidive. L'intervento, per solito effettuato in due tempi, con precedenza alla surrenectomia sinistra, esige un trattamento cortisonico pre- intra- e postoperatorio oculato, al fine d'evitare l'insufficienza surrenalica. A questo scopo è particolarmente indicato il cortisolo iniettabile endovena, di cui può farsi generoso uso (400-600 mg al dì) nel giorno dell'intervento e nei due successivi, riducendo le dosi in seguito. È pure consigliabile l'associazione di desossicorticosterone e, in fase preoperatoria, la somministrazione di K e di testosterone. Successivamente si dovrà provvedere alla terapia di mantenimento sostitutiva, a correzione dello stato ipocorticosurrenalico che la surrenectomia bilaterale totale comporta. Le manifestazioni cushinghiane regrediscono dopo l'intervento gradatamente nel giro di mesi, con diversa rapidità: le più tenaci appaiono i dolori articolari e ossei e l'osteoporosi. Nel 10-15% dei casi, a distanza dall'intervento (1-3 anni per solito) sono stati visti comparire tumori cromofobi ipofisari ACTH-secernenti (Nelson e coll.; Thorn), talora con espansione extrasellare e complicanze neuroftalmologiche, tumori che richiedono provvedimenti radioterapici o chirurgici.

Per la possibilità di questa evenienza e per la necessità d'una stabile terapia correttiva dello stato ipocorticosurrenalico secondario all'intervento, alla surrenectomia totale bilaterale si tende ora a preferire, nei casi di cosiddetta iperplasia surrenalica, gli interventi sull'ipofisi diretti a ridurre l'eccessiva produzione di ACTH. Lo scopo può essere raggiunto con l'ipofisectomia chirurgica. Tra i mezzi radioterapeutici si dà oggi la preferenza alla cobaltoterapia (4000-5000 rad sull'ipofisi), con la quale è stato registrato il 60% di risultati favorevoli. È stato pure impiegato il bombardamento elettronico a mezzo di un acceleratore nucleare. Trova indicazione in questi casi anche l'infissione nella preipofisi di bastoncini di ^{90}Y o di oro radioattivo, che, inducendo necrobiosi della ghiandola, portano ad una relativamente lenta regressione sintomatologica. Questi interventi sull'ipofisi creano il problema della correzione del deficit ipofisario che ad essi consegue. Sotto questo profilo sembra debba essere segnalata l'infissione ipofisaria di ^{90}Y, che non sempre pone nella necessità di provvedere alla terapia sostitutiva, ma, in qualche caso, se correttamente eseguita, realizza una soddisfacente

Digitized by Google

normalizzazione preipofisaria. È, tuttavia, segnalata per questo intervento una non trascurabile mortalità per meningoencefalite secondaria.

Tra i mezzi medicamentosi proposti per frenare l'attività corticotropinica dell'ipofisi è il metilacetossiprogesterone usato a forti dosi.

Nei casi di s. di C. da tumore dell'ipofisi ACTH-secernente è consigliata l'ipofisectomia.

La terapia delle forme secondarie a tumori extrasurrenalici ACTH-secernenti è quella chirurgica del tumore in causa. La surrenectomia bilaterale totale in questi casi elimina la componente cushinghiana del quadro.

Bibliografia

Angeli A., Boccuzzi G. *et al.*, *Folia Endocr. (Roma)*, 1970, 23, 566.
Antognetti L., *Trattato di endocrinologia*, 1966, CEA, Milano.
Ceresa F., Angeli A., Boccozzi G., *Reloz. 14° Congr. Soc. Ital. Endocrinologia*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
Christy N. P., *Cushing's Syndrome: the Natural Disease, a Jatrogenic Cushing's Syndrome*, in Christy N. P., *The Human Adrenal Cortex*, 1971, Harper & Row, New York.
Forsham P. H., *The Adrenals, part I: the Adrenal Cortex*, in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1968, 4 ed., Saunders, Philadelphia, p. 287.
Liddle G. W., *Cushing's Syndrome*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Cortex*, 1967, Churchill, London, p. 523.
Liddle G. W., Melmon K. L., *The Adrenals*, in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia.
Nichols T., Nugent C. A., Tyler F. H., *Amer. J. Med.*, 1968, 45, 116.
Nugent C. A., Nichols T., Tyler F. H., *Arch. Intern. Med.*, 1965, 116, 172.
Soffer L. J., Dorfman R. I., Gabrilove J. L., *The Human Adrenal Gland*, 1961, Lea & Febiger, Philadelphia.
Yates F. E., *Physiological Control of Adrenal Cortical Hormone Secretion*, in Eisenstein A. B. ed., *The Adrenal Cortex*, 1967, Churchill, London, p. 133.

FRANCESCO CERESA

CUSSO

[assunto modernamente dal galla *kosso*, nome della pianta]. - *Sin.*: kousso; cosso - F. *cousso*. - I. *kousso*; *koso*. - T. *Kussoblüten*; *Kossoblüten*. - S. *couso*.

Si indicano con questo nome le infiorescenze dei fiori dell'*Hagenia abyssinica* Lamarck.

Le infiorescenze femminili costituiscono il *cusso rosso* che è molto più attivo del *c. verde*, formato dalle infiorescenze maschili. Nella polvere dei fiori sono da ricercare i peli dalle varie forme (peli a pareti ispessite unicellulari, peli ghiandolari), vasi sottili non superiori ai 18 μ, rari ammassi di cristalli di ossalato di calcio. I fiori di c. contengono composti floroglicinici: *cosotossina* (attivo), *protocosina*, *cosidina*, α- e β-*cosina* (poco attivi). Contengono inoltre: tannino (25%), olio etereo, acidi organici (valerianico, acetico, ossalico).

Il c., specialmente se di raccolta recente e se è ben conservato, agisce come *antielmintico* molto attivo. Ha però sapore assai sgradevole. È particolarmente efficace contro le *tenie*, ma agisce pure contro gli *oscoridi lombricoidi* e, dato per clistere, contro gli *ossiuri*. Si consiglia di astenersi dal pasto la sera precedente la somministrazione, che deve essere fatta il mattino a digiuno con una dose di 15 - 20 g di fiori in forma di infuso (ca. 250 g alla colatura) da dividersi in 2-3 porzioni, una ogni 1/2 h. Dopo ca. 1 h si verifica la prima scarica, ma non è che alla terza o alla quarta che il parassita è completamente espulso. Se la droga non esercita azione purgativa entro 2 h, si deve somministrare un purgante salino. È da notare che il c., talora, provoca nausea e vomito.

Oggi il c. è caduto in disuso, anche per la difficoltà di trovare la droga sul mercato.

RENZO BENIGNI *

CUTANEE PARANEOPLASTICHE SINDROMI: V. PARANEOPLASTICHE SINDROMI.

CUTE E ANNESSI CUTANEI: V. TEGUMENTARIO SISTEMA; V. anche: PILO-SEBACEO APPARATO; SUDORIPARE GHIANDOLE; UNGHIE.

CUTIREAZIONI

F. *cutiréactions*. - I. *skin tests*. - - T. *Kutireaktione*. - S. *cutirreacciones*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1968). - **Prove cutanee per scarificazione o cutireazioni propriamente dette** (col. 1970). - **Prove cutanee per iniezione intradermica o intradermoreazione** (col. 1972). - **Prove cutanee per contatto** (col. 1974).

Definizione e generalità

Per cutireazione s'intende una prova eseguita a scopo diagnostico per rivelare l'eventuale esistenza nell'organismo di uno stato di immunità (v.) o di ipersensibilità (v.).

Ancor oggi è molto discusso se la cute abbia, o meno, la capacità di formare anticorpi; è sicuro, comunque, che essa partecipa a numerose reazioni immunitarie, alcune delle quali sembra la interessino esclusivamente, mentre invece altre sono l'espressione cutanea di situazioni immunitarie riguardanti tutto l'organismo. In quest'ultimo caso la reazione si verifica a livello della cute solo per il fatto che le sostanze capaci di scatenare la reazione immunitaria vengono accidentalmente o artificiosamente poste a contatto con la cute stessa, la quale costituisce la prima linea di difesa contro l'ingresso nell'organismo di sostanze eterogenee.

Le c., come abbiamo detto, possono rivelare la presenza di due differenti condizioni: l'immunità e l'ipersensibilità. Ma l'ipersensibilità è fondamentalmente anch'essa di natura immunitaria, così che le due condizioni, pur essendo differenti, sono fra loro strettamente correlate. Così, ad es., vi sono fondati motivi per ritenere che l'ipersensibilità batterica (altrimenti detta anche allergia batterica, ipersensibilità d'infezione, secondo il termine usato dagli AA. anglosassoni) è in certo qual modo indicativa dell'esistenza di immunità.

Nei singoli casi la scelta dell'uno e dell'altro termine dipende principalmente dalla qualità di reattivo usato per la prova cutanea e più precisamente dall'essere il materiale impiegato per la c. una sostanza tossica oppure una sostanza innocua per l'individuo normale.

Nelle c. immunitarie, capaci cioè di svelare una condizione di immunità, di solito usiamo un prodotto tossico derivato dal germe che causa la malattia. Questa sostanza, nei soggetti normali e quindi non immuni, sarà causa di danno ai tessuti nei quali venga iniettata e pertanto ivi comparirà una reazione caratterizzata da arrossamento, edema, prurito e talvolta anche da fenomeni necrotici. Questa reazione impiega un certo tempo a svilupparsi, poiché gli effetti nocivi delle tossine non si rivelano immediatamente. I soggetti immuni non reagiscono in siffatta maniera; nel punto di inoculazione della tossina non compare alcuna reazione oppure soltanto una reazione lievissima. Ciò è dovuto al fatto che la tossina, nella concentrazione usata, è neutralizzata dagli anticorpi che si trovano nella cute e nel sangue circolante.

C. di questo tipo sono la reazione di Schick (v. SCHICK, REAZIONE DI) per la difterite (v.) e la reazione di Dick (v. DICK, REAZIONE DI) per la scarlattina (v.). Queste reazioni si compiono, infatti, inoculando nella cute, rispetti-

Digitized by Google

TAB. I. CARATTERISTICHE DELLE REAZIONI CUTANEE PROVOCATE (da G. Melli)

Tipo di reazione	Tecnica della prova	Tempo di comparsa della reazione	Sede della reazione	Caratteri istologici delle reazioni	Sostanze che determinano la reazione	Presenza anticorpi
Ponfoide	per scarificazione o per iniez. intradermica	dopo 10-20 min (reazione a sviluppo immediato)	derma: strati superficiali (vasi)	edema; infiltrazione di eosinofili	allergeni (protidi) da inalazione (pollini, etc.), da ingestione (alimenti), da iniezione (insulina, etc.)	nel sangue (siero); dimostrati nell'uomo (trasporto passivo locale [Prausnitz e Küstner, 1921], trasporto passivo generale [Frugoni, 1922])
Papulo-nodulare	per scarificazione o per iniez. intradermica	dopo 24-48 h (reazione a sviluppo ritardato)	derma: strati profondi (reazioni produttive mesenchimali)	linfociti e infiltrazione di cellule epitelioidi	prodotti di germi patogeni (tubercolina, tricofitina, etc.), medicamenti	nei linfociti; dimostrati nell'animale (Chase, 1945) e nell'uomo (Lawrence, 1942; Cenci e Liberatori, 1950)
Vescicolare	per contatto	dopo 24-48 h (reazione a sviluppo ritardato)	epidermide	spongiosi e vescicule intradermiche	sostanze diverse (in genere con struttura semplice, piante, medicamenti)	nei tessuti, dimostrati nell'animale (Landsteiner e Chase, 1942)

vamente, tossina difterica e scarlattinosa; esse riescono negative nei soggetti immuni.

Vi è poi un'altra categoria di c., quella riguardante gli stati di ipersensibilità. Come abbiamo detto, in queste c. viene impiegata, come materiale da inoculare, una sostanza che è innocua per il soggetto normale, mentre produce una reazione cutanea nel soggetto ipersensibile.

Questa reazione può assumere uno dei seguenti tre aspetti morfologici (Melli):

a) *reazione ponfoide* (orticarioide);

b) *reazione papulo-nodulare* (di tipo tubercolinico);

c) *reazione vescicolare* (eczematiforme).

Alla diversità morfologica corrisponde un differente meccanismo patogenetico.

a) La *reazione ponfoide* è dovuta al contatto dell'allergene, impiegato nella prova, con anticorpi presenti nella cute e ai quali corrispondono anche anticorpi circolanti. Ne deriva la liberazione di sostanze (istamina o sostanze istaminosimili), che provocano pressoché immediatamente, comunque non oltre i 10-20 min, un'eruzione orticarica, che si dilegua rapidamente (*reazione di tipo immediato*).

Essa ha due componenti, spesso ma non costantemente associate: l'una caratteristicamente *ponfoide*, contrassegnata da un rilievo cutaneo di grandezza variabile, madreperlaceo, rotondeggiante e assai spesso fornito di pseudopodi; l'altra *eritematosa*, che può anche precedere la reazione ponfoide.

È da considerare, a questo riguardo, che validità certa spetta soltanto alla componente ponfoide, mentre la sola reazione eritematosa ha significato assai dubbio ai fini interpretativi.

Il « tessuto di shock » è rappresentato dall'endotelio vascolare del derma, che reagisce in tre tempi successivi mediante *vasocostrizione arteriolare, dilatazione riflessa venulare, incremento della permeabilità capillare* (Ratner).

È quest'ultimo fenomeno il responsabile della comparsa del ponfo, che è bianco a seguito della compressione vasale locale da parte del liquido interstiziale.

b) La *reazione papulo-nodulare* è caratteristica dell'allergia batterica.

L'esempio più tipico è quello della reazione tubercolinica; essa si verifica a carico degli strati profondi del derma e si evidenzia dopo 24-48 h (*reazione di tipo ritardato*).

A differenza della reazione ponfoide, quella papulo-nodulare persiste assai più a lungo e si contrassegna per la presenza costante di eritema e d'infiltrato più cospicuo, a componente linfo-plasmacellulare.

Con le usuali metodiche non è possibile dimostrare l'esistenza di anticorpi circolanti, mentre la sensibilità tubercolinica può essere trasmessa mediante il trasporto dei linfociti.

c) La *reazione vescicolare* eczematiforme è l'unica a sede epidermica, con manifestazioni flogistiche sotto forma di edema con spongiosi e vescicole.

Questa reazione si sviluppa dopo 24-48 h dal contatto con la sostanza allergizzante (*reazione di tipo ritardato*) ed è tipica delle dermatiti da contatto.

Il meccanismo patogenetico sembra analogo a quello dell'allergia tubercolinica; anche in questo caso non è dato di rilevare la presenza di anticorpi circolanti.

Si ritiene che l'allergene possa coniugarsi con protidi tessutali per dare origine ad un antigene completo (Restenberg); si è anche postulata l'esistenza nella pelle di un costituente lipidico, capace a sua volta di orientare il processo sensibilizzativo in sede locale (Raffel; Melli).

Occorre, segnalare, infine, che talora in uno stesso soggetto può aversi contemporaneamente una reazione cutanea allergica con aspetti morfologici diversi, ad es. di tipo ponfoide e papulo-nodulari (cisti da echinococco, la stessa tbc) o papulare-eczematosa (dermatiti da contatto).

Nella tabella sono riferite le caratteristiche più importanti delle tre reazioni suddette.

Le c., a seconda della tecnica impiegata, possono essere di tre tipi: 1) prove cutanee per scarificazione o c. propriamente detta; 2) prove cutanee per iniezione intradermica o intradermoreazione; 3) prove cutanee per contatto.

Prove cutanee per scarificazione o cutireazioni propriamente dette

Si usano per svelare la presenza di ipersensibilità e quindi esclusivamente per la diagnosi delle malattie allergiche.

Digitized by Google

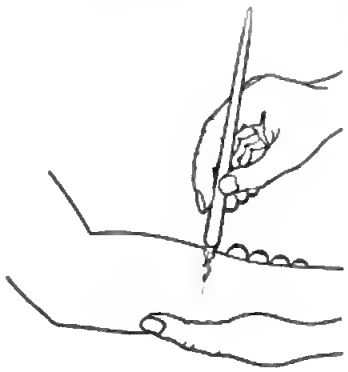


Fig. 1. Test di scarificazione.

La c. è meno sensibile dell'intradermoreazione, ma è di questa assai più specifica; presenta inoltre su quest'ultima i vantaggi di una maggior semplicità di tecnica, di un minor pericolo di reazioni locali e generali e di minor costo del materiale impiegato. Per queste ragioni si eseguono prima le c., ricorrendo all'intradermoreazione solo quando il test di scarificazione con sostanze sospettate di essere gli allergeni abbiano dato risultato negativo. L'intradermoreazione rappresenta la tecnica abituale per svelare l'ipersensibilità alle muffe o agli ormoni.

La tecnica delle c. è assai semplice. Con uno stiletto o con un ago si praticano delle scarificazioni lineari, molto superficiali, sì da non far sanguinare il derma, alla distanza di almeno 2 cm l'una dall'altra. Su ogni scarificazione vien posta una goccia di soda $N/10$, nella quale si stempera poi con una bacchetta di vetro una piccolissima quantità di antigene (polline, erine vegetale o animale, lana, etc.). Come controllo si depone su di una scarificazione solo una goccia di soda $N/10$. A questa tecnica sono state apportate varie modificazioni, però d'importanza limitata.

Le c. vengono di solito fatte sulla superficie flessoria dell'avambraccio o su quella anterointerna delle cosce; possono essere eseguite anche sul dorso.

È importante che non si eseguano più di 15-20 test per volta. Bisogna inoltre porre attenzione allo stato della cute, perché, se essa è secca o seborroica, ha scarse capacità reattive. Una c. è positiva quando, nella sede di scarificazione, compare entro 5-10 min un ponfo urticarioide con pseudopodi, circondato da una zona di eritema. In caso di positività occorre sempre osservare che il controllo sia negativo.

La valutazione quantitativa delle risposte positive si effettua secondo classificazioni apposite (v. anche ALLERGOMETRIA). In questa sede riportiamo la classificazione dei risultati proposta da Melli:

negativo (—): nessuna differenza con la reazione di controllo;

lievemente positivo (+): ponfo appena accennato; eritema di maggiore o minore estensione;

positivo (++): ponfi con 10 mm di diametro (in senso trasversale), con pseudopodi; eritema di discreta estensione;

positivo di notevole grado (+++): ponfi di 15 mm di diametro con pseudopodi; eritema abitualmente marcato;

positivo di notevolissimo grado (++++): ponfi di 20 mm o più di diametro, con pseudopodi ed eritema di solito molto marcato.

È opportuno prestare attenzione alle false c. positive, che si possono avere nell'*urticaria factitia* (dermografismo [v.]); in tal caso basta il semplice strusciamento per determinare la formazione del ponfo, che però si presenta senza pseudopodi. Per evitare o almeno diminuire notevolmente questa attività aspecifica della pelle, Feinberg e Friedlaender consigliano di somministrare 50 mg di un antistaminico diaminico 1-3 h prima di eseguire la c. Tale dato è confermato anche da Frugoni e Serafini. C. false si possono osservare anche per l'impiego di sostanze irritanti: ciò, però, si verifica più spesso se si ricorre alle intradermoreazioni, anziché alle c.

Oltre che c. false positive, si possono avere anche c. false negative: si osservano negli individui anziani, i quali hanno pelle anelastica, che reagisce poco, oppure quando vengano usate diluizioni troppo forti dell'antigene. Per quest'ultima ragione è consigliabile di usare gli antigeni in polvere.

Le c. nella pollinosi sono positive praticamente nel 98% dei casi. Nell'asma, Frugoni e Serafini, su 4400 casi, hanno riscontrato il 44% di cutipositività. Nell'orticaria la percentuale di positività, secondo Urbach e Stokes, si aggira intorno al 50% con minimo del 10% nelle forme di origine alimentare. Nell'edema di Quincke e nelle altre malattie allergiche la percentuale è ancora più bassa.

È da segnalare che la cutipositività relativa ad allergeni alimentari perdura molto meno a lungo di quella riguardante gli allergeni da inalazione; in quest'ultimo caso la sensibilizzazione persiste per moltissimi anni. È buona norma, quando in un infermo si sia rilevata una positività a determinati allergeni, a seguito di un quadro clinico che si sia poi mantenuto nel tempo, quella di ripetere a distanza le prove cutanee, con lo scopo non solo di confermare la cutisensibilità già accertata, ma anche di controllare se non siano insorte nuove sensibilizzazioni.

Per quanto si riferisce all'interpretazione clinica dei risultati, occorre considerare che se è vero che una cutireazione positiva è espressione di una sensibilità ad un determinato allergene, è altrettanto vero che ciò non sta sempre a significare l'esistenza di un nesso etiologico con le manifestazioni cliniche. All'opposto, la negatività non è sufficiente ad escludere l'importanza etiologica di quello stesso allergene. In definitiva si può quindi dire che « come la negatività delle prove cutanee non esclude l'esistenza di un fattore etiologico allergico, così la positività non assicura che i fenomeni clinici siano senz'altro riferibili all'allergene che ha determinato cutipositività » (Melli). Tuttavia è certo che le risposte, soprattutto quelle positive, hanno grande valore ai fini della diagnostica etiologica delle affezioni allergiche causate da sensibilità ad allergeni inalati.

Prove cutanee per iniezione intradermica o intradermoreazione

Sono state introdotte nel 1908 da Mantoux e Mendel, i quali per primi praticarono l'intradermoreazione alla tubercolina. Attualmente tale tipo di reazione è impiegato, sia per indagini di tipo strettamente immunitario che per la ricerca degli agenti responsabili di malattie da ipersensibilità allergica.

La tecnica consiste nel praticare con una siringa da 1 cc, graduata al decimo, fornita di ago corto e sottilissimo, un'iniezione intradermica di 0,05-0,10 ml di estratto di allergene opportunamente diluito. La sede di elezione è anche in questo caso quella anterointerna dell'avambraccio. Se si eseguono intradermoreazioni con più di un allergene, è consigliabile di non superare i 10 test per volta. L'iniezione di controllo va fatta dallo stesso lato in cui sono stati iniettati i test.

Si può anche determinare quantitativamente il grado di reattività specifica, usando il metodo allergometrico (v. ALLERGOMETRIA). Tale metodo ha trovato notevole diffusione, specie nei riguardi dello studio dell'ipereergia tubercolinica, data l'importanza di poter precisare in ogni momento l'entità di essa e di poter seguire le variazioni durante il corso della malattia.

Digitized by Google

L'allergometria consiste nell'eseguire, con la tecnica e le modalità anzidette, varie iniezioni, ognuna delle quali corrisponde ad una dose scalare di antigene. Per la tubercolina si usano in genere le seguenti diluizioni: 1:500; 1:1000; 1:10.000; 1:100.000; 1:200.000 (v. anche: TUBERCOLINA E TUBERCOLINOREAZIONE).

Nelle intradermoreazioni le risposte possono essere di due tipi: di tipo immediato o anafilattico e di tipo ritardato o tubercolinico.

Si parla di tipo tubercolinico, perché il prototipo di questo tipo di cutireattività è, per l'appunto, la reazione tubercolinica, ma esso riguarda più generalmente la massima parte dei casi di ipersensibilità batterica.

Nell'ipersensibilità cutanea di tipo anafilattico la risposta che segue all'introduzione dell'allergene è quasi immediata, sviluppandosi in pochi minuti; inoltre essa è caratterizzata dall'aspetto ponfoide e dalla fugacità, simile a quella dei ponfi urticarici. In tale tipo di ipersensibilità è possibile il trasporto degli anticorpi; per via locale, secondo Prausnitz e Küstner, o per via generale, secondo Frugoni.

I caratteri della reattività di tipo anafilattico, comuni anche alle c. propriamente dette, dipendono dal fatto che il meccanismo della reazione consiste, secondo ogni verosimiglianza, nell'unione dell'antigene con l'anticorpo, unione che ha come conseguenza la liberazione di istamina o sostanze istaminosimili.

Le c. di questo tipo sono caratteristiche di parecchie condizioni allergiche, nelle quali l'allergene può essere della più diversa provenienza (pollini, crini vegetali e animali, lane, muffe, etc.). Però anche in un certo numero di malattie non allergiche si può riscontrare questo tipo di cutireattività; così ad es., nella polmonite, in cui i polisaccaridi specifici dello pneumococco possono dare una c. di tipo anafilattico nei soggetti ipersensibili.

Nelle infezioni batteriche, come ad es. la tbc e la brucellosi, si osserva abitualmente il tipo tubercolinico di cutireattività. Le caratteristiche fondamentali della cutireattività tubercolinica sono le seguenti.

a) Vi è un periodo d'incubazione di parecchie ore prima che la reazione si manifesti, e di solito essa progredisce fino a raggiungere la massima intensità tra le 24 e le 48 h.

b) La reazione è di natura infiammatoria ed è caratterizzata, oltre che da eritema, da un infiltrato duro, ben diverso dal ponfo delle c. anafilattiche.

c) Alla cutireattività locale si può associare una reazione generale, la quale è anch'essa ritardata e si accompagna ad iperpiressia, in contrasto con la reazione generale di tipo anafilattico, propria del primo tipo di cutireattività, la quale è immediata e senza variazioni termiche.

d) I sintomi dell'ipersensibilità tubercolinica sono molto simili in specie differenti, mentre, nell'ipersensibilità di tipo anafilattico, è noto il diverso comportamento di specie animali differenti.

e) In contrasto con il tipo anafilattico, l'ipersensibilità tubercolinica non può essere trasportata passivamente mediante l'iniezione del siero di un soggetto ipersensibile in un soggetto normale.

Dai lavori di Chase *et al.* risulta che il trasporto passivo dell'ipersensibilità tubercolinica può però venire realizzato inoculando nel derma di un soggetto normale linfociti (anziché siero, come nel classico trasporto passivo dell'ipersensibilità anafilattica) di soggetto ipersensibile alla tubercolina.

Mentre per l'ipersensibilità di tipo anafilattico il meccanismo della reazione dev'essere ricondotto, come abbiamo ricordato, ad una reazione tra antigene e anticorpo specifico con liberazione d'istamina, nell'ipersensibilità di tipo tubercolinico, invece, non è stato ancora possibile ottenere una dimostrazione veramente sicura dell'esistenza di anticorpi specifici. Vi sono, però, molteplici dati indiretti, che tendono a far considerare come assai probabile, anche per questa forma di cutireattività, l'esistenza di un meccanismo antigene-anticorpo specifico.

Gli allergeni in causa si comportano in genere come antigeni incompleti. Nella patogenesi di questo tipo di reazione allergica è importante non soltanto la natura dell'antigene, ma anche la via attraverso cui esso proviene ai tessuti, la durata e l'intensità della sua azione; non sembra accettabile l'ipotesi che la differenza tra reattività cutanea immediata o ritardata consista in una diversa reattività del soggetto (Melli).

Anche per le intradermoreazioni esistono, e più numerose che per le c. propriamente dette, cause che possono determinare false risposte, sia in senso positivo che in senso negativo.

Reazioni false positive si hanno quando viene usato un estratto di per sé irritante oppure in concentrazione eccessiva; quando esiste un'iperreattività aspecifica del sistema capillare (in tal caso il controllo è anch'esso positivo); quando l'estratto è iniettato troppo superficialmente e a forte pressione.

Altre ragioni, meno frequenti, di falsa positività sono: l'eventuale ipersensibilità al disinfettante contenuto nell'estratto, l'interferenza di fattori fisici, la somministrazione di iodio poco tempo prima di eseguire i test con tubercolina o luetina (quest'ultima nell'intradermoreazione sifilitica di Noguchi).

Le principali cause di reazioni false negative sono: la scarsa quantità di allergene impiegato, l'uso di soluzioni di allergeni troppo vecchie, la scarsa o assente sensibilità cutanea per mancanza o esaurimento degli anticorpi (ad es., dopo un attacco allergico) o per manifestazioni cutanee o malattie infettive in atto. Esistono, però, anche dei casi particolari, in cui le intradermoreazioni possono risultare negative, pur esistendo uno specifico allergene sensibilizzante, e precisamente quando l'ipersensibilità è dovuta a derivati metabolici (allergeni secondari) di una sostanza introdotta nell'organismo, oppure è in relazione a prodotti formatisi nell'organismo, o infine quando l'allergene è costituito da frazioni di una sostanza.

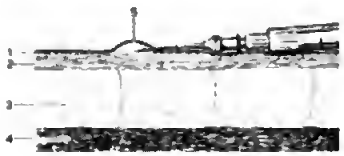


Fig. 2. Intradermoreazione. 1) Epidermide. 2) Derma cutaneo. 3) Strato adiposo sottocutaneo. 4) Piano muscolare. 5) Ponfo.

Prove cutanee per contatto

Questo tipo di c. è stato primitivamente introdotto per la diagnosi etiologica delle dermatiti allergiche da contatto. In questi ultimi anni si è andato, però, diffondendo anche in sostituzione dell'intradermoreazione, specie tubercolinica, e delle prove per scarificazione, soprattutto per il vantaggio pratico della sua più facile tecnica, che rende il metodo applicabile a ricerche su vasta scala (percutireazione o cerottoreazione).

La percutireazione si esegue applicando sulla pelle integra, per lo più mediante un cerotto, l'antigene, il quale può essere in tal modo assorbito localmente. La penetra-

Digitized by Google

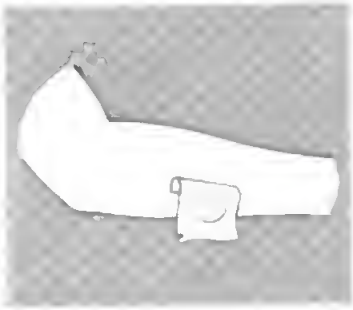


Fig. 3. Test percutaneo o cerottoreazione.

zione dei comuni antigeni in polvere attraverso la pelle si ottiene mediante opportuni veicoli.

La positività si manifesta con una reazione di tipo vescicolare eczematiforme, la cui intensità è variabile. La prova percutanea è meno sensibile delle precedenti ed ha perciò valore solo in caso di netta positività. Tale positività si verifica per lo più entro 24 h, ma qualche volta occorrono 48-72 h prima che la reazione locale si manifesti.

Le risposte secondo Melli sono così classificate:

(+): presenza di eritema;

(++): eritema, edema, formazione di papule;

(+++): intenso eritema ed edema, formazione di numerose papule e vescicole;

(++++): vescicole confluenti in un'unica grande flittena.

È da ricordare, infine, che anche per questa prova, come per l'iotradermoreazione, vale l'indagine allergometrica, in particolar modo per lo studio quantitativo dell'iperergia tubercolinica.

V. anche: ALLERGIA (I, 1290); ALLERGOMETRIA (I, 1302); ANAFILASSI (I, 1591); IDIOSINCRASIA; IMMUNITÀ; IPERSENSIBILITÀ; TUBERCOLINA E TUBERCOLINOREAZIONE.

Bibliografia

Boyd W. C., *Fundamentals af Immunolagy*, 1947, Interscience, New York.
Chase M. W., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, **59**, 134.
Feinberg S. M., Friedländer S., *J. Allerg.*, 1945, **16**, 296.
Frugoni C., *Paliclinico (Med.)*, 1922, **29**, 179.
Frugoni C., *Etat actuel de la question de l'asthme en Italie*, in *Relaz. II Congr. Int. Asma, Le Mont-Doré, 1950.*
Frugoni C., Ancona G., *Asma bronchiale*, 1927, UTET, Torino.
Frugoni C., Serafini U., *Les antistaminiques de synthèse dans le traitment des états allergiques*, in *Relaz. Congr. Europ. Allergia, Parigi, 1950.*
Gell P. G. H., Coombs R. R. A., *Clinical aspects of Immunology* 1968, Blackwell, Oxford.
Hopkins J. G., Kester B. M., *Arch. Derm. Syph.*, 1934, **29**, 358.
Janeway C. A., *New Eng. J. Med.*, 1941, **224**, 813.
Levington J., *J. Allerg.*, 1944, **15**, 300.
Melli G., *Allergia, malattie allergiche ed allergosimili*, 1959, Vallardi, Milano.
Prausnitz C., Küstner H., *Zbl. Bakt.*, 1921, **86**, 160.
Schwartz L., Tulipan L., *A Text-book of Occupational Diseases of the Skin*, 1939, Lea, Philadelphia.
Serafini U., *La pollinosi*, 1950, Emes, Roma.
Serafini U., Giunchi G., *G. Clin. Med.*, 1946, **27**, 702.
Stoesser A., *Lancet*, 1944, **64**, 145.
Stokes J. H., Eulchar G. V., Pillsbury D. M., *Arch. Derm. Syph.*, 1935, **31**, 470.
Urbach E., Gottlieb P. M., *Allergy*, 1946, Grune & Stratton, New York.
Vernoni G., *Patologia generale*, 1942, Pioda, Roma.
Vollmer H., Hyslop H. W., Lomant H. Y., *J. Pediat.*, 1942, **21**, 747.
Walzer M., *J. Pediat.*, 1942, **21**, 132.

LUDOVICO ANTONIO SCURO

CUTIS HYPERELASTICA: V. EHLERS-DANLOS, MALATTIA DI.

CUTIS LAXA

Sin.: dermatolisi; *cutis pendula*; *c. pensilis*; *c. rugositas*; calazodermia; pachidermatocele. - F. *dermatolysie*; *cutis laxa*. - I. *loose skin*. - T. *Dermatolyse*. - S. *dermatólisis*.

La *cutis laxa* è una distrofia cutanea molto rara, caratterizzata da un rilasciamento e da un'estensibilità anormale della cute, con tendenza a formare delle grosse pieghe, di colore quasi sempre normale, inerti, prive di elasticità (diagnosi differenziale con la *cutis hyperelastica*, con la quale da molti AA. viene confusa). A seconda della diffusione alcuni AA. distinguono forme localizzate da altre generalizzate. Tra le prime la sede più frequente è il collo nelle sue parti laterali; nelle seconde, benchè ci sia una modificazione generalizzata della cute, le lesioni sono più accentuate in alcune regioni (collo, ascelle, addome). Questa distrofia, la cui etiologia è ancora oscura, è di norma congenita, anche se in taluni casi si è vista l'insorgenza tardiva, specie in relazione a traumi o a processi infiammatori. Da molti è stata avvicinata, nella sua etiopatogenesi, al morbo di Recklinghausen. L'esame istologico ha fatto rilevare una lieve atrofia dell'epidermide, una trasformazione degenerativa del tessuto collageno, una scomparsa quasi completa del tessuto elastico. La *c. l.* ha una tendenza progressiva con una certa facilità alle complicazioni (intertrigini, deformazioni da compressione, etc.). L'unico trattamento consigliabile è quello chirurgico.

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook af Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford, p. 1274.

LUCIANO MUSCARDIN

CUTIS MARMORATA: V. LIVEDO.

CUTIS VERTICIS GYRATA: V. PACHIDERMIE.

CYCLOPS GENERE

Genere della famiglia *Cyclapidae*, sottofamiglia *Cyclopinae* (ordine *Capepoda*, sottoclasse *Entomostraca*, classe *Crustacea*; V. CROSTACEI). È rappresentato da numerose specie che popolano le acque dolci e sono riconoscibili, nonostante la loro piccolezza, per la forma a pera del corpo, per i due sacchetti ovigeri della femmina e per il tipico nuoto a sbalzi.

Il corpo è semitrasparente, ricoperto da un sottile involucro chitinoso. Il capo, che porta un unico occhio mediano (l'occhio del *nauplius*, donde il nome del genere), è unito al primo segmento toracico; il cefalotorace porta 5 paia di arti; l'addome, separato dal torace, è apodo e termina con una furca ornata da setole piumate. Le antennule, principale organo del nuoto, hanno un numero variabile di segmenti e non sorpassano il cefalotorace: nel maschio sono simmetricamente genicolate per l'accoppiamento. I piedi mascellari e il 5° paio di arti, uguale nei due sessi, sono rudimentali. La determinazione delle specie si basa soprattutto sulla forma dei segmenti, sull'ornamentazione delle antennule, sulla struttura e ornamentazione del 5° paio di arti e dei rami furcali.

In alcune specie del genere e di generi affini si compie parte del ciclo di sviluppo di un cestode (*Diphyllobothrium latum*; V. BOTRIOCEFALOSI) e di un nematode (*Dracunculus medinensis*) parassiti dell'uomo (V. DRACUNCULOSI).

Bibliografia

Lameere A., *Précis de zoologie*, III, 1932, 2 ed., Desoer, Liège.
Dussart B., *Les Copépodes des eaux continentales*, 1969, Bonbée, Paris.
Wesemberg-Lund C., *Biologie der Süsswassertiere*, 1939, Springer, Berlin.

EMILIA STELLA

Digitized by Google

D

DACRIOADENITI: v. LACRIMALE APPARATO.

DACRIOCISTITI: v. LACRIMALE APPARATO.

DAGNINI-ASCHNER, PROVA DI

Sin.: riflesso oculocardiaco. - F. *signe d'Aschner*; *réflexe oculocardiaque*. - I. *Aschner's phenomenon, reflex*. - T. *Aschnersches Symptom*; *Trigeminus-Vagus-Reflex*; *Bulbusdruckreflex*. - S. *reflejo de Dagnini-Aschner*.

La prova di Dagnini-Aschner o riflesso oculocardiaco è un importante riflesso sensitivo viscerale usato comunemente per la semeiotica e la diagnostica funzionale del sistema nervoso vegetativo, caratterizzato dalle variazioni della frequenza dei battiti del cuore a seguito della compressione dei bulbi oculari.

Nella pratica corrente la prova viene eseguita sul paziente in posizione supina, con sguardo diretto in basso a palpebre chiuse, mediante compressione digitale dei bulbi oculari, rilevando al polso radiale le variazioni di frequenza. Normalmente si ha una diminuzione di 4-12 pulsazioni al min; diminuzione maggiore si ha negli stati di ipertonia vagale. È indispensabile ripetere più volte la prova per eliminare l'errore dovuto alle variazioni della frequenza del battito cardiaco da fattori emozionali.

Per un'esatta valutazione del riflesso oculocardiaco, quale può essere richiesta in ricerche sperimentali, è indispensabile servirsi di un oculocompressore (Lunedei, Castelli-Borgiotti) che permetta di dosare la compressione e di tener conto sia del periodo di latenza che della durata della compressione esercitata; la frequenza cardiaca si misura con l'ECG o con la registrazione grafica del polso.

In genere si esercitano, in più prove, compressioni di diversa intensità per 30 sec, contando la frequenza del polso ogni 15 sec e riportando i valori trovati a 1 min. Per compressioni di 500 g per 30 sec si ha, nel soggetto normale, un periodo di latenza di 1-2 sec e poi una diminuzione di 4-12 pulsazioni al min. Il risultato della prova — che si deduce, oltreché dall'entità delle variazioni della frequenza del battito cardiaco, anche dalla durata del periodo di latenza e dalla maggiore o minore rapidità nell'istaurarsi del fenomeno — può essere: riflesso positivo (diminuzione maggiore di 12 pulsazioni); riflesso normale (diminuzione inferiore a 12 pulsazioni); riflesso assente (tener conto che possono aversi latenze di 25 sec); riflesso invertito (accelerazione).

L'arco diastaltico del riflesso sarebbe il seguente: gli impulsi afferenti vengono trasmessi dal trigemino, gli efferenti dal vago, il centro del riflesso sarebbe il nucleo viscerale del vago; peraltro anche il simpatico partecipa, sia alla via centripeta che alla via centrifuga.

Il riflesso oculocardiaco si compie attraverso le terminazioni periferiche della branca oftalmica del trigemino e si ritiene che gli impulsi si riflettano, sia sul centro cardiomoderatore del vago, sia su quello cardioacceleratore del simpatico. La positività del riflesso oculocardiaco, dopo interruzione della radice del trigemino, ha fatto prospettare la possibilità che, come abbiamo già detto, anche fibre simpatiche concorrano, almeno in parte, alla via afferente (Papilian, Croceanu, Banè, Crusem).

Il riflesso oculocardiaco è da ritenere una reazione anfotropa.

Il riflesso oculocardiaco è assente nel neonato, diviene intensamente positivo nel lattante, e nel bambino diminuisce con il passare degli anni. Nell'adulto è positivo nell'ipertonia parasimpatica, invertito nei casi di ipertonia simpatica.

È quasi sempre assente nei tabetici e nella paralisi progressiva, nel morbo di Parkinson. È invertito nella schizofrenia, nella nevrastenia, nell'astenia, nelle psicosi involutive, nell'arteriosclerosi cerebrale. È positivo nella tossicomania da oppio, negli stati depressivi, nell'epilessia. Nella difterite può essere invertito; in genere, però, per la ipervagotonia tossica postdifterica è intensamente positivo.

MARCELLO CARDINALI*

DAKIN-CARREL, LIQUIDO DI

F. *solution de Dakin*. - I. *Dakin-Carrel solution*. - T. *Dakinsche Lösung*. - S. *liquido de Dakin*.

È una soluzione acquosa di *ipoclorito di sodio* (v. CLORO) con aggiunta di ac. borico per neutralizzare la formazione di alcali libero.

Digitized by Google

Si prepara, secondo Dakin, sciogliendo in 10 l di acqua 140 g di carbonato sodico anidro, Na_2CO_3 (pari a 400 g dello stesso cristallizzato), e aggiungendo alla soluzione 200 g di ipoclorito di calcio. Si agita la miscela, si lascia riposare per 30 min, dopodiché si raccoglie per decantazione e filtrazione il liquido chiaro soprastante, cui si aggiungono 40 g di ac. borico, H_3BO_3. Un buon liquido di Dakin-Carrel deve contenere lo 0,5-0,6% di ipoclorito di sodio (0,43-0,48% di Cl attivo); non si conserva per più di 1 settimana. È limpido, incolore o leggermente giallognolo, con lieve odore di cloro; deve avere pH 9 ÷ 10. Va conservato in flaconi di vetro colorato, ben chiusi da tappo a smeriglio, e al riparo della luce.

Proprietà terapeutiche: *disinfettante* e *deodorante*. L'azione disinfettante è dovuta non soltanto al cloro, ma anche all'ossigeno che si svolge a contatto dei tessuti (v. CLORO). Il l. di D.-C. si usa all'*esterno* per la disinfezione di ferite, piaghe suppuranti, ulcere, scottature, per brevi tamponamenti etc. Non si può usare insieme con alcol, né si deve mai riscaldare. Applicato a contatto di punti o di suture, in seta o in catgut, può comprometterne la tenuta e determinare, di conseguenza, emorragie o altri inconvenienti.

EMILIO MARMO

DALTONISMO

F. *daltonisme*. - I. *dyschromatopsia*; *daltonism*. - T. *Farbenblindheit*; *Daltonismus*. - S. *doltonismo*.

Il termine *daltonismo*, lungamente usato per definire le anomalie congenite della visione dei colori, deriva dal nome del fisico J. Dalton, il quale, nel 1798, diede una chiara e precisa descrizione del difetto del quale egli stesso soffriva. Il termine d. sta a definire le alterazioni della visione di cui soffriva il fisico inglese e fu adottato da Wilson nel 1855.

Dalton pensava che la sua visione anomala fosse dovuta ad un assorbimento eccezionalmente elevato da parte dei mezzi diottrici oculari della banda rossa dello spettro; ma ciò fu negato già da Wilson, che aveva potuto esaminare i mezzi diottrici.

Oggi il termine d. è stato sostituito con quello più ampio di *discromatopsia* (v.) ed è rimasto, invece, ad indicare un tipo particolare di anomalia della visione cromatica, detto anche *protanopia* (von Kries, 1897) oppure *scoteritria* (Rivers, 1900). Questo tipo particolare costituisce il primo sottotipo del *dicromatismo*, anomalia del senso cromatico per cui, chi ne è affetto, necessita, nella equazione colorimetrica (Rayleigh), di due flussi cromatici per combinare tutti i colori di cui esso ha esperienza. Il dicromate è capace di due tipi di discriminazione visiva, uno acromatico (luce-buio) e l'altro cromatico (giallo-blu oppure rosso-verde). Quindi lo spettro, ad un dicromate cieco per il rosso-verde, apparirà soltanto in due tonalità, e precisamente la parte bassa dello spettro (breve lunghezza d'onda) apparirà blu e la parte alta (maggiore lunghezza d'onda) gialla, separate ciascuna da un'ampia banda di ca. 495,5 mμ (media dei valori ottenuti da Pitt, 1939) detta *zona neutra* perché, come la luce del giorno, non ha tonalità particolare.

Vi sono due sottotipi di cecità per il rosso-verde, e di questi l'uno, caratterizzato da una luminosità anormalmente bassa della porzione alta dello spettro, é appunto il tipo di anomalia posseduto da Dalton (d.), la quale per lungo tempo ha indicato in senso generale le anomalie congenite della visione cromatica.

Si tratta di un'anomalia congenita, che costituisce il tipo più raro tra quelli di cecità per il rosso-verde, legata al sesso (Pickford, 1947).

V. DISCROMATOPSIA.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, IV, 1968, Kimpton, London, p. 635.

Wright W. D., *Researches in Normal and Defective Colour Vision*, 1946, Kimpton, London.

ALBERTO WIRTH

DANIELS, BIOPSIA ALLA

F. *biopsie de Doniels*. - I. *Daniel's biopsy*. - T. *Donielsche Biopsie*. - S. *biopsio de Doniels*.

Definizione

Con il termine *biopsia alla Daniels* si intende un procedimento operatorio che consiste nell'asportazione a scopo bioptico dei linfonodi non palpabili e profondi situati nel tessuto grasso prescalenico.

L'intervento, proposto e attuato da Daniels nel 1949 incontrò notevole favore e fu applicato sia per la ricerca diagnostica in adenopatie ilomediastiniche di natura imprecisata (particolarmente nel caso di sospetta sarcoidosi intratoracica) sia per valutare l'eventuale diffusione del cancro del polmone al di là dei limiti dell'operabilità, tanto da essere stato adottato in alcune Scuole come indagine sistematica preoperatoria.

Cenni di tecnica

L'operazione semplice, che non richiede particolari trattamenti pre- e postoperatori, si esegue in anestesia locale per infiltrazione. Un'incisione lunga 3 cm ca. è praticata sul bordo laterale del muscolo sternocleidomastoideo parallelamente e appena al disopra della clavicola, dallo stesso lato della malattia intratoracica. Nei soggetti molto muscolosi può essere necessario incidere il capo clavicolare del muscolo. Divaricato medialmente lo sternocleidomastoideo, si reperta il tessuto adiposo che ricopre il muscolo scaleno anteriore, nello spazio delimitato in basso dalla vena succlavia, medialmente dalla vena giugulare interna e lateralmente dal muscolo omoioideo. Nel batuffolo di grasso prescalenico sono presenti diversi linfonodi, che sono ricercati e rimossi. Seguendo le vene succlavia e giugulare interna si possono asportare linfonodi situati nel mediastino superiore.

Indicazioni e limitazioni

Prima di ricorrere alla toracotomia esplorativa, con la b. alla D. si può giungere ad una diagnosi istopatologica o porre un giudizio di operabilità per il cancro del polmone, quando i metodi usuali di indagine siano risultati insufficienti, qualora nessun linfonodo sia palpabile o il risultato della biopsia su linfonodi palpabili in sede ascellare, al collo o in altre regioni, sia stato negativo.

Nel valutare i risultati conseguiti con la biopsia prescalenica, bisogna sottolineare che questa tecnica si esegue nei casi senza linfonodi palpabili, mentre spesso nelle casistiche la biopsia di linfonodi palpabili in sede sopraclavicolare non è stata distinta dall'intervento alla Daniels.

Si è così notato che il risultato negativo del prelievo bioptico secondo Daniels non esclude affatto una diffusione del cancro al mediastino e, d'altra parte, per le affezioni delle stesse linfoghiandole mediastiniche, spesso l'esame istologico dei linfonodi asportati insieme al grasso prescalenico non ha dimostrato lesioni di sorta. È stato pertanto proposto di praticare l'intervento bilateralmente; ma si è giunti alla convinzione che la b. alla D. permette un prelievo in stazioni eccessivamente distali del sistema linfatico rispetto al mediastino. Dal 1964 anche in Italia ha trovato applicazione, per l'esplorazione e il prelievo bioptico nel mediastino superiore, la mediastinoscopia (v.), ideata dal Carlens nel 1959 e che tende a sostituire, per i migliori risultati ottenuti in clinica pneumologica, la b. alla D.

Digitized by Google

Bibliografia
Carlens S., *Dis. Chest*, 1959, 36, 343.
Daniels A. C., *Dis. Chest.*, 1949, 16, 360.
Oliva G., Storniello G., *Ann. Ist. Forlanini*, 1966, 26, 201.

GAETANO OLIVA

DANNO, VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DEL

F. *évaluation médicolégale du dommage*. - I. *medicolegal evaluation of damage*. - T. *gerichtsmedizinische Schädigungsbewertung*. - S. *evaluación médicolegal del daño*.

SOMMARIO

Premesse (col. 1981). - **Danno civile** (col. 1981). - **Valutazione medicolegale dell'invalidità** (col. 1983). - **Valutazione medicolegale dell'incapacità lavorativa** (col. 1984).

Premesse

Danno [d.] in senso letterale ha il significato di nocumento, di pregiudizio, di discapito; è sinonimo di menomazione, di lesione, di diminuzione, etc.

Quale fenomeno naturale è definibile come ogni variazione pregiudizievole del modo di essere di una persona o di una cosa. Come fenomeno di interesse medico esso dovrà riguardare la vita e l'integrità fisicopsichica della persona umana, mentre per costituire oggetto di studio del giurista il d. deve diventare un fenomeno giuridico, vale a dire un fenomeno giuridicamente qualificato.

Ne deriva che dal punto di vista medicolegale il d. può essere definito come ogni modificazione peggiorativa, di rilevanza giuridica, dello stato anteriore della persona.

Oggetto del d. può essere qualunque condizione favorevole, riferentesi o meno ad esseri umani; il d. giuridico può avere per oggetto l'interesse pubblico (d. penale o criminale) o un interesse privato (d. privato o civile).

Oltre queste due categorie di d., ne esistono altre di specifico interesse medico, che assumono rilevanza giuridica in virtù di leggi speciali di particolare significato sociale. Tali, ad es., gli stati invalidanti che derivano da una causa violenta agente in occasione di lavoro (infortunio) e quelli che si producono nell'esercizio e a causa del lavoro (malattia professionale), che danno diritto alle prestazioni stabilite dalle norme relative quando ricorrono gli estremi previsti dalle norme stesse; l'infermità oppure il difetto fisico o mentale, che dà diritto al pensionamento se ricorrono le condizioni previste dalla legge sull'invalidità pensionabile; l'invalidità derivante da causa di servizio, che dà diritto a una pensione privilegiata civile o militare; la mutilazione o l'infermità dipendenti da eventi bellici, che danno diritto a pensione di guerra.

Altri d. alla persona di rilevanza giuridica sono gli eventi assicurati in base a contratti di natura privata, quali ad es. quelli relativi all'assicurazione facoltativa contro gli infortuni.

Per quanto riguarda la valutazione medicolegale del d. in sede penale e in sede assicurativa v. le voci relative (ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE; INFORTUNISTICA MEDICINA; INVALIDITÀ; LESIONI PERSONALI; PERIZIA).

Danno civile

Per ciò che si riferisce alla valutazione medicolegale del d. alla persona in sede civile, sono di particolare interesse le disposizioni contenute nel libro IV del C.C. che tratta delle obbligazioni e, in particolare, quelle contemplate dagli artt. 1218 e 2043.

Art. 1218 C. C. (Responsabilità del debitore): « Il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile ».

Art. 2043 (Risarcimento per fatto illecito): « Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno »

Ne deriva che chiunque lede il diritto altrui — sia questo assoluto (art. 2043 C.C.) come è quello alla vita e all'integrità della persona, oppure nascente da un rapporto contrattuale (art. 1218 C.C.) — contrae l'obbligo di riparare il nocumento arrecato. Per quanto riguarda quest'ultimo articolo, v. RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE.

Perché si verifichi l'ipotesi dell'art. 2043 C.C. è necessario che sussistano tre elementi: l'atto illecito, e cioè il fatto doloso o colposo, il d. ingiusto (vale a dire ingiustamente dato, lesivo cioè della sfera giuridica altrui) e il rapporto di causalità fra il primo e il secondo, che è chiaramente espresso dalla parola « cagiona » (v. CAUSALITÀ, RAPPORTO DI).

Il d. civile può riguardare un bene patrimoniale o un bene non patrimoniale.

Bene patrimoniale è qualsiasi bene capace di classificarsi nell'ordine della ricchezza materiale, tradizionalmente valutabile in denaro; quindi, primo fra tutti, il bene dell'integrità fisicopsichica della persona.

Il *bene non patrimoniale* è definito per lo più in contrapposizione a quello patrimoniale: esso riguarda tutto ciò che non può essere misurato in denaro, come l'onore, la reputazione, il decoro, l'integrità morale, la gioia di vivere, il diritto al rispetto della propria personalità indipendentemente da ogni effetto patrimoniale, etc.

Da ciò le definizioni di *d. patrimoniale*, di un d., cioè, riferibile a un interesse relativo a un bene valutabile in denaro e suscettibile perciò di reintegrazione, almeno teorica, sotto forma di un equivalente economico, e di *d. non patrimoniale*, di un d., cioè, lesivo di un interesse relativo a un bene non commisurabile in denaro.

I d. non patrimoniali (che non dovrebbero avere, dunque, alcuna ripercussione sul patrimonio economico) sono detti anche d. morali, proprio perché riferiti a quei beni di cui si è parlato e che, se offesi, sono fonte di afflizione, di patimento morale, di risentimento, di preoccupazione, etc. Come precisa l'art. 185 C. P., la loro risarcibilità è limitata a quei casi nei quali ricorrono gli estremi di reato.

Art. 185 C. P. (Restituzioni e risarcimento del danno): « Ogni reato obbliga alle restituzioni, a norma delle leggi civili.

Ogni reato, che abbia cagionato un danno patrimoniale o non patrimoniale obbliga al risarcimento il colpevole e le persone che, a norma delle leggi civili, debbono rispondere per il fatto di lui ».

Degna di speciale menzione è la descrizione del contenuto del d. fatta dall'art. 1223 C.C., che contempla due sorta di d. risarcibili: quello da « perdita subita » (d. emergente) e quello da « mancato guadagno » (d. da lucro cessante).

Art. 1223 C. C. (Risarcimento del danno): « Il risarcimento del danno per l'inadempimento o per il ritardo deve comprendere così la perdita subita dal creditore come il mancato guadagno, in quanto ne siano conseguenza immediata e diretta ».

Il primo ha per oggetto un interesse attuale, il secondo un interesse futuro.

L'individuo che riporta un d. biologico riduce il suo patrimonio, il quale è rappresentato *in primis* dalla sua validità, intesa come efficienza psicofisica allo svolgimento di qualsiasi attività, lavorativa ed extralavorativa; esempi di quest'ultima sono gli atti ordinari della vita, l'attività della vita di relazione, etc. Tale validità si fonda essenzialmente sull'integrità fisicopsichica della persona, alla quale va riconosciuto un valore economico indipendentemente dall'attività lavorativa esercitata. Come è noto,

Digitized by Google

un notevole potenziamento di tale valore economico è rappresentato dagli investimenti per la difesa della salute, per l'istruzione e la cultura, per la ricerca scientifica.

Inoltre, il soggetto leso può subire altri d. rappresentati dalle spese di degenza ospedaliera, di cura medica e chirurgica, per assistenza qualificata o meno, per mezzi di trasporto, per dietetica particolare, etc. Si verifica, cioè, la riduzione di un bene che già apparteneva alla persona e quindi il d. che colpisce un interesse attuale è un *d. emergente*.

Ma il d. biologico può interrompere o ridurre temporaneamente o permanentemente l'acquisizione di beni patrimoniali conseguibili se il fatto non si fosse verificato; ad es., i presenti e/o i futuri guadagni professionali: si parla in questo caso di *d. da lucro cessante*.

Valutazione medicolegale dell'invalidità

La valutazione medicolegale dell'invalidità viene espressa comunemente in valori percentuali, nei quali si tiene conto soprattutto del valore fisiologico delle singole funzioni, indipendentemente da qualsiasi riferimento all'attività lavorativa esercitata dal leso.

Numerose sono le tabelle percentuali di valutazione dell'invalidità permanente; esse hanno soltanto un significato orientativo e vanno applicate con quella intelligente flessibilità che consente di adattare al singolo caso valori percentuali standardizzati.

La tabella che si riporta contiene i valori relativi a menomazioni di più frequente osservazione.

Perdita della facoltà visiva di un occhio	30%
Enucleazione di un globo oculare con possibilità di protesi	35%
Enucleazione di un globo oculare senza possibilità di protesi	40%
Sordità unilaterale	15%
Sordità bilaterale	50%
Lesioni nasali con disturbi respiratori (a seconda dell'entità di questi ultimi)	5-20%
Perdita dell'olfatto	8%
Perdita dei denti (a seconda dell'entità dei d. masticatorio, estetico, fonatorio e della possibilità di utilizzare una protesi efficiente)	fino al 30%
D. fisiognomici puri (a seconda dell'entità del d. alla funzione fisiognomica)	fino al 35%
Perdita della milza (a seconda del sesso, dell'età e delle ripercussioni sulle funzioni immunitaria, digestiva e respiratoria)	10-30%
Perdita di un rene con integrità di quello superstite	25%
Perdita della capacità coeundi (in rapporto ai diversi fattori individuali)	10-35%
Perdita della sola capacità generandi (in rapporto ai diversi fattori individuali)	10-25%

	D	S
Frattura della clavicola consolidata con frammenti procidenti sotto cute	7%	6%
Pseudartrosi di clavicola	7%	6%
Lussazione sternoclavicolare	3%	2%
Lussazione acromioclavicolare	7%	5%
Frattura dello sterno consolidata con callo deforme	7%	

Fratture costali: gli esiti delle fratture costali con ripercussione sulla funzione respiratoria (sindrome restrittiva) vanno valutati sulla base dei risultati degli accertamenti radiologici e spirografici, tenendo conto per questi ultimi dell'eventuale riduzione dell'efficienza ventilatoria.

	D	S
Perdita dell'arto superiore	70%	65%
Perdita del braccio al terzo prossimale	65%	60%
Perdita del braccio al terzo medio o al terzo distale	60%	55%
Disarticolazione al gomito	58%	53%
Perdita dell'avambraccio al terzo prossimale	55%	50%
Perdita dell'avambraccio al terzo medio o al terzo distale	52%	47%
Perdita della mano	50%	45%
Perdita di tutte le dita	45%	40%
Perdita del pollice	25%	22%
Perdita dell'indice	13%	10%
Perdita del medio	9%	
Perdita del mignolo	9%	
Perdita dell'anulare	6%	
Perdita del pollice e del metacarpo corrispondente	28%	23%
Perdita del mignolo e del metacarpo corrispondente	12%	10%
Perdita della falange ungueale del pollice	10%	7%
Perdita della falange distale dell'indice	6%	5%
Perdita delle falangi media e distale dell'indice	10%	7%
Perdita della falange distale del medio o del mignolo	5%	4%
Perdita delle falangi media e distale del mignolo o del medio	7%	6%
Perdita della falange distale dell'anulare	3%	2%
Perdita delle falangi media e distale dell'anulare	4%	4%

La valutazione delle menomazioni interessanti più dita va effettuata considerando il d. nella sua globalità e in rapporto con il valore della mano e con le prestazioni elementari di essa.

Perdita dell'arto inferiore	75%
Perdita della coscia al terzo prossimale	70%
Perdita della coscia al terzo medio	60%
Perdita della coscia al terzo distale	58%
Disarticolazione del ginocchio	58%
Perdita della gamba al terzo prossimale	45%
Perdita della gamba al terzo medio distale	40%
Perdita di tutto il piede per disarticolazione alla tibiotarsica	38%
Disarticolazione alla Pirogoff e Syne	33%
Disarticolazione alla Chopart (mediotarsica)	28%
Disarticolazione alla Lisfranc (tarsometatarsica)	22%
Perdita di tutte le dita per disarticolazione metatarsofalangea	20%
Perdita dell'alluce e del corrispondente metatarso	15%
Perdita dell'alluce	8%

L'utilizzazione di una protesi efficiente riduce fino al 20% i valori sopra riportati.

Qualora il leso non eserciti un'attività lavorativa rimunerata (come la donna di casa) o non sia ancora produttivo (come il fanciullo) o non lo sia più (come il vecchio, il pensionato, etc.), la valutazione medicolegale si arresterà a questo punto: essa si esaurirà, cioè, con la valutazione dell'invalidità.

Da rilevare che nel 1970 il 63% della popolazione del nostro paese risultava non appartenere alle forze di lavoro.

Valutazione medicolegale dell'incapacità lavorativa

Qualora il soggetto eserciti un'attività professionale, si passerà a giudicare delle ripercussioni prodotte dall'invalidità medesima sull'attività lavorativa svolta dal sinistrato.

E qui, naturalmente, non vi potrà essere giudizio corretto senza la conoscenza dei requisiti biologici necessari per svolgere quella determinata professione cui il caso si riferisce e, quindi, senza nozioni sulla tecnica professionale medesima.

Data la particolare difficoltà di esprimere con una

Digitized by Google

cifra percentuale il grado dell'incapacità lavorativa, quest'ultima potrà essere meglio indicata con un giudizio qualitativo stabilendo:

1) se l'invalidità non ha ripercussioni sull'attività lavorativa esercitata;

2) se l'invalidità ha ripercussioni sull'attività lavorativa ma non vi è incompatibilità;

3) se l'invalidità è incompatibile con l'attività professionale esercitata, ma è compatibile, senza o con limitazioni, con professioni della stessa categoria tecnicosociale;

4) se l'invalidità è incompatibile con l'attività professionale esercitata e con professioni della stessa categoria, ma è compatibile (senza o con limitazioni) con altre categorie professionali non contrastanti o contrastanti con la personalità del sinistrato.

Dovrà essere precisato, altresì, se il cambiamento di attività professionale necessita di un apprendistato e quale ne sarà la durata media.

Dopo queste premesse appare evidente come carattere primario del d. di rilevanza medicolegale sia quello di alterata funzione: si parla, cioè, di *d. funzionale*; se non vi sarà modificazione peggiorativa di una o di più funzioni il d. alla persona non avrà interesse medicolegale, qualunque sia il rapporto giuridico cui la fattispecie ha dato origine.

Sia per quanto ha riferimento con l'invalidità, sia per ciò che riguarda l'incapacità, il d. può essere distinto in temporaneo e permanente.

Si tratta di due giudizi diversi, in ognuno dei quali dovrà essere tenuta distinta la valutazione relativa alla riduzione della validità e quella concernente la capacità lavorativa, in quanto neppure nei rispetti del d. temporaneo vi è un'assoluta costanza di rapporti tra l'uno e l'altro dei due termini; basta pensare a stati d'invalidità che non incidono o incidono soltanto parzialmente sull'attività lavorativa stessa. Ne deriva la necessità di tenere sempre distinta la durata della malattia da quella dell'invalidità e da quella dell'incapacità lavorativa; la determinazione della durata della temporanea invalidità avrà particolare valore in quei casi nei quali il sinistrato non eserciti alcuna attività produttiva.

Per un maggiore approfondimento delle questioni in esame e per la conoscenza dei problemi relativi alle protesi e alle cure, al d. fisiognomico inteso anche come causa di ridotta capacità lavorativa, alla valutazione del d. nel bambino, alla durata della vita lavorativa e della vita fisica, etc., si rimanda alle pubblicazioni monografiche in materia.

Bibliografia

Atti delle Giornate medico-legali triestine della Società italiana di medicina legale e delle assicurazioni (1952), 1954, Arti grafiche Villaggio del fanciullo, Trieste.
Atti della Società romana di medicina legale e delle assicurazioni, *Zacchia*, 1952, 1953, 1956.
Atti del Convegno nazionale di studio su « L'apprezzamento della validità e della invalidità in rapporto al valore economico dell'uomo », 1971, Istituto italiano di medicina sociale, Roma.
Atti del XXII Congresso nazionale della Società italiana di medicina legale e delle assicurazioni, 1973, Giuffrè, Milano.
Antoniotti F., De Petra G., *Basi dottrinali del danno fisiognomico nei diversi ambiti giuridici*, 1973, Collana monografica Zacchia, n. 8, Roma.
Baldi G. M., *Zacchia*, 1969, 44, 1.
Baldi G. M., *Zacchia*, 1970, 45, 299.
De Laet M., Lobet E., *Etude de la valeur économique des gestes professionnels*, 1949, Editions de Visscher, Bruxelles.
Gerin C., *La valutazione medico-legale del danno alla persona in responsabilità civile*, 1973, Giuffrè, Milano, *bibl.*
Guide to the Evaluation of Permanent Impairment, 1971, American Medical Association, Chicago.
Perone A., *Zacchia*, 1974, 49, 131.

CESARE GERIN

DAPSONE: v. SULFONI.

DARIER, MALATTIA DI

Sin.: acne sebacea cronica ipertrofica (Lutz, 1860); ittiosi sebacea (Lebert, 1864); psorospermosi follicolare vegetante (Darier, 1889); ittiosi follicolare (White, 1889); cheratosi follicolare (White, 1890); discheratosi follicolare (Darier); malattia di Darier-White.

Definizione

La malattia di Darier è una genodermatosi ad evoluzione cronica, caratterizzata da chiazze verrucoidi, costituite da numerose papule cheratosiche a sede generalmente follicolare. Istologicamente l'affezione s'identifica con un processo di discheratosi, cioè con una cheratinizzazione imperfetta di gruppi isolati di cellule malpighiane.

Cenni storici

L'affezione, descritta da Darier nel 1889 col nome di psorospermosi follicolare vegetante, è stata successivamente considerata come un processo distrofico ereditario dell'epidermide soprattutto grazie ai lavori di White al quale spetta il merito di avere attribuito i particolari elementi cellulari che la caratterizzano non più a particolari parassiti, bensì a « cellule epiteliali alterate » che oggi vengono comunemente definite cellule discheratosiche.

Aspetti clinici

La malattia insorge nell'infanzia o nell'adolescenza anche se sono descritti casi presenti alla nascita. Eccezionale è l'insorgenza dopo il 30° anno di età. Non da tutti è ammessa una certa predilezione per il sesso maschile.

La lesione elementare è una papula cheratosica secca, più o meno saliente sul piano cutaneo, di dimensione variante da quella di una testa di spillo a quella di una lenticchia; la forma è generalmente conica anche se possono osservarsi papule più appiattite con base più estesa. La sede è di solito follicolare ma non sono eccezionali gli elementi extrafollicolari.

Le papule tendono ad aggregarsi e a confluire in chiazze verrucoidi, secche, a contorni irregolari, di colore giallo-brunastro, di dimensioni variabili, con disposizione simmetrica in corrispondenza delle aree seborroiche: collo, fronte, regioni temporali, nasogeniene, retroauricolari, mediosternale, interscapolovertebrale, etc.; spesso colpita è la regione sacrococcigea. Sul cuoio capelluto si ha spesso un alternarsi di chiazze verrucoidi con aree essudanti di aspetto impetiginoide; salvo rare eccezioni, non si nota alopecia. Sul dorso delle mani le papule sono di solito isolate, extrafollicolari e assumono l'aspetto di verruche piane. Sulle superfici palmo-plantari si possono notare lesioni cheratosiche centrate da una piccola depressione puteiforme; altre volte si osserva una cheratodermia diffusa. Nelle pieghe le lesioni assumono spesso un aspetto essudante, si ricoprono di croste molli e maleodoranti e talvolta vanno incontro a una proliferazione vegetante.

L'onicopatia della m. di D. è caratterizzata da una notevole iperplasia del letto ungueale; altre volte si può notare uno sfaldamento del bordo distale della lamina.

Le mucose possono essere variamente interessate: nel cavo orale, specie sulle mucose geniene o sul palato duro, si possono notare piccole papule lenticolari di colore bianco-grigiastro, a volte isolate, altre volte confluenti in chiazze di forma variabile. La lingua può presentare un colore biancastro oppure un aspetto villoso; altre volte mostra numerosi solchi obliqui che, partendo dalla linea mediana, assumono l'aspetto della nervatura di una foglia. Reperti analoghi a quelli della mucosa orale si possono notare nella faringe, nella laringe, nella mucosa esofagea, congiuntivale, genitale e anorettale.

Digitized by Google

Fig. 1. Tipico aspetto della m. di D. (*Osservazione Meineri*).

Sono state descritte anche localizzazioni polmonari, nonché cisti ossee o atrofie e cavità (poroencefalia) nella sostanza cerebrale.

Vanno citate ancora altre associazioni cliniche come l'ipoevolutismo psichico, le emiatrofie localizzate soprattutto ai pettorali, le lesioni cutanee nevoidi o a tipo di ittiosi, varie sindromi disendocrine, nonché l'ipovitaminosi A biochimicamente accertata.

Va ricordato come la m. di D. non presenti una vera e propria sintomatologia subiettiva: solo nel corso delle gittate o nelle forme più diffuse può comparire un lieve prurito. Lo stato generale non risulta mai compromesso.

Varietà cliniche

Oltre alla forma classica, esistono forme fruste talvolta identificate con gli aspetti iniziali dell'affezione, forme paucisintomatiche, forme seborroiche con chiazze spesso ricoperte da un induito giallastro untuoso, forme vescicolo-bollose che introducono il problema dei rapporti nosologici con la malattia di Hailey-Hailey, forme ipertrofiche e vegetanti con aspetti talvolta neoplastiformi e forme sistematizzate con disposizione a bande o zosteriforme delle chiazze.

Decorso

È eminentemente cronico e progressivo, con peggioramenti nei mesi estivi. Raggiunta una determinata estensione, la malattia rimane stazionaria pur tendendo, alcuni elementi, a scomparire lentamente lasciando al loro posto una modesta pigmentazione residua. La crisi puberale, le gravidanze e le infezioni intercorrenti possono aggravarne il decorso. Sono da tener presenti le possibili complicazioni piogeniche mentre la trasformazione neoplastica delle forme vegetanti non è da tutti ammessa.

Istopatologia

L'affezione è caratterizzata dal processo di discheratosi, dalla formazione di fenditure lineari del tratto soprabasale del malpighiano e dalla proliferazione delle papille dermiche.

1) La *discheratosi* consiste nella perdita dei prolungamenti spinosi di alcune cellule malpighiane le quali, isolandosi dai cheratinociti vicini (« segregazione »), vanno incontro a una cheratinizzazione prematura e individuale, dando origine ai cosiddetti « corpi rotondi » e ai « grani ». I corpi rotondi, o cellule a mantello, sono elementi di dimensioni maggiori rispetto ai normali cheratinociti e presentano, nel loro citoplasma intensamente eosinofilo, un voluminoso nucleo basofilo centrale, rotondo, omogeneo, circondato da una membrana bene evidente, attorno alla quale si osserva prima un alone di materiale denso quindi, più in periferia, un secondo alone chiaro disposto a mantello. I grani sono invece corpuscoli rotondeggianti e birifrangenti con citoplasma eosinofilo e un nucleo basofilo allungato.

2) Le *lacune soprabasali* sono piccole vescicole intraepidermiche a diretto contatto con lo strato germinativo; hanno una base irregolare per effetto della proliferazione delle papille dermiche verso l'interno della loro cavità; contengono scarsa quantità di liquido exoserosico nel quale si possono rinvenire alcune cellule acantolitiche.

3) La *proliferazione delle papille dermiche* dà origine ai cosiddetti « villi » che, rivestiti da un solo strato di cellule basali, si proiettano verso l'interno delle lacune.

Oltre a questi aspetti patognomonici si osservano, nella m. di D., ipercheratosi orto- e paracheratosica più o meno marcata, acantosi e, nel derma, la presenza di uno scarso infiltrato aspecifico.

I reperti istologici delle lesioni mucose hanno aspetti analoghi anche se l'ipercheratosi è molto meno evidente.

Le lesioni vegetanti presentano invece un'intensa proliferazione del malpighiano, che può assumere l'aspetto dell'iperplasia pseudoepiteliomatosa, fino a simulare la presenza di un epitelioma spinocellulare o, talvolta, di un siringocistoadenoma papillifero.

Istogenesi

Fino ad alcuni anni fa, l'affezione sembrava riferibile a una alterazione del complesso desmosomi-tonofilamenti su base verosimilmente genetica. Studi più recenti dimostrerebbero che la formazione dei corpi rotondi sarebbe da mettere in relazione con un'abnorme vacuolizzazione delle cellule; dai corpi rotondi, per successiva aggregazione di tonofilamenti nel loro contesto, si passerebbe ai grani. In sostanza il momento primordiale dell'affezione si sposterebbe dal complesso desmosomi-tonofilamenti all'ambito cellulare in cui si avrebbe un danno mitocondriale primitivo provocato da geni mutanti, vacuolizzazione successiva e, infine, comparsa della discheratosi.

Diagnosi

Sulla base del criterio di familiarità e dei dati clinici e istologici, la diagnosi della m. di D. non presenta di solito grossi problemi. La diagnosi differenziale si pone talvolta con l'ittiosi follicolare regionale, i nevi verrucosi, il *lichen scrophulosorum*, la malattia di Kyrle.

Più ardua può risultare la diagnosi delle varietà cliniche, specie delle forme circoscritte o delle lesioni delle mucose: così la diagnosi differenziale si potrà porre, di volta in volta, col discheratoma verrucoso, la malattia di Hailey-Hailey, le verruche piane e volgari delle mani, l'acrocheratosi verruciforme di Hopf, la porocheratosi di Mantoux, etc. Le forme ipertrofiche delle pieghe vanno talvolta distinte dalle piodermiti vegetanti, dal penfigo di Neumann, dalle candidosi vegetanti, dagli epiteliomi. Il Darier delle mucose non va confuso, infine, col *lichen planus*, le leucoplasie, l'eritematode.

Etiopatogenesi

La m. di D. è una genodermatosi che si trasmette con carattere autosomico a dominanza irregolare. L'affezione

Digitized by Google

è stata da alcuni messa in relazione con stati di ipovitaminosi A, però non sembra trarre il giovamento prevedibile dalla terapia sostitutiva. I peggioramenti estivi hanno fatto pensare che le radiazioni ultraviolette possano avere un'azione scatenante su soggetti predisposti: forse trattasi soltanto di un fenomeno tipo Koebner, analogo a quello che si riscontra in altre affezioni cutanee quali la psoriasi e il *lichen ruber planus*.

Terapia

Il trattamento generale si basa sull'impiego per mesi di alte dosi (200-300.000 U.) di Vit. A. Nelle forme estese ed evolutive si possono associare i cortisonici. Utile è l'uso di antibiotici nelle forme complicate da sovrapposizione piogenica. La terapia locale si fonda sull'impiego di cheratolitici e dell'ac. retinoico, forma farmacologica particolare della Vit. A (Vit. A acida) che, applicato in creme allo 0,5% per periodi di 15-20 giorni, dà risultati soddisfacenti in assenza di effetti collaterali degni di nota. Utili sono anche i bagni emollienti nonché l'accurata detersione della cute. È bene proteggere i pazienti dall'esposizione ai raggi U.V. Risultati discordanti sono stati infine riportati con il trattamento radioterapico nelle forme ipertrofiche e vegetanti.

Bibliografia

Carney J. F. *et al.*, *Arch. Derm.*, 1973, **107**, 613.
Caufield J. B. *et al.*, *J. Invest. Derm.*, 1963, **41**, 57.
Charles A., *Dermatologica*, 1961, **122**, 107.
Civatte J., *Histopathologie cutanée*, 1967, Flammarion, Paris.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Gottlieb S. K. *et al.*, *Arch. Derm.*, 1973, **107**, 225.
Lever W. F., *Istopatologia della pelle*, 1970, Internazionale, Roma.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Piovano P. B. *et al.*, *G. Ital. Derm.*, 1971, **46**, 506.
Zaias N. *et al.*, *Arch. Derm.*, 1973, **107**, 193.

BERNARDINO DIACALONE

DARWINISMO: v. BIOLOGIA (II, 2290); EVOLUZIONE.

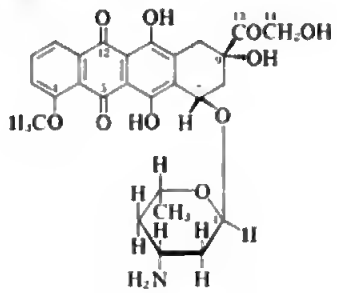
DAUNOMICINA

F. *daunomycine*. - I. *daunomycin*. - T. *Daunomycin*. - S. *daunomicina*.

La daunomicina (Daunoblastina®) è un antibiotico del gruppo delle antracicline, isolato a partire da colture di *Streptamyces peucetius* da Di Marco e coll. presso i Laboratori ricerche Farmitalia.

Una sostanza con analoghe caratteristiche è stata indipendentemente ottenuta nei Laboratori Rhône Poulenc da Dubost e coll. e chiamata rubidomicina (Rubidomycin®).

Questa sostanza, che ha una formula empirica ($C_{27}H_{29}NO_{10}$-Cl), è composta da un cromoforo (daunomicinone) unito con un legame glicosidico ad un aminozucchero (daunosamina):



daunomicina

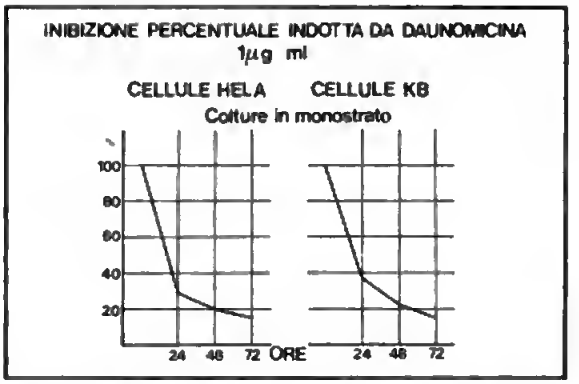


Fig. 1. L'azione della d. è stata saggiata su due diversi ceppi di cellule umane: una proveniente dal carcinoma uterino della *portio* (HeLa) e l'altro dal carcinoma della faringe (KB). Questi ceppi vengono coltivati in monostrato in territorio costituito da idrolisato di lattalbumina e siero di vitello al 10%. Dopo 24 h di crescita in tubi Leighton, le cellule sono state trattate per 24, 48 e 72 h con d. alla concentrazione di 1 μg/ml. L'inibizione della crescita prodotta da questa sostanza viene calcolata contando le cellule, dopo trattamento con tripsina del monostrato, con la camera contaglobuli di Bürker.

La d. ha una modesta attività antibatterica nei confronti dei microrganismi grampositivi; è invece interessante la sua capacità di interferire selettivamente sulla moltiplicazione intracellulare di alcuni tipi di batteriofagi, e precisamente di quelli il cui genoma consta di una duplice elica di DNA; è invece inattiva sulla replica di fagi aventi una struttura monofilamentosa e su quelli il cui genoma consta solo di RNA.

È stata dimostrata *in vitro* un'attività della d. anche su alcuni virus patogeni per l'uomo, quali il virus dell'*herpes simplex*; tuttavia essa non è così rilevante da giustificarne un'utilizzazione terapeutica.

Su colture *in vitro* di cellule di mammifero la d. esercita un'elevata attività antiproliferativa (fig. 1).

L'attività antiproliferativa della d. può essere dimostrata anche determinando il numero di mitosi in colture di cellule coltivate in presenza di d. Così, ad es., in colture di fibroblasti di ratto si nota una riduzione nel numero di cellule che

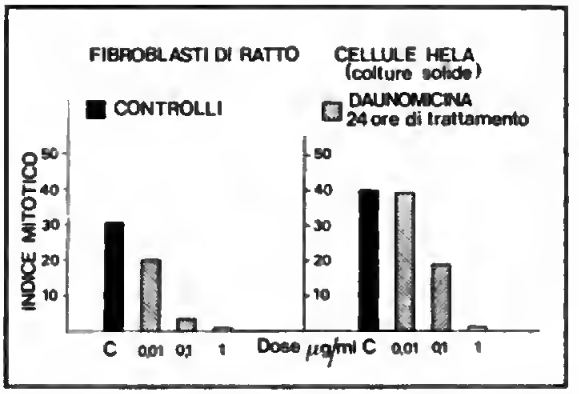


Fig. 2. Azione della d. sull'indice mitotico (numero di cellule in mitosi su 1000 cellule totali) di cellule coltivate *in vitro*. Le colture di ratto sono state allestite con frammenti di muscolatura scheletrica di ratto neonato (24-48 h) coltivate in terreno costituito da Hanks, siero placentare umano ed estratto embrionale di pollo in rapporto 4 : 4 : 2. Il ceppo HeLa è stato coltivato come già descritto per i fibroblasti di ratto. Dopo 48 h di crescita, sia gli espianti di muscolatura di ratto che le colture di cellule HeLa, sono stati trattati con d. alle dosi di 0,01; 0,1 o 1 μg/ml per 24 h.

Digitized by Google

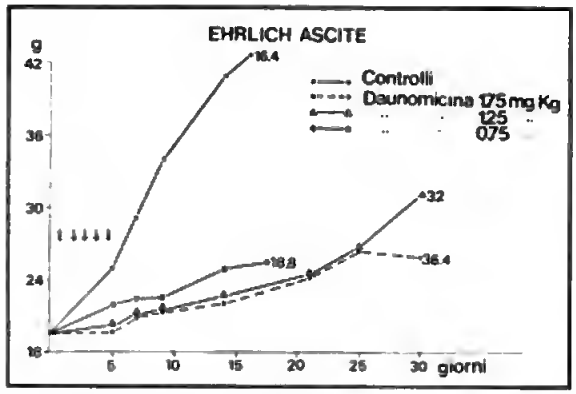


Fig. 3. Curva di sopravvivenza di animali portatori dell'adenocarcinoma di Ehrlich in forma ascitica dopo trattamento con d. Le somministrazioni dell'antibiotico sono state effettuate per via intraperitoneale per i 5 giorni successivi all'innesto del tumore. I numeri alla fine di ogni curva indicano il numero di giorni di sopravvivenza dei topi innestati con il tumore. In ascissa la durata dell'esperimento, in ordinata il peso degli animali che esprime l'aumento del numero di cellule tumorali e del volume del liquido ascitico.

si trovano in mitosi. Analogo effetto si rileva su colture di cellule neoplastiche (fig. 2).

Sulle cellule in interfase l'azione dell'antibiotico si manifesta con modificazioni del volume nucleare e della cromatina nucleare che presenta una struttura finemente granulare, e delle dimensioni dei nucleoli che appaiono rotondeggianti, talvolta puntiformi. Le alterazioni citoplasmatiche, rappresentate da sfrangiamento e vacuolizzazione, sono osservabili tardivamente e solo dopo trattamento prolungato alle dosi più alte.

Un esame approfondito delle lesioni cellulari indotte dalla d. è possibile mediante il microscopio elettronico; in esperienze effettuate su cellule del ceppo HeLa coltivate in tubo rotante vengono rilevate alterazioni citoplasmatiche e nucleolari.

Nel citoplasma, dove i mitocondri e l'apparato di Gulgi non subiscono modificazioni per tutta la durata del trattamento, si rilevano, a partire dalla seconda ora, inclusioni ben circoscritte, formate da lamine concentriche pluristratificate (figure mieliniche) oppure da masse ovoidali grigie, finemente granulari, di norma comprese in un involucro spugnoso di spessore variabile.

Spesso si osservano anche inclusioni lipidiche amorfe.

Il nucleolo reagisce precocemente e in maniera caratteristica all'antibiotico. Nelle cellule trattate per 1 o 2 h si notano il progressivo scompaginamento e la frammentazione del nucleolonema e il distacco dei granuli ribonucleici.

Il meccanismo mediante il quale si producono le alterazioni nucleari e almeno in parte chiarito da ricerche biochimiche.

La d., legandosi al DNA, impedisce infatti che questo funzioni da matrice per la sintesi di RNA, in particolare dello RNA che viene formandosi nel nucleolo, e che è poi destinato a passare al citoplasma come RNA ribosomico.

Relativamente meno sensibile all'inibizione è l'RNA sintetizzato nella zona extranucleolare.

L'interferenza esercitata sull'incorporazione dei precursori marcati nell'RNA deve essere messa in relazione con l'inibizione esercitata dalla d. sull'attività dell'enzima che effettua la sintesi dell'ac. ribonucleico, RNA-polimerasi DNA-dipendente.

Tale effetto inibente può essere considerato come una conseguenza del legame della d. col DNA, dimostrabile con differenti metodi fisicochimici.

Un effetto inibente sulla sintesi di DNA è stato osservato:

a) *in vitro* sull'enzima DNA-polimerasi che effettua la sintesi dell'ac. desossiribonucleico (DNA);

b) sull'incorporazione di precursori di acidi nucleici in DNA da parte di cellule HeLa.

Una notevole interferenza della d. con l'incorporazione di timidina-^{3}H in DNA è stata anche rilevata in colture di cellule HeLa mediante autoradiografia.

Fino a quale punto l'attività antimitotica della d. è dipendente dall'inibizione della sintesi degli acidi neucleinici? A questo riguardo si deve rammentare che l'osservazione diretta in contrasto di fase dimostra che la d. può bloccare l'attività mitotica di singole cellule anche se aggiunta 20 min prima dello stadio profasico. Inoltre su cellule HeLa e cellule del sarcoma da metilcolantrene del ratto una rilevante inibizione dell'indice mitotico può anche avere luogo con concentrazioni di d. scarsamente attive sull'incorporazione di timidina in DNA.

Lo stesso comportamento si ha per l'N-acetil-derivato della d.; in questo caso la riduzione dell'attività mitotica, dissociata da qualunque effetto sulla sintesi di DNA, provoca la formazione di cellule con aumentato contenuto in DNA.

Poiché l'abilità di questo composto a legarsi al DNA è notevolmente ridotta, si deve considerare la possibilità di un vero effetto statmocinetico della d., non correlato al legame della sostanza col DNA. Si verifica così la sovrapposizione in un'unica sostanza di molteplici modalità di interferenza con l'attività riproduttiva cellulare, con la conseguente possibilità di un blocco a carico di cellule che si trovano in diversi stadi del ciclo riproduttivo.

In vivo la d. inibisce la crescita di molti tumori trapiantabili sia in forma ascitica che solida, determinando significativi aumenti della sopravvivenza (fig. 3).

Il rapporto fra la dose inibente la crescita del sarcoma 180 del topo e la dose tossica è più favorevole nel caso della d. che in quello di altri due antibiotici utilizzati nella terapia dei tumori e cioè l'actinomicina D e la mitomicina C.

Tumori divenuti resistenti alla d. in seguito a trattamenti protratti con dosi insufficienti a produrre la scomparsa del tumore, e nei quali è dimostrabile una resistenza al trattamento con d. a dosi terapeutiche, sono anche resistenti alla vincristina, ma non ad altri farmaci antiblastici quali il methotrexate.

La somministrazione sistematica della d. a dosi variabili secondo la specie animale, ma non molto distanti da quelle terapeutiche, provoca rilevanti effetti tossici, i più notevoli dei quali sono la riduzione o soppressione dell'attività eritro- e mielopoietica e linfopoietica; altri tessuti ad elevata attività riproduttiva, quali la mucosa duodenale, i testicoli, etc., risentono meno dell'azione della d., presumibilmente in relazione alla particolare distribuzione di questa sostanza.

Sulla d. sono state effettuate ampie prove cliniche che indicano l'efficacia nella terapia della leucemia acuta, e in minor grado di alcuni tumori infantili quali il neuroblastoma e il tumore di Wilms.

La migliore utilizzazione di questo antibiotico si verifica per l'induzione di remissioni sia nella leucemia linfoide acuta che in quella mieloide acuta (Bernard e coll.). V. LEUCEMIE.

Per il mantenimento delle remissioni, che si ottengono con frequenza molto elevata, sono più indicati altri farmaci (metotrexate, 6-mercaptopurina, vincristina, etc.).

L'uso clinico della d. si accompagna a rilevanti effetti tossici collaterali (aplasia midollare, complicanze cardiache, etc.) per cui deve essere effettuato esclusivamente da medici ben esperti e in ambienti specializzati (v. TUMORI).

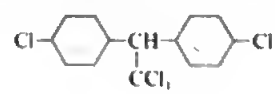
Bibliografia

Bernard J., Paul R. *et al.*, *Recent Results in Cancer Research – Rubidomycin*, 1969, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
Di Marco A., *Biological Basis of the Therapeutic Activity*, 1968, Minerva Medica, Torino.

AURELIO DI MARCO

DDT

Sigla comunemente usata per indicare il diclorodifenilltricloroetano, che ben a ragione può essere definito il più famoso fra tutti gli insetticidi (v.):



Digitized by Google

Cenni storici

Nel 1939, lo svizzero P. Müller riuscì a sintetizzare un certo numero di insetticidi sintetici combinando il cloralio con carboidrati e fenoli. Fra i prodotti ottenuti era il DDT, che si rivelò ben presto uno dei più potenti principi attivi mai conosciuti (Müller, 1946). In verità, già nel 1873 esso era stato ottenuto per sintesi da uno studente austriaco, Othman Zeidler, il quale tuttavia non sospettò nulla circa l'attività biologica di questa sostanza.

Dopo la sperimentazione ufficiale, i primi formulati a base di DDT furono registrati in Svizzera nel 1941. Negli anni che seguirono, l'esperienza sul nuovo prodotto crebbe e fu estesa alla lotta contro numerose specie di artropodi di interesse agricolo; ma fu soprattutto nel campo igienico-sanitario che il DDT, nel 1942, varcò i confini della Svizzera e si diffuse rapidamente nel mondo. La sua straordinaria efficacia, cui si accompagna una stabilità chimica che gli conferisce una lunghissima persistenza e, infine, la scarsa tossicità cutanea e inalatoria, che ne rende l'uso relativamente esente da pericoli, fecero sì che il DDT fosse usato per proteggere eserciti e popolazioni dall'attacco degli insetti vettori di gravi malattie epidemiche. I risultati furono talmente sensazionali che pochi anni dopo (1948) al Müller fu assegnato il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina.

Il carattere saliente del DDT, quello che permise di rivoluzionare le tecniche dei trattamenti insetticidi usati fino a quel momento, è l'*azione di contatto*. Infatti, l'efficacia inalatoria e per ingestione passa in secondo piano di fronte a quella esplicata per semplice contatto, anche tarsale. È sufficiente che un insetto si posi su di una parete su cui è stata distribuita una certa quantità di insetticida (generalmente, 2 g/m^2) perché assorba attraverso la cuticola una dose letale; per di più, una volta depositato su di una superficie solida, il principio attivo permane intatto per un tempo lunghissimo, talora oltre un anno. Il DDT è dunque il prototipo degli insetticidi di contatto, e la sua apparizione segna in effetti l'inizio di una nuova era, in cui il suo uso, insieme a quello di prodotti analoghi, diventa preminente. Essi rappresentano un importante passo nel progresso della tecnica di lotta contro i vettori di malattie. Dato il diverso rapporto tra superficie e volume, enormemente maggiore negli organismi piccoli, questi ultimi si trovano proporzionalmente più esposti al tossico che, per raggiungere i centri vitali (sistema nervoso) usufruisce di una superficie esterna (via di ingresso) proporzionalmente molto maggiore, in rapporto alle vie da percorrere, che sono invece molto più brevi. L'efficacia prolungata nel tempo di tali sostanze permette poi di applicarle saltuariamente, con enorme economia e risultati più sicuri.

Uno dei primi paesi dove il DDT murale fu usato con risultati spettacolari nel campo sanitario è proprio l'Italia. Qui, ad opera dei laboratori di parassitologia dell'Istituto superiore di Sanità, furono condotti i primi esperimenti e le prime prove di campo (Missiroli e coll., 1944-1945), che portarono all'eradicazione della malaria in pochi anni da tutto il territorio nazionale. Il metodo seguito fu la semplice applicazione su tutte le pareti interne (case, ricoveri animali) di 2 g/m^2 di DDT, abolendo ogni altra misura, compresa la costosa lotta antilarvale a mezzo del verde di Parigi. La presenza dell'insetticida sulle pareti causava la morte degli insetti vettori che, essendo strettamente domestici, si poggiavano sulle pareti stesse prima o dopo il pasto di sangue. Questo permise di stroncare in pochi anni un'endemia che funestava il paese fin dall'inizio della sua storia e che, nell'immediato dopoguerra, aveva subito una riaccensione epidemica con una punta che aveva raggiunto ca. mezzo milione di casi all'anno.

Un altro risultato sensazionale fu l'eliminazione di una temibile epidemia di tifo petecchiale, insorta a Napoli nel 1943. La polverizzazione diretta di tutta la popolazione mediante un formulato di talco con DDT al 10%, dentro gli indumenti, sul corpo e sui capelli, permise di aver ragione del morbo in pochi mesi.

Tutti i vettori di malattie, insetti o altri artropodi, si dimostrarono inizialmente estremamente sensibili al DDT, che fu largamente usato ovunque con risultati strepitosi. Lo stesso dicasi per i parassiti del bestiame e per le specie di interesse agricolo: negli anni '50 non vi era campo della entomologia applicata in cui il DDT non fosse impiegato.

La DDT-resistenza

Il primo problema sorto dopo qualche anno di impiego massivo del DDT fu la resistenza fisiologica acquisita per selezione da alcune popolazioni di insetti. La prima segnalazione di tale fenomeno avvenne già nel 1947 ad opera di Saccà, che l'osservò in *Musca domestica*, nel Lazio, durante le operazioni di lotta antimalarica. Inizialmente, l'uso del DDT murale non aveva effetto solo contro gli anofeli vettori, ma anche contro tutti gli altri insetti domestici; l'effetto contro le mosche fu spettacolare e per qualche anno si ebbe l'impressione che ogni problema di lotta contro questi insetti fosse risolto nel modo più semplice. Ma la comparsa di ceppi resistenti fece raffreddare molti entusiasmi. Si vide poi che per qualunque insetticida si potevano selezionare ceppi resistenti, a condizione che fosse usato massivamente in modo da colpire un'elevata percentuale di individui. In effetti, la resistenza fisiologica riguarda oggi quasi tutti gli insetticidi conosciuti ed è stata segnalata in ca. 300 specie di artropodi di importanza economica (Brown e Pal, 1972). La DDT-resistenza non insorse in nessuno dei vettori di malaria del nostro paese, e anche a questo evento fortunato fu dovuta la rapidità del successo. La DDT-resistenza delle mosche fu un fattore psicologico di una certa gravità nella campagna antimalarica in Italia: la sfiducia delle popolazioni dovuta alla constatazione che i trattamenti murali *non uccidevano più le mosche* giocava un ruolo negativo. A ciò si potè ovviare per ca. 3 anni aggiungendo al DDT una certa quantità di clordano (v. INSETTICIDI). Quando le mosche (1950) divennero resistenti anche al clordano, l'eradicazione della malaria era ormai un fatto compiuto. Ancora oggi le popolazioni di mosche domestiche del nostro paese sono altamente resistenti al DDT, come pure agli altri insetticidi clorurati.

Tossicità del DDT

La DL_{50} acuta orale del DDT nel ratto si aggira intorno a 200 mg/kg. In altri animali tuttavia, e probabilmente anche nell'uomo, il prodotto sembra essere notevolmente meno tossico. La tossicità cutanea, poi, è notevolmente bassa (DL_{50} = 2500-3000 mg/kg) e questo spiega in parte come mai il DDT possa essere manipolato senza notevoli rischi (Negherbon, 1959; Martin, 1972). Come fa osservare una circolare dell'O.M.S. (1971) il DDT è tuttora uno degli insetticidi dotati di minore tossicità acuta. Prove su volontari umani hanno dimostrato che l'uomo tollera molto a lungo dosi assai maggiori di quelle cui sono esposte le popolazioni soggette a trattamenti insetticidi.

Pertanto, l'uso del DDT murale è tuttora raccomandato dall'O.M.S. come esente da risehi, e indicato contro le specie di insetti domestici *che non abbiano ancora acquisito una resistenza*.

Alquanto diverso è il discorso per quel che riguarda l'im-

Digitized by Google

piego in agricoltura, specie sulle piante destinate all'alimentazione. Infatti, è stato dimostrato che se l'insetticida è ingerito con gli alimenti, esso ha la tendenza ad accumularsi nell'adipe, fatto certamente da evitarsi, anche se in verità non si conoscono le possibili conseguenze nocive di tale accumulo nell'organismo umano.

Gravi effetti possono invece essere causati dalla presenza del DDT nell'ambiente esterno, generalmente come conseguenza dell'uso agricolo e forestale. L'esperienza degli ultimi 25 anni ha dimostrato che il DDT può contaminare in modo permanente laghi e corsi d'acqua, uccidendo certi organismi particolarmente sensibili (ad es. crostacei, anfibi, etc.) anche a bassissime concentrazioni, e turbando l'equilibrio biologico. Inoltre, attraverso una complessa catena alimentare (ad es.: crostacei → pesci → uccelli) esso si può accumulare in determinati organismi in quantità incredibili: in alcune specie di gabbiani e di falchi sono state riscontrate fino a 75 ppm di DDT. In seguito all'uso massivo dell'insetticida, alcune specie di questi uccelli viventi nella zona furono minacciati di estinzione: l'accumulo di DDT ne impediva la riproduzione (stato di nervosismo durante la cova, fragilità del guscio delle uova).

L'apparente contraddizione fra il danno causato dal DDT a tali forme di vita selvatica e la sua relativa innocuità verso l'uomo è in parte spiegata dal fatto che il tasso di assorbimento umano è mantenuto a livelli molto modesti e in parte da una differente sensibilità specifica.

Torna qui opportuno osservare che i casi sopra ricordati, uniti a una facile tendenza alla generalizzazione (intossicazione da altre sostanze) hanno causato un generale allarme, irrazionalmente moltiplicato da alcuni organi d'informazione.

Comunque, l'uso agricolo e forestale del DDT e dei suoi analoghi è stato recentemente regolamentato e limitato in molti paesi, tra cui l'Italia. In particolare, è vietato l'uso del DDT sulle piante destinate ad uso alimentare.

Considerazioni e conclusioni

Anche se un giorno il DDT non fosse più usato, esso rimarrà uno degli elementi che avranno caratterizzato la storia del nostro secolo. Nel campo sanitario, solo i programmi di lotta antimalarica ne utilizzavano 60.000 t ogni anno e interessavano 124 paesi con una popolazione di 1724 milioni. Anche se l'endemia malarica è stata eradicata solo in 19 di questi paesi, nei rimanenti si annoverano risultati oltremodo lusinghieri e la riduzione complessiva dell'incidenza della malattia è tale da giustificare ampiamente l'uso massivo. Valga fra tanti l'esempio di Ceylon, dove da 2.800.000 casi di malaria all'anno, dopo pochi anni di campagna con DDT questa cifra si ridusse nel 1961 a soli 110 casi, con una mortalità che da 12.587 si ridusse a zero. Sta di fatto che oltre 1000 milioni di abitanti sono stati negli ultimi anni praticamente liberati dal rischio della trasmissione, mentre per la maggior parte dei restanti tale rischio è enormemente ridotto.

Abbiamo visto che i pericoli relativi all'uso del DDT da parte dell'uomo sono in effetti limitati all'accumulo nell'organismo dopo ingestione di prodotti trattati e che pertanto tali pericoli derivano prevalentemente dall'impiego agricolo. Oggi, la produzione mondiale del DDT è quasi dimezzata, giacchè gradualmente sono stati sviluppati principi attivi non meno efficaci e di molto minore persistenza nell'ambiente esterno; il DDT ha avuto comunque il grande merito di accrescere le nostre cognizioni tecniche e scientifiche e ha in effetti segnato l'inizio di una nuova era: quella degli insetticidi di sintesi.

Bibliografia

Brown A. W. A., Pal R., *Insecticides Resistance in Arthropods*, 1972, WHO, Monogr. Ser. n. 38, Ginevra.
Martin H., *Pesticides Manual*, 1972, British Crop Protection Council.
Müller P., *Helv. Chim. Acta*, 1946, **29**, 1560.
Negherbon W. O., *Handbook of Toxicology*, III: *Insecticides*, 1959, Saunders, Philadelphia.
Saccà G., *Riv. Parassit.*, 1947, **8**, 127.
US Dept. of Health, Education & Welfare, *Report of the Secretary's Commission on Pesticides and Their Relationship to Environmental Health*, parts I, II, 1969.
WHO, *Information Circular on the Toxicity of Pesticides to Man*, 1971, VBC/TOX/71.7.

GIUSEPPE SACCÀ

DEAMBULAZIONE: v. LOCOMOTORE APPARATO; v. anche: ANDATURA (I, 1805); CLAUDICAZIONE.

DEBARIOMICOSI: v. CRIPTOCOCCOSI.

DEBOLEZZA MENTALE

F. *débilité mentale*. - I. *mental deficiency*. - T. *Schwachsinnigkeit*. - S. *debilidad mental*.

Il termine debolezza mentale, come altri sinonimi (oligofrenia, deficienza mentale), serve a designare « l'insieme di una vasta gamma di condizioni che si presentano con grado, causa, patologia ed aspetti sociali diversi, caratterizzati però da uno stato o da uno sviluppo incompleto della psiche, tale che l'individuo è incapace di adattarsi all'ambiente sociale in modo ragionevole, efficiente ed armonioso » (O.M.S.). Sia l'adozione del termine sia la definizione appaiono la diretta conseguenza di una visione statica e settorialistica, che considera il soggetto deficitario esclusivamente in funzione della sua « subnormalità intellettiva ».

Mentre in altri settori della psicopatologia, come rilevano d'altra parte anche Kanner, Perry, O'Connor ed Hemmerlin, si è cercato di inquadrare le diverse condizioni esistenziali non in funzione dei sintomi ma nel più ampio contesto della personalità e del vissuto relazionale, nel settore della d. m. si rimane ancorati ad una impostazione quantitativa che non solo suddivide i « deboli di mente » in categorie diagnostiche basate sul criterio del rendimento testologico, ma ne condiziona la futura « carriera » (Goffman).

Negli ultimi anni è sorta l'esigenza, avvertita per lo più dagli operatori del settore pedopsichiatrico e psicanalitico, di recuperare il significato ed i livelli di comunicazione dell'insufficiente mentale. Infatti la condizione del bambino con deficit intellettivi non può essere compresa senza il recupero delle sue dimensioni esistenziali nei suoi aspetti sociali, relazionali, psicologici e biologici: in tal senso il quadro deficitario assume un valore sindromico o sintomatico da inserire nel contesto strutturale della personalità ed in relazione alle aspettative e alle richieste dell'ambiente in cui il bambino vive.

Sulla base di tali considerazioni ci sembra opportuno proporre l'utilizzazione del termine « sindromi deficitarie intellettive » (v. DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI), in modo da stimolare un orientamento teorico ed operativo maggiormente critico e dinamico nei confronti del bambino con deficit intellettivi.

V. anche: OLIGOFRENIE.

Bibliografia

Ammaniti M. *et. al.*, *Le strutture dell'assistenza psichiatrica all'infanzia*, 1970, Atti Convegno « Psichiatria ed Enti Locali », Reggio Emilia.
Goffman E., *Asylums*, 1968, Einaudi, Torino.

Digitized by Google

Kanner L., *Psichiatria infantile*, 1969, Piccin, Padova.
Mannoni M., *L'enfant arrièré et sa mère*, 1964, Du Seuil, Paris.
O'Connor N., Hemmerlin B., *Linguaggio e pensiera nel subnormale grave*, 1967, Armando, Roma.
Perry S. E., *Psychiatry*, 1954, 45.
Zazzo R., *Les débilités mentales*, 1969, Colin, Paris.

MASSIMO AMMANITI

DECIDUA

Sin.: caduca. - F. *caduque*; *décidue*. - I. *decidua*. - T. *Dezidua*. - S. *decidua*; *caduca*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1997). - **Istogenesi** (col. 1997). - **Anatomia e istologia** (col. 1999). - **Biochimica a istochimica** (col. 2005). - **Biologia** (col. 2007). - **Patologia** (col. 2010): *Anomalie di sviluppo della decidua*. - *Malattie generali e patologia deciduale*. - **Pseudodecidua** (col. 2011).

Definizione e generalità

Benché il termine *decidua* non dovrebbe essere attribuito solo alla trasformazione gravidica dell'endometrio, essendo destinata a cadere e ad eliminarsi periodicamente tutta le superficie dello strato funzionale dell'endometrio nell'età sessuale all'infuori della gravidanza, in pratica si adopera questo termine per definire la mucosa del corpo uterino che abbia subito le trasformazioni gravidiche.

D., nell'accezione comune, è dunque sinonimo di un complesso d'importanti trasformazioni istologiche che si determinano a carico delle strutture della mucosa uterina, quando una cellula uovo viene fecondata e s'impianta in essa (d. gravidica). In questo caso l'eliminazione si verifica a conclusione (parto e puerperio) della sua funzione.

In particolari condizioni, tuttavia, anche altri fattori (meccanici, endocrini, farmacologici) possono determinare modificazioni istologiche della mucosa endometriale che riproducono più o meno fedelmente gli aspetti strutturali della d. gravidica (pseudodecidua).

In preparazione alle singolari manifestazioni istologiche che la caratterizzano, la d. gravidica presuppone, si è già detto, l'avvenuta fecondazione. Esse s'instaurano come evento culminante di un processo di adeguamento strutturale, mirante a produrre le condizioni più idonee per l'annidamento dell'uovo fecondato in via di segmentazione. È perciò la somma delle particolari proprietà della mucosa uterina che acquista il suo pieno significato se considerata in una concezione finalistica che attribuisce al complicato lavorio ciclico mestruale uno scopo che deve necessariamente coincidere con l'acconsentimento alla gravidanza. Se è vero che la fecondazione induce di per sé, mediante complessi giochi umorali, neuroumorali, enzimatici, la creazione dell'ambiente più favorevole in senso lato all'annidamento, è indubbio altresì che tale induzione rappresenta il fattore definitivo di completamento di una struttura che già era stata edificata opportunamente in precedenza durante le fasi proliferativa e secretiva.

La d. deve collocarsi quindi alla fine di un'ininterrotta successione di eventi biologici, compresi quelli direttamente esercitati dall'uovo fecondato.

Istogenesi

Malgrado numerosi e approfonditi studi, miranti ad individuare fra le strutture della mucosa uterina il ceppo cellulare che dà origine alla d., la soluzione del problema istogenetico rimane ancora oggi incompleta. Rimane quindi incompleta la stessa definizione del processo di decidualizzazione e dei costituenti cellulari della d.

Le ricerche istogenetiche sulla d. si svilupparono a partire dalla 2ª metà del secolo scorso quando, con lo studio sulla placentazione dei vari mammiferi, sembrò anche importante accertare la natura, l'origine, la funzione delle cellule deciduali. Varie opinioni si divisero il campo: mentre alcuni AA. sostenevano la derivazione da elementi cellulari connettivali, altri si mostravano più inclini a valorizzare l'ipotesi dell'origine epiteliale. A riguardo di quest'ultima meritano citazione gli studi di Sfameni che aveva postulato la derivazione delle cellule deciduali dall'epitelio uterino. Prevalsero però ben presto le teorie dell'origine connettivale delle cellule deciduali; ma le opinioni sono rimaste fino ad oggi discordanti circa lo stipite cellulare primitivo.

Negli anni più recenti l'interesse degli studiosi si è rivolto alla ricerca dei meccanismi biologici che condizinnano la formazione della d. (reazione deciduale), partendo dalle fondamentali ricerche di Loeb.

L'A. dimostrò la possibilità di provocare la decidualizzazione della mucosa uterina nell'animale non gravido mediante traumatismo locale. Alla massa di cellule deciduali in tal modo prodottesi egli dette l'appellativo di *deciduoma*.

Va ricordata inoltre l'induzione ormonale del processo di decidualizzazione: dalla somministrazione alla coniglia di urine di donna gravida (Vercesi, Orrù), all'impiego di estratti di corpo luteo (Allen e Corner), al trapianto dell'ipofisi (Aschheim e Zondek), etc. Il progesterone e i suoi derivati hanno manifestato la maggiore capacità di determinare trasformazioni di tipo deciduale dei tessuti endometriali (epitelio e stroma). Questi risultati, frutto di numerose ricerche su animali di laboratorio, furono confermati anche nella donna: Long e Bradbury e poi Eichner e coll. rilevarono infatti l'azione fondamentale esplicata dal progesterone nell'indurre la decidualizzazione in uteri di donne ovariectomizzate o con normale funzione ovarica. « È da notare altresì che si sono dimostrati attivi dosaggi notevolmente diversi di progesterone quando questo ormone è stato associato ad altri, non solo luteostimolanti, ma anche di tipo androgeno. Tutto questo non vale certamente a chiarire il processo genetico della d., ma tuttavia ci convince della complessità di questo fenomeno » (Debiasi).

In una fase successiva le ricerche hanno mirato all'individuazione del metabolita o dei metaboliti, capaci di determinare nell'endometrio la reazione deciduale. Particolarmente interessante fra tutte è quella di Shelesnyak. L'A. e la sua scuola hanno fornito la dimostrazione che l'istamina svolge un ruolo determinante nella dinamica del processo, avendo rilevato che la comparsa del deciduoma poteva essere provocata dall'azione dell'istamina sull'endometrio. Otteneva il risultato sia iniettando per via venosa l'istamina stessa sia con la somministrazione di grandi quantità di un liberatore d'istamina (cloridrato di piratiazina). L'istamina raggiungerebbe l'endometrio e provocherebbe la sua decidualizzazione.

Altre ricerche sperimentali confutano certi aspetti fondamentali di questa teoria. Per Chambon l'iniezione d'istamina non provoca il deciduoma, qualunque sia la dose impiegata; perché esso si formi, è necessario un microtrauma mucoso. Egli ritiene che un insieme complesso di fattori endometriali sia implicato nel processo, inclusa un'importante liberazione di acetilcolina.

Le numerose esperienze effettuate da vari AA. fanno considerare la reazione deciduale come un processo chiave per l'annidamento e sottolineano che detto processo ha il suo reale inizio già prima che si rendano evidenti le caratteristiche morfologiche delle cellule deciduali.

I vari rilievi di ordine sperimentale hanno fatto sorgere un importante quesito: qual'è il ruolo che l'uovo fecondato, nelle primissime fasi di una gravidanza normale, svolge nel processo di decidualizzazione? Benché vi siano fondati sospetti che esso eserciti azioni umorali, miranti a preparare il suo nido, mancano assolutamente notizie sulla natura delle sostanze da esso preparate.

L'ipotesi conclusiva, avanzata da Shelesnyak, è la seguente: il processo, trovandosi l'endometrio in quello stadio di maturazione ideale indotto dal progesterone, evolverebbe per la massiva liberazione d'istamina, conseguenza di un'azione estrogena epicritica; la blastocisti potrebbe partecipare accrescendo l'efficacia dell'istamina

Digitized by Google

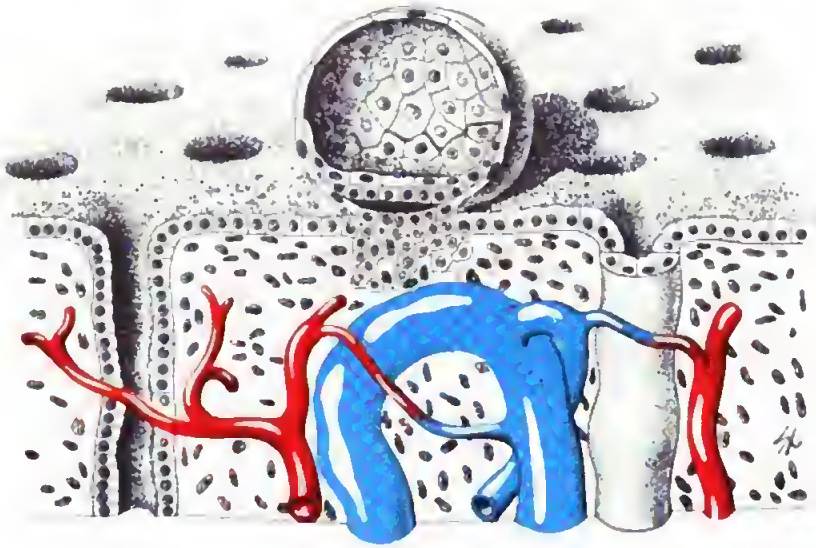


Fig. 1. L'uovo fecondato, allo stadio di vescicola blastodermica, pervenuto in cavità uterina e perduta la membrana pellucida che ha costituito un involucro protettivo e di sostegno, inizia il processo di annidamento. Al polo embrionale, le cellule dell'ectoderma extraembrionale si differenziano in cellule trofoblastiche e da questo momento iniziano una vivace attività moltiplicativa che evolve contemporaneamente al processo di penetrazione nelle strutture cellulari della mucosa uterina. Cellule trofoblastiche si insinuano fra le cellule dell'epitelio mucoso superficiale e si spingono poi sempre più profondamente fra le cellule stromali, avendo come obiettivo il lume dei grossi vasi venosi. È in questo momento che le cellule connettivali attuano la reazione deciduale. (*Da Nilsson et al., modificata*).

così liberata o intervenendo essa stessa a liberarne. Sotto l'influenza delle interazioni estrogeni-istamina o estrogeni-utero-istamina, l'endometrio, preparato dal progesterone, si decidualizzerebbe, portando alla costituzione del nido uterino che l'uovo invaderebbe.

Anatomia e istologia

Benchè un certo grado di reazione deciduale riesca sempre a determinarsi in quasi tutti i tessuti su cui accidentalmente o sperimentalmente si verifica l'annidamento di un uovo fecondato, è nella mucosa del corpo dell'utero che la decidualizzazione manifesta le sue singolari proprietà strutturali. Essa rappresenta il rivestimento interno della cavità del corpo uterino, interrompendosi in corrispondenza degli orifici tubarici e dell'orificio uterino interno. Nelle primissime fasi dell'annidamento si viene a costituire pertanto una sorta di sacco a forma triangolare in cui fa sempre più sporgenza il polo superficiale dell'uovo. I rapporti però fra superficie ovulare da un lato e decidua dall'altro, dall'annidamento e fino al V mese, si modificano continuamente: perché l'uovo trovasi in accrescimento rapido, e perchè l'utero stesso aumenta di volume per ipertrofia e iperplasia della sua possente tonaca muscolare.

1. *Periodo di soggiorno (preannidamento).* – L'uovo fecondato, una volta arrivato nella cavità del corpo uterino, si sofferma di regola in prossimità dell'ostio uterino della tromba che ha percorso, prendendo in seguito rapporto con la parete anteriore (più spesso) o con quella posteriore della superficie interna dell'utero e quivi si annida (7°-8° giorno dall'avvenuta fecondazione).

La d., pur costituendo una trama tessutale unica e continua, prende denominazioni differenti in base ai rapporti che aree diverse assumono con la blastocisti già annidatasi. Viene indicata come *d. basale* o *serotina* l'area deciduale profonda posta tra la vescicola blastodermica e il miometrio; *d. capsulare* o *riflessa* è quella situata superficialmente alla blastocisti, disposta a costituirle attorno una sorta di capsula; prende nome di *d. parietale* o *vera* quella che tappezza il resto della superficie interna dell'utero senza assumere alcun rapporto con la blastocisti.

Nelle prime fasi di sviluppo ovulare la d. capsulare è separata dalla parietale. In seguito però, crescendo di volume, l'uovo stesso viene a sporgere sempre più nella cavità uterina fino ad occuparla completamente, obliterandola. La d. capsulare entra perciò in stretto contatto con quella parietale (III mese) con la quale poi si fonde (V mese), costituendo un unico strato deciduale che prende il nome di *d. parietoreflessa* (Clivio). Per altri AA. invece (Hamilton, Boyd e Mossman) al momento della fusione la d. capsulare subisce un processo di involuzione degenerativa e scompare. Se pure in condizioni diverse da quelle della d. basale, anche alla d. parietoreflessa aderisce il corion e i rapporti fra i due tessuti si fanno così intimi che, con il secondamento, una lamina deciduale viene strappata via, aderente al corion.

Per le caratteristiche istologiche l'endometrio gravidico o d. si suole distinguere in uno *strato profondo ghiandolare* (*d. spongiosa*), a diretto contatto con il miometrio, e in uno *strato superficiale* a struttura uniforme, verosimilmente connettivale (*d. compatta*) che rappresenta in senso stretto la reazione deciduale. In seno al tessuto la separazione fra i due strati non è netta: aree più o meno consistenti di cellule deciduali si approfondano infatti qua e là negli spazi interghiandolari, fornendo una sorta di guaina ai più grossi vasi (arterie endometriali e vene collettrici), e le ghiandole stesse attraversano a tutto spessore con il loro colletto escretore rettilineo la massa compatta di cellule deciduali.

2. *Strato profondo della decidua.* – Le ghiandole dello strato profondo o strato spongioso hanno, dall'annidamento e fino al V mese di gravidanza, un aspetto caratteristicamente seghettato a forma di otricoli strettamente ravvicinati, a lume ampio, colmo di secreto (fig. 2). L'aspetto seghettato delle ghiandole (dette « di Opitz » dal nome dell'A. che per primo ne fece la descrizione) è conseguenza di ripiegamenti multipli dell'epitelio verso il lume delle ghiandole che, in sezione, assumono figurazione papillare. L'unità ghiandolare comprende un certo numero di espansioni sacciformi, prodotte dalle introflessioni papillari, sporgenti nel lume « a denti di sega ». Nella

Digitized by Google

porzione profonda dello strato spongioso, detto *d. basale*, le ghiandole, per la pressione esercitata dall'uovo, si appiattiscono, riducendosi a semplici fessure parallele alla superficie mucosa. La *d. capsulare* è priva di ghiandole; queste sono presenti solo nell'area di confine con la d. basale con decorso arcuato, parallelo al confine perimetrale della blastocisti.

A partire dal IV-V mese di gravidanza (secondo qualche A. ancor prima di quest'epoca, secondo altri anche dopo) i rilievi seghettati delle ghiandole scompaiono e queste, per l'aumento della cavità uterina e la conseguente distensione della d. e per la compressione dall'interno esercitata dal sacco ovulare, soggiacciono a modificazioni sempre più marcate della loro morfologia, fino a diventare quasi irriconoscibili. Al termine della gravidanza si mostrano come spazi ristretti e irregolari, dislocati parallelamente alla superficie deciduale. Anche l'epitelio s'involve: s'appiattisce sempre più manifestando molteplici aspetti di alterazioni regressive e desquamandosi (si conservano in buono stato solo le parti più profonde dei tubuli ghiandolari, a diretto contatto con i fasci muscolari del sottostante miometrio). Una regressione precoce subisce l'epitelio superficiale della mucosa: ben presto appiattito e in molte zone ridotto ad una sottile lamina protoplasmatica soggiace a disfacimento citoplasmatico, quindi a cariolisi e infine scompare. Identico processo litico o semplice desquamazione subisce l'epitelio dei colletti ghiandolari. Per tale processo e per effetto dell'impossibilità di scarico dei prodotti di secrezione, l'epitelio ghiandolare cessa l'attività secernente, cui fa seguito il riassorbimento dei materiali accumulati entro il lume. Già alla fine del III mese le ghiandole appaiono vuote di contenuto; alcune tuttavia possono continuare la loro attività di secrezione fino a stato avanzato di gravidanza, diventando, in questo caso, cistiche.

Lo strato superficiale della d. (*d. compatta*) risulta dalla giustapposizione in più strati delle tipiche cellule deciduali. Queste cominciano a comparire intorno al 9° giorno dall'avvenuta fecondazione, dapprima nell'area strettamente confinante con la blastocisti già annidata; si diffondono poi rapidamente a tutta la mucosa. La reazione deciduale è completa verso il 13°-14° giorno dalla fecondazione. Morfologicamente si presentano come grossi corpi cellulari (40-80 μ di diametro), vescicolosi, di forma ovoidale o poliedrica per mutua compressione, talvolta polinucleati (generalmente non più di 2 nuclei) e poliploidi (fig. 4). I prolungamenti citoplasmatici si anastomizzano strettamente fra loro a formare un intricato reticolo con punti nodali nei corpi cellulari. Frammiste a queste cellule voluminose, predominanti per numero, se ne trovano di più piccole (intorno a 20 μ di diametro) con accentuata cromofilia citoplasmatica e con elevata attività mitotica; prolungamenti protoplasmatici più numerosi, più costanti, più lunghi, più ampi. Nelle aree fra le ghiandole della spongiosa le cellule hanno forma prevalentemente fusata, allungata o stellare. Distribuiti irregolarmente fra le cellule deciduali si trovano leucociti (più abbondanti i linfociti, con nucleo ipercromico). Si osservano più numerosi subito sotto l'epitelio di rivestimento superficiale e fra i corpi ghiandolari della spongiosa, in vicinanza del confine mioendometriale. È abbastanza frequente il reperto di cellule giganti con abbondante citoplasma basofilo e nuclei numerosi (fino a 10-12). Con la comparsa e poi l'uniforme diffusione delle cellule deciduali si riduce notevolmente fino quasi a scomparire la sostanza fondamentale e il reticolo argentofilo soggiace a spiccate modificazioni regressive per l'avvento di processi fibrillolitici, pachifibrillari e scleroreticolari (Papadia e coll.).

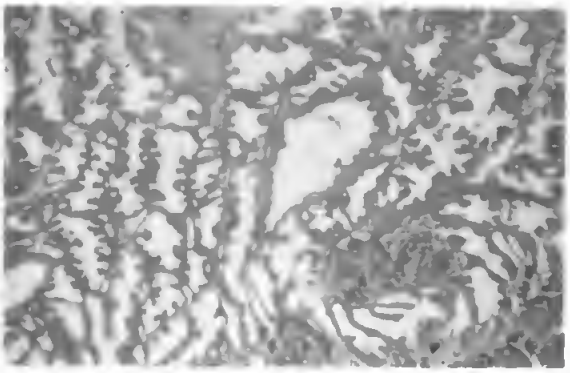


Fig. 2. D.: strato profondo, spongioso, o ghiandolare. Presenza di numerose ghiandole a stretto contatto reciproco, alcune dilatate; tutte hanno aspetto otricolare, seghettato per i ripiegamenti che l'epitelio forma entro il lume. Colorazione Mallory-Azan. (*Osservazione Debiasi*).

La decidualizzazione stromale costituisce un avvenimento tessutale ad evoluzione continua fino al III-IV mese di gestazione; poi, dopo una breve fase di stato, a partire dal VI-VII mese e fino al termine della gravidanza, si sviluppano, lenti ma progressivi, processi necrobiotici che portano ad un netto assottigliamento del tessuto e allo sviluppo sempre più manifesto di aree di degenerazione ialinofibrinosa e di necrosi, interessanti tanto le pareti vasali quanto le cellule deciduali e le strutture fibrillari.

3. *Vascolarizzazione della decidua.* – La distribuzione dei vasi sanguigni nella d. presenta numerosi aspetti anatomici caratteristici.

Al *momento dell'impianto* della blastocisti la vascolarizzazione è quella già riconoscibile nella fase progestativa del ciclo: i gomitoli arteriosi, unità fondamentali della vascolarizzazione endometriale (Debiasi), tendono a disporsi nella parte basale della mucosa, risalendovi dal miometrio o dal confine mioendometriale, sedi occupate nel corso della fase proliferativa. È possibile trovare anche

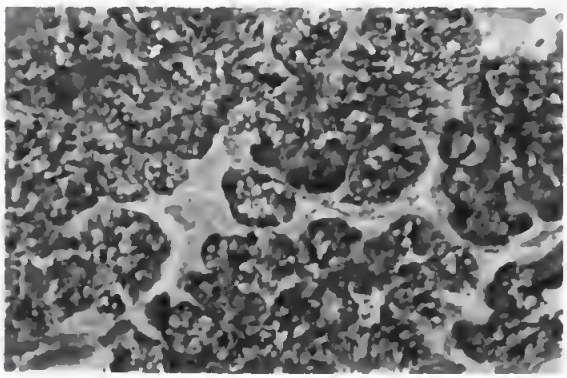


Fig. 3. D.: strato profondo, spongioso, o ghiandolare. La colorazione istochimica fa risaltare l'impegno secretivo dell'epitelio che elabora glicogeno in quantità considerevoli e, in minor misura, mucopolisaccaridi acidi e neutri. Queste sostanze vengono riversate nel lume ghiandolare che ne è spesso ricolmo e finiscono con l'essere escrete nella cavità dell'utero dove costituiscono importanti elementi di nutrizione per la blastocisti nel periodo precedente l'annidamento. Colorazione Alcian blu-paS. (*Osservazione Debiasi*).

Digitized by Google

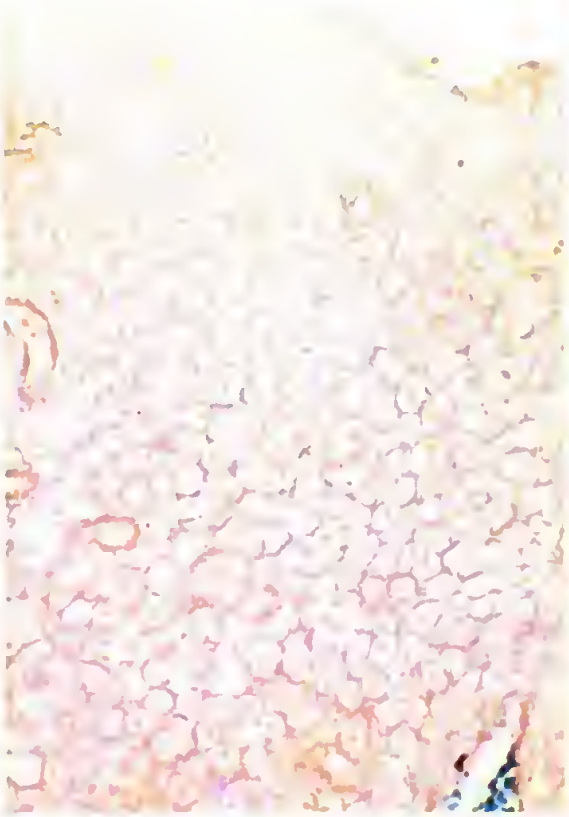


Fig. 4. D.; strato superficiale, compatto, o della reazione deciduale in senso stretto. Il tessuto è costituito dalle tipiche cellule deciduali: grossi corpi cellulari caratterizzati dall'ampio citoplasma e dalla forma poliedrica per mutuo contatto; molto scarsa è la sostanza fondamentale interposta; arteriole e grossi vasi venosi intersecano il tessuto in ogni direzione. Colorazione Mallory-Azan. (*Osservazione Debiasi*).

Fig. 6. La figura documenta i rapporti esistenti fra lo strato spongioso, profondo e quello compatto. I colletti ghiandolari si portano verso la superficie della mucosa attraversando lo strato delle cellule deciduali; un grosso vaso venoso (seno venoso) lambisce la superficie mucosa. Il contenuto è una sostanza colorante iniettata nelle vene uterine prima di fissare il pezzo. Colorazione Mallory-Azan. (*Osservazione Debiasi*).

Fig. 5. D.; strato superficiale, compatto, o della reazione deciduale in senso stretto. Glicogeno viene elaborato abbondantemente da queste cellule e il citoplasma di molte ne è sovraccarico; la sostanza viene utilizzata dalla blastocisti nel processo di annidamento, venendo liberata per il processo litico trofoblastico delle cellule deciduali. Mucopolisaccaridi neutri e soprattutto acidi sono contenuti nella sostanza fondamentale del tessuto. Colorazione Alcian blu-paS. (*Osservazione Debiasi*).

aspetti di iniziale srotolamento e despiralizzazione di queste strutture arteriose (fig. 7). Le anastomosi che questi vasi arteriosi stabiliscono con l'albero venoso sono spesso evidenti ed è supponibile che esse siano numerose, se si tiene conto dell'imponente sviluppo delle vene e della evidente sproporzione fra numero e calibro di queste ultime rispetto alle necessità d'irrorazione del tessuto. Queste vene presentano « espansioni che, evidentemente, hanno un finalismo che si lega alla preparazione gravidica, ma che dal punto di vista della dinamica vascolare ordinaria non troverebbero nessuna giustificazione » (Debiasi); né la trama capillare, per contro modesta, è sufficiente a rendere ragione dell'imponente sviluppo venoso che sollecita immagini di corpi cavernosi.

Nella *fase di annidamento* (7°-9° giorno dalla fecondazione) i gomitoli arteriosi penetrano profondamente nella spongiosa e acquistano volume fino a duplicare il loro diametro sia per ipertrofia delle pareti e aumentato calibro del lume, sia per incremento numerico delle volute arteriose. Il fenomeno dello srotolamento e despiralizzazione si fa più manifesto: sono riconoscibili numerose formazioni arteriose, di tipo spirale classico, percorrenti la mucosa in tutto lo spessore, dalla base fin sotto l'epitelio di super-

Digitized by Google

ficie. Esse hanno spire numerose e ravvicinate, con emissione lungo tutto il loro decorso di rami precapillari, che mettono capo ad una ricca trama capillare perighiandolare, mentre altri si inosculano in vene di eguale calibro, o più ampie, dopo breve decorso. All'estremità terminale i tronchi arteriosi si dividono in più rami che finiscono tutti con l'immettersi in grossi vasi venosi della d. compatta. Queste vene appaiono maggiormente dilatate rispetto a quelle della fase precedente e percorrono il tessuto in ogni direzione. Qua e là si riconoscono grossi tronchi collettori che si portano verso il miometrio, versandosi in vene efferenti o diventandolo essi stessi. A volte manifestano un brusco restringimento nel passaggio miocndometriale.

Nella fase successiva della *circolazione lacunare* (10°-13° giorno dalla fecondazione) aumenta il calibro di tutti i vasi endometriali. All'inizio della fase è importante la dilatazione dei vasi capillari sinusoidali, disposti lungo il perimetro ovulare. I gomitoli arteriosi s'ingrossano ancora e quasi tutti si allungano, di tanto o di poco; rami anastomotici con vasi venosi s'identificano ad ogni livello, particolarmente in superficie. Le vene si dilatano sempre più: perdono le sembianze di vasi e assumono quelle di lacune o laghi sanguigni. La d. compatta è percorsa in ogni senso e i suoi quadri sono dominati dall'irregolare espansione di queste entità vascolari le cui pareti sono ridotte ad esile lamina endoteliale. Travate o colonne di cellule trofoblastiche si fondono dovunque fra loro, limitando spazi o lacune presto comunicanti a formare un intricato labirinto destinato ad assumere intimi rapporti con i grossi vasi venosi deciduali per l'azione erosiva trofoblastica.

Fa seguito (14°-15° giorno dalla fecondazione) la costituzione della camera intervillosa per progressiva fusione di lacune venose deciduali contigue. In essa si vedono sfociare i rami terminali delle grosse arterie di tipo spirale. Da questa fase delle trasformazioni architettoniche vasali, prende inizio la circolazione uteroplacentare (Boyd; Wilkin; Ramsey).

Biochimica e istochimica

La fase dell'impianto ovulare è caratterizzata da una successione coordinata di avvenimenti di ordine chimico, evolventisi fra la blastocisti e l'organismo materno, connessi al susseguirsi di delicati fenomeni di adattamento reciproco (Lutwak-Mann). Benché sia ormai diffusa la convinzione di una siffatta interazione di fenomeni e si conoscano quasi tutte le tappe morfologiche dell'annidamento, per la caratterizzazione chimica di ciascun episodio si è in possesso di dati documentabili solo frammentari e approssimativi.

Le acquisizioni più importanti della *biochimica della d.* riguardano l'identificazione di due composti enzimatici che giocherebbero un ruolo di prim'ordine nel favorire la compenetrazione della mucosa da parte della blastocisti: l'anidrasi carbonica e l'istaminasi. Ricerche biochimiche sperimentali sulla coniglia hanno dimostrato che l'attività carboanidrasica dell'endometrio è molto elevata al momento dell'impianto dell'uovo e, per contro, molto bassa in ogni altro momento funzionale della mucosa (Lutwak-Mann). Siffatto incremento critico sarebbe condizionato dall'esaltata produzione di progesterone che ne accelererebbe l'elaborazione epiteliale e ne determinerebbe una altrettanto intensa nelle stesse cellule deciduali (dati confermati dalla dimostrazione istochimica dell'enzima). Come si dirà in seguito, sembra che l'enzima intervenga ad accelerare il trasporto di carbonati dalla blastocisti all'ambiente endometriale. Robert e Robson hanno rilevato la presenza dell'altro enzima, l'istaminasi, e sostengono che esso compare parallelamente alla differenziazione del tessuto deciduale; la sua produzione sarebbe giustificata dall'opportunità di limitare e poi bloccare la reazione deciduale, mediante inattivazione dell'istamina.

Gli *studi istochimici* confermano l'accresciuto metabolismo enzimatico dell'endometrio deciduale: sono dimostrabili importanti depositi cellulari (epitelio ed elementi deciduali) di enzimi lisosomiali (fosfatasi acida) e microsomali (esterasi aspecifiche e lipasi), oltre all'anidrasi carbonica, all'istaminasi, ATP-asi, β-glicuronidasi, 5-nucleotidasi, carbossilasi. La succinodeidrogenasi è contenuta abbondantemente nei citoplasmi epiteliali e nelle cellule deciduali che appaiono sovraccariche di depositi di formazano (Rosa e Velardo). Importanti depositi di RNA si dimostrano nelle cellule deciduali (Bontke). L'indagine istochimica avvalora e precisa i dati quantitativi sulla produzione deciduale di glicogeno, aminopolisaccaridi, lipidi (figg. 3 e 5). Il glicogeno, a partire dalla fase critica delle manifestazioni cicliche endometriali, riferibile al 20°-21° giorno del ciclo e che Debiasi definisce come

Fig. 7. Iniezione vasale di un utero in fase di preannidamento: un gomitolo arterioso a spire strette e numerose è posto nella parte profonda della d. spongiosa; è però già in atto un certo grado di despiralizzazione espresso dalla progressione verso gli strati alti della mucosa dell'arteria del gomitolo; da questo, a sinistra nella figura, piccoli e corti rami anastomotici si immettono in un vaso venoso di medio calibro. Si delineano già nel tessuto grosse vene a decorso verticale che preludono ai vasi ancora più ampi della d. Contrasto nucleare mediante colorazione con *fast red*. (*Osservazione Debiasi*).

Digitized by Google

« punto Y », aumenta progressivamente in gravidanza. La produzione è tumultuosa, ma limitata nel tempo, non superando il 15° giorno dalla fecondazione; fa seguito un consistente rallentamento produttivo. Dal III mese in poi la produzione del glicogeno è appena accennata. Anche le cellule deciduali elaborano quantità rilevanti di glicogeno fin dalla loro differenziazione; manifestano pur esse un precoce accumulo e un lento esaurimento produttivo di questo composto. Aminopolisaccaridi acidi (quasi esclusivamente sialopolisaccaridi) sono elaborati dall'epitelio in quantità consistenti, ma con un ritmo più lento e prolungato rispetto alla secrezione glicogenica; se ne dimostra la presenza entro il lume ghiandolare fino al termine della gravidanza. Nella d. compatta essi si dimostrano sia nella scarsa sostanza fondamentale intercellulare sia nei citoplasmi; ne sono maggiormente provviste le grosse cellule deciduali che non mostrano variazioni di contenuto dal momento della differenziazione fino al 30° giorno dalla fecondazione. Sono prevalenti anche qui i sialopolisaccaridi, ma anche l'ac. ialuronico e i condroitinsolfati (condroitin-4-solfato, condroitin-6-solfato) sono presenti nei depositi citoplasmatici e nelle esigue raccolte extracellulari.

I grassi neutri sono ben rappresentati sia nell'epitelio delle ghiandole della spongiosa sia nelle cellule deciduali più voluminose; le piccole cellule deciduali hanno contenuto scarso o ne sono del tutto sprovviste.

Biologia

Il finalismo biologico di tutte le manifestazioni caratterizzanti la trasformazione dell'endometrio in d. risiede primariamente nella necessità di fornire il miglior nido alla blastocisti e, in un secondo tempo, nel creare alla stessa blastocisti, già annidata, i presupposti indispensabili perché l'embrione possa svilupparsi e arrivare a maturità. Se questo è dunque l'attributo essenziale della d., con quali meccanismi particolari esso viene soddisfatto? Quali specifiche funzioni e correlazioni funzionali, precisamente coordinate e interdipendenti, fanno sì che solo nella mucosa dell'utero una d. completamente idonea alle necessità embrionali possa svilupparsi?

Le funzioni che la d. è chiamata a svolgere in gravidanza (v.) sono molteplici e complesse; quelle note riguardano la capacità di fornire materiali nutritizi al nucleo embrionale dal momento del suo arrivo nella cavità uterina fino all'impianto (funzione trofica); i meccanismi di partecipazione attiva al processo di annidamento ovulare, favorendolo e forse in certa misura determinandolo; la possibilità d'espletare un'operazione attiva, bloccando l'attività litica del trofoblasto (funzione di difesa); la capacità di stabilire rapporti di interdipendenza, principalmente vascolari, con il corion ovulare.

1. *Funzione trofica.* – Per tutto il tempo durante il quale la blastocisti rimane libera in cavità uterina, la secrezione endometriale svolge un ruolo di mediatore fra l'embrione e l'organismo materno. I materiali embriotrofici, forniti alla blastocisti, sono stati qualificati spesso come « istiotrofi » (latte uterino). Si suppone che essi siano costituiti in parte da prodotti delle secrezioni ghiandolari in senso stretto, in parte da frammenti cellulari derivanti dalla citolisi endometriale. La natura e la composizione chimica di questi materiali sono ancora quasi del tutto sconosciute, benché siano stati fatti tentativi per analizzarli.

Il problema più importante sta però nel definire se i metaboliti, presenti nelle secrezioni uterine, penetrino all'interno della blastocisti per semplice diffusione o se invece siano assorbiti selettivamente da cellule specializzate del trofoblasto. Numerosi dati sperimentali convaliderebbero quest'ultima ipotesi: Lutwak-Mann, mediante ricerche sul processo di annidamento nella coniglia, rileva che il contenuto di glicoso della blastocisti è molto basso, ma aumenta rapidamente per raggiungere, a ca. 8 giorni dalla fecondazione, un tasso quasi uguale a quello del sangue materno. Egli afferma che la blastocisti possiede la capacità di regolare selettivamente la penetrazione e la ritenzione degli zuccheri e di altre sostanze a basso peso molecolare, provenienti dall'ambiente materno. Ha potuto inoltre stabilire che nella blastocisti libera penetrano solo piccole quantità di glicoso; non fruttoso né saccaroso nonostante l'iperglicemia e l'iperfruttosemia materna provocate. Nella blastocisti penetrerebbero inoltre vitamine del gruppo B: la tiamina, la riboflavina e l'ac. folico, che hanno un ruolo di prim'ordine per lo sviluppo embrionale. Poiché queste sostanze costituiscono il nucleo essenziale di alcuni coenzimi molto importanti, è evidente che la blastocisti dispone di una gamma completa di catalizzatori metabolici, essenziali per i suoi processi vitali. Esperienze compiute mediante somministrazione materna di ioni radioattivi fanno rilevare nette differenze fra il loro contenuto nelle secrezioni uterine e nel liquido blastocistico.

Le secrezioni uterine svolgono un ruolo di prim'ordine per il trofismo ovulare nelle fasi precedenti l'annidamento; esse però non arrivano alla blastocisti per semplice diffusione, ma in virtù di un processo selettivo delle cellule blastocistiche, future cellule trofoblastiche, che sembrano perciò dotate di un alto grado di specializzazione metabolica.

2. *Funzione favorente l'annidamento.* – La funzione di un intervento attivo dell'endometrio nel processo di annidamento è di recente ipotizzazione e ancora imprecisamente delineata. Lo Sfameni però intuiva già questo intervento attivo endometriale quando ipotizzava che l'annidamento potesse verificarsi in virtù di una proliferazione endometriale inglobante la blastocisti.

Esistono però già fatti sperimentalmente documentati e d'indubbia attendibilità che fanno attribuire all'endometrio anche questo compito funzionale. Dal punto di vista biochimico è stato dimostrato l'intervento, nel complesso gioco dei meccanismi endometriali, di un composto enzimatico: l'anidrasi carbonica (Lutwak-Mann).

Esso interverrebbe accelerando il trasporto verso i tessuti endometriali di carbonati dalla blastocisti che ne contiene in gran copia, allorché essa viene a contatto, mediante la membrana pellucida, con l'epitelio uterino. Il passaggio di carbonati nei tessuti endometriali accresce l'alcalinità del mezzo e questa a sua volta accelera ulteriormente l'azione catalizzatrice dell'anidrasi carbonica. Queste reazioni chimiche, strettamente concatenate fra ambiente uterino e blastocisti, giustificherebbero la rapida penetrazione trofoblastica, le cui cellule risulterebbero inoltre attratte ad aderire e a compenetrare poi l'endometrio dalla stessa alcalinità del mezzo (Böving).

Un intervento attivo dell'endometrio favorente l'annidamento è stato invocato anche considerando la sede in cui si avvera con maggior frequenza. Poiché è spesso centrale nell'utero, sulla parete anteriore o su quella posteriore, si sarebbe indotti a supporre l'esistenza di zone endometriali specializzate, dotate di epitelio a secrezione esaltata o privo di ciglia, in grado d'indurre l'annidamento più frequentemente che altrove.

Pertanto dall'insieme delle documentazioni, sembra opportuno ritenere valida l'ipotesi che attribuisce all'endometrio in via di decidualizzazione più funzioni: alcune condizionanti, altre favorenti attivamente l'annidamento dell'uovo. A giustificare queste vedute possiamo invocare la nozione che l'impianto intempestivo dell'uovo non trova un ambiente tessutale capacitato; perché esso avvenga è richiesta una preparazione complessa, frutto di una

Digitized by Google

molteplicità di correlazioni che determina l'adeguatezza tessutale in un ristretto spazio di tempo (7°-8° giorno dalla fecondazione). La decidualizzazione endometriale ha quindi fra l'altro il significato finale di trasformazione da tessuto che non può essere invaso in tessuto che può essere invaso (Shelesnyak e Kraicer).

3. *Funzione di difesa.* – Fino a qualche tempo fa era questa la funzione più specifica che si riconosceva alla d.

Ulesko-Stroganowa sostenne fra i primi l'esistenza di una funzione difensiva, ritenendo che le cellule deciduali fossero produttrici di un enzima antitriptico, efficace a bloccare l'attività erosiva, litica del trofoblasto. Wislocki e Dempsey attribuirono ai mucopolisaccaridi questa funzione di barriera. Studi più recenti tendono ad attribuire ad essa un'importanza secondaria nel finalismo biologico del tessuto.

La questione, in sostanza, si collega ancora una volta alle necessità vitali della blastocisti e ai complessi meccanismi chiamati in causa nell'annidamento. Boving riconosce alla blastocisti un potere invasivo; ritiene però che essa penetri nell'utero unicamente là dove un capillare sta subito sotto l'epitelio di superficie; raggiunto il lume vasale esaurirebbe lo stimolo invasivo. Una simile concezione ridimensiona le vedute del passato, facendo intravedere la possibilità che il potere litico, in qualche modo posseduto dalle cellule trofoblastiche, venga rapidamente perduto al momento dell'invasione delle lacune venose deciduali.

4. *Funzione vascolare o emodinamica.* – Alcune ricerche sperimentali suggeriscono l'intervento di condizioni circolatorie locali nel determinismo dell'annidamento (Wilkin). Fra queste, gli studi di Bóving sulla coniglia e quelli di altri AA. documentano l'esistenza di uno stato di iperemia mesometriale o antimesometriale, nelle sedi cioè dove la blastocisti si orienta per l'annidamento.

Questi rilievi, relativi alla fase di preannidamento, e le caratteristiche anatomiche prima descritte dell'architettura vascolare dell'endometrio, durante i singoli momenti della progressione in esso della blastocisti, simboleggiano un avvicendamento strutturale vascolare continuo, concentrato in un breve lasso di tempo e avente un finalismo ben preciso. L'obiettivo è, in un primo tempo, di garantire la sopravvivenza del germe embrionale in questa fase critica del suo dinamismo evolutivo; di creargli, poi, l'ambiente ideale per l'accrescimento successivo.

La d. presenta nel suo contesto grossi vasi venosi e ne rende possibile l'imponente dilatazione: accrescendo il suo spessore poi li trascina verso la blastocisti che, in via di progressione interstiziale, può rapidamente raggiungerli. Il tessuto deciduale interposto fra la blastocisti e lo strato ghiandolare esplica una funzione protettiva contro la lisi trofoblastica, nei confronti sia delle arterie endometriali sempre più numerose, più voluminose, più alte nel tessuto, sia della stessa blastocisti che verrebbe certamente danneggiata da una brusca irruzione di sangue arterioso (compito dei grossi vasi venosi è anche quello di attenuare la velocità del flusso ematico, proveniente dai rami anastomotici arteriosi: Melica).

La reazione deciduale deve essere pertanto vista anche in dipendenza delle necessità emodinamiche, richieste dall'annidamento e dalle tappe successive di sviluppo dell'uovo.

Oltre alle funzioni fin qui descritte è stata sospettata l'esistenza di altri compiti funzionali per il tessuto deciduale. Dibattuta lungamente è stata l'ipotesi di una funzione endocrina posseduta dalle cellule deciduali. A motivo del loro elevato contenuto lipidico si è pensato (Fornero; Sfameni; Gentili) che questo materiale potesse svolgere un qualche ruolo nell'ambiente delle importanti correlazioni endocrine, legate all'annidamento ovulare. Sulla base delle fondamentali ricerche di Ancel e Bouin sulla ghiandola miometriale di coniglia, Keiffer avrebbe dimostrato nell'utero umano, fra il II e il III mese di gravidanza, la presenza di cellule di tipo epitelioide, simildeciduali, disposte in prossimità delle fibre muscolari e dei vasi. Esse costituirebbero, anche nella donna, una vera e propria ghiandola endocrina diffusa che, secondo il pensiero di Ancel e Bouin, avrebbe azione progestativa e svolgerebbe un ruolo funzionale importante dopo il IV mese, in coincidenza della regressione del corpo luteo gravidico.

Patologia

Anomalie di sviluppo della decidua

Benché sia difficilmente dimostrabile, la causa degli aborti precoci, almeno per un certo numero di casi, potrebbe risiedere in una risposta anomala dell'ambiente uterino al processo dell'annidamento. È da lungo tempo noto infatti che questi aborti precoci e soprattutto il cosiddetto « aborto inapparente » possono essere determinati da un insufficiente sviluppo deciduale con conseguente emorragia eccessiva nella sede d'impianto.

Uno stato di deficienza anatomica della mucosa uterina si ritiene responsabile, con lo stabilirsi di una gravidanza, di una deficiente formazione della d. Questa non potrà offrire ai villi coriali sufficienti possibilità di nutrizione per cui, già fin dai primi stadi di sviluppo dell'uovo, si potrà avere come meccanismo compensatorio o l'abnorme accrescimento in superficie della placenta (placenta diffusa, placenta marginata per uno sviluppo extracoriale di compensazione) o la progressione in profondità dei villi che penetreranno a vari livelli nello strato miometriale alla ricerca di sorgenti ematiche necessarie alle proprie esigenze (placenta accreta).

Malattie generali e patologia deciduale

Un certo numero di malattie generali materne in gravidanza, oltre a produrre una varietà di alterazioni del tessuto placentare, danno frequentemente ripercussioni altrettanto negative a carico della d. Quasi sempre è la struttura dei vasi deciduali, arteriosi e venosi, che manifesta più o meno gravi alterazioni istologiche e funzionali.

In genere, le gravidanze complicate da *ipertensione essenziale, gestosi del III trimestre, nefrite cronica, diabete* si accompagnano a infarti placentari in cui vi è una partecipazione vascolare deciduale sotto forma di spasmo, restringimento e perfino occlusione del lume vasale; questa correlazione tuttavia non è obbligata, potendo mancare completamente alterazioni dei vasi deciduali anche quando la placenta è sede di infarti estesi e numerosi. Williams descrive un'*arteriolite degenerativa acuta* dei vasi deciduali in casi di distacco intempestivo di placenta da gestosi eclamptica. Associate con questa sindrome, Hertig descrive una sequela di alterazioni dei vasi deciduali, costituite da una proliferazione intimale di cellule d'aspetto schiumoso, cariche di lipidi, da degenerazione fibrinoide della media e infine da proliferazione fibroblastica dell'intima che arriva a restringere notevolmente od occludere completamente il lume. Alterazioni simili furono dall'A. rilevate anche a carico di d. di gravidanze complicate da ipertensione essenziale e da nefrite cronica. Uno stato di necrosi più o meno marcato e diffuso si manifesta in tali circostanze a carico del tessuto deciduale.

Un cenno a parte merita la *microangiopatia deciduale diabetica*, caratterizzata da ipertrofia e ialinizzazione della media arteriolare con cospicuo restringimento del lume

Digitized by Google

vasale; più raramente le lesioni vasali sono del tipo dell'arteriolite acuta degenerativa o dell'aterosi acuta (Benirschke e Driscoll).

1. *Endometrite deciduale acuta.* – È generalmente conseguenza di manovre abortive criminose; talvolta consegue anche ad aborti terapeutici.

2. *Endometrite deciduale cronica.* – Relativamente frequente in passato, oggi è decisamente rara. L'agente causale era il più delle volte batterico. Generalmente l'endometrite preesisteva alla gravidanza e, pur non provocando alterazioni tali da impedire l'annidamento, condizionava alterazioni dei normali processi d'impianto ovulare, estrinsecantisi con l'aborto, la placenta accreta, la placenta previa.

3. *Endometrite deciduale da coita.* – Sembra dimostrato che in particolari condizioni (collo uterino beante per pregresse lacerazioni da parto, per presenza di polipi cervicali) il coito in gravidanza può determinare l'insorgenza di una deciduite e quindi dell'aborto, quando il liquido seminale contiene germi patogeni altamente virulenti. Il coito può trasportare in vagina materiale patogeno con conseguente inquinamento dapprima vaginale, poi cervicale ed endometriale, quest'ultimo responsabile dell'aborto. La cavità uterina in gravidanza può inoltre infettarsi per trasporto ematico, linfatico o per contiguità di agenti batterici o virali provenienti da flogosi evolventi in organi vicini (ad es. da flogosi appendicolari o da aderenze intestinali).

4. *Deciduite idrarroica o hydrorrhoea gravidarum.* – Questa malattia è attualmente molto rara. Per quanto riguarda l'epoca d'insorgenza, è stata vista manifestarsi più spesso nelle epoche di gravidanza comprese tra il III e il V mese, prima cioè che avvenga la fusione fra le d. parietale e riflessa. È dubbio infatti che essa possa manifestarsi anche nell'ultimo trimestre di gravidanza.

L'etiologia è indiscutibilmente infettiva e diversi agenti patogeni possono essere responsabili dell'infezione deciduale; oscuri sono però i meccanismi patogenetici.

Sintomatologicamente la malattia è caratterizzata dalla fuoruscita, intermittente e periodica, di un liquido chiaro, più spesso giallastro o rossastro, proveniente dalla cavità uterina. Questo liquido sembra raccogliersi nel contesto del tessuto deciduale, più verosimilmente nello spazio fra d. parietale e d. riflessa, e quando la raccolta raggiunge determinate proporzioni riesce a farsi strada attraverso il tessuto deciduale e il tappo mucoso cervicale, pervenendo all'esterno. A volte la fenomenologia clinica si conclude con l'aborto.

Nella diagnosi differenziale occorre far distinzione nei confronti di una prematura rottura atipica della borsa delle acque e di una semplice rottura della lamina coriale con fuoruscita del liquido subcoriale. Una cervicovaginite e un'incontinenza urinaria devono altresì essere prese in considerazione.

Generalmente è impossibile porre la diagnosi finché dura la gravidanza e, in tutti i casi, il trattamento è quello abituale per la minaccia d'aborto.

Pseudodecidua

Uno stimolo ormonale a componente progesteronica obbligata, prolungato o eccessivo, può determinare a carico dell'endometrio uno stato di ipertrofia generalizzata che viene designato come *ipertrofia deciduiforme dell'endometrio* o *ipertrofia funzionale di van Pallos*. Il grado massimo di ipertrofia è rappresentato dal cosiddetto endometrio « ultramestruale » in cui il prolungamento anomalo dell'attività endometriale è determinato dalla persistenza del corpo luteo o dalla sua degenerazione cistica.

L'endometrio manifesta istologicamente una trasformazione deciduale completa, affatto simile a quella della gravidanza iniziale; talvolta può presentare vegetazioni polipoidi. Si distinguono una spongiosa con tubuli ghiandolari notevolmente tortuosi, talvolta cistici, presentanti le classiche dentellature « a sega », sporgenti entro il lume, e uno strato superficiale compatto di tipiche, voluminose cellule deciduali. Le strutture vasali presentano caratteristiche identiche a quelle descritte per la d. gravidica. Vi corrisponde anche un'esaltata attività secernente epiteliale con produzione di grandi quantità di glicogeno, un po' meno di aminopolisaccaridi acidi e lipidi sudanofili. Gli stessi composti risultano contenuti nel citoplasma delle cellule deciduali.

La sintomatologia è caratterizzata dalla comparsa di una menorragia dopo un periodo più o meno lungo di amenorrea.

La terapia è medica se si tratta di anomala persistenza del corpo luteo o di cisti luteinica di piccole dimensioni e consiste nella somministrazione ciclica di un composto estroprogestinico per 4-5 cicli. Se la cisti è più voluminosa, di dimensioni superiori a quelle di una noce, sarà meglio indicata la sua asportazione chirurgica.

La diagnosi differenziale si fa con la gravidanza extrauterina (aborto tubarico) in cui il reperto annessiale è a limiti sfumati, esiste dolenzia annessiale, la puntura del Douglas può essere positiva, le reazioni di gravidanza generalmente positive.

Altra sindrome responsabile di una trasformazione pseudodeciduale dell'endometrio è la *dismenorrea membranosa*.

Non ci soffermiamo qui sulla dismenorrea membranosa per la quale rimandiamo alla voce DISMENORREA. Riteniamo invece opportuno ricordare che la reazione pseudodeciduale dell'endometrio costituisce fenomeno caratteristico, di riscontro corrente con l'uso terapeutico o contraccettivo dei *composti estroprogestinici*. Essa si manifesta esclusivamente come reazione stromale, mentre l'epitelio, dopo una breve fase iniziale di attiva funzione secernente, subisce un'involuzione progressiva durante il ciclo di trattamento, tanto da essere paragonato allo stato di atrofia menopausale. La comparsa della reazione deciduale stromale è più precoce e più accentuata in rapporto alla dose di progestinico presente in ogni tipo di compressa.

« Il punto di attacco endometriale, con le modificazioni strutturali e metaboliche che si determinano, sarebbe infatti sufficiente a rendere ragione di quasi tutti i più importanti fenomeni, per altro intendimento attribuiti all'azione di blocco ormonale quali: l'azione terapeutica diretta su un complesso di stati patologici endometriali; quella contracettiva, per il precoce instaurarsi di manifestazioni strutturali che possono essere del tutto inadatte o esplicare un'opposizione attiva all'impianto di un uovo fecondato; perfino il fenomeno *rebound* potrebbe considerarsi prevalentemente endometriale, ove si tenesse l'effetto endometriale del trattamento ormonale come restauratore o adeguatore di strutture per l'innanzi in qualche guisa inadatte ad accogliere utilmente il germe embrionale » (Melica).

Bibliografia

Allen W. M., *Amer. J. Physiol.*, 1930, 92, 174.
Banik U. K., Ketchel M. M., *J. Reprod. Fertil.*, 1964, 7, 259.
Bontke E., in *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, 1960, Masson, Paris.
Böving B. G., in *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, 1960, Masson, Paris.
Clivio I., *Trattato di ostetricia*, 1945, 5 ed., Vallardi, Milano.
Daron G. H., *Anat. Rec.*, 1937, 67, suppl. 3.

Digitized by Google

Debiasi E., *L'endometrio: anatomo-fisiologia e fisio-patologia*, 1959, Arti Grafiche SAV, Napoli.
Gaifami P., *Folia Gynaec.*, 1912, 6, 387.
Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., in *Human Embriology*, 1962, 3 ed., Heffer, Cambridge.
Kraicer P. F., Shelesnyak M. C., *C. R. Acad. Sci.*, 1959, 248, 3213.
Loeb L., *Zbl. Allg. Path.*, 1907, 18, 563.
Lutwak-Mann C., in *Implantation of Ova*, 1959, Cambridge Univ. Press, London, New York.
Lutwak-Mann C., *Nature*, 1962, 193, 653.
Mayer G., in *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, 1960, Masson, Paris.
Melica F., *Atti IV Congr. Europ. Esterilidad, 5-8 ott. 1975, Madrid.*
Ramsey E. M., *Contrib. Embryol.*, 1949, 33, 113.
Sfameni P., *G. Ital. Sci. Med., Pisa*, 1904, 2; 3; 4; 5; 6.
Sfameni P., *Ann. Ostet. Ginec.*, 1913, 35, 439.
Shelesnyak M. C., *J. Reprod. Fertil.*, 1963, 5, 295.
Shelesnyak M..C., in *Techniques in Endocrine Research*, 1964, Academic Press, New York.
Shelesnyak M. C., Kraicer P. F., in *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, 1960, Masson, Paris.
Vercesi C., *Folia Gynaec.*, 1922, 16, 565.

ETTORE DEBIASI

DECOMPRESSIONE ADDOMINALE

F. *décompression abdominale*. - I. *abdominal decompression*. - T. *abdominal Entlastung*. - S. *decompresión abdominal*.

La decompressione addominale è stata proposta da Heyns con lo scopo di accelerare il travaglio di parto, svolgere un'azione analgesica e migliorare l'ossigenazione fetale. Heyns parte dal presupposto, negato da Assali, che un insufficiente apporto di ossigeno al feto esista sempre nelle ultime settimane di gravidanza e nel corso del travaglio. L'A. avrebbe osservato un alto quoziente di sviluppo fisico ed intellettivo dei figli di madri trattate con decompressione durante la gravidanza.

Fig. 1. Decompressore addominale parziale « Eupart ».

Il meccanismo d'azione della d. a. consiste nella rimozione dell'antagonismo tra tensione della parete addominale e attività cinetica uterina. Ciò determina la comparsa di contrazioni isotoniche, che, permettendo all'utero di assumere una forma sferica, determinano un abbassamento della tensione intramniotica e dello spazio intervilloso. Attraverso una serie complessa di meccanismi fisicochimici, si otterrebbe così un miglioramento degli scambi dei gas ematici attraverso l'interfaccia placentare.

La camera di decompressione originale progettata da Heyns racchiude praticamente i 2/3 del corpo materno; altri AA. hanno sperimentato sistemi di decompressione di dimensioni assai ridotte, attivi solo sui muscoli della parete addominale anteriore.

Mentre esiste un accordo pressochè unanime sulla possibilità di ottenere con la decompressione, in una certa percentuale di casi, una riduzione della sintomatologia dolorosa e un'accelerazione del travaglio, il problema dei rapporti tra questo trattamento e ossigenazione fetale è molto più controverso. Recentemente è stata segnalata una deviazione nel senso dell'acidosi dell'equilibrio acido-base del feto in seguito a decompressione eseguita durante il travaglio. Sembra pertanto del tutto improbabile che questo trattamento sia in grado di migliorare gli scambi dei gas a livello placentare durante il travaglio di parto.

Bibliografia

Assali N. S., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 324.
Heyns O. S., *Abdominal Decompression*, 1963, Witwatersrand Univ. Press, Joannesburg.
Massobrio M., Sismondi P. *et al.*, *Scritti in onore del Prof. G. Dellepiane*, 1968, Minerva Ginecologica, Torino, pp. 613.
Vinci G. W., Bompiani A., Avezzù G., *Ann. Ostet. Ginec.*, 1966, 88, 91.

ADRIANO BOCCI

DECORTICAZIONE PLEUROPOLMONARE

F. *décortication pleuro-pulmonaire*. - I. *decortication of lung*. - T. *Lungendekortikation*. - S. *decorticación pleuropulmonar*.

Definizione

La decorticazione pleuropolmonare consiste in un procedimento operatorio rivolto a liberare il parenchima polmonare dalla cotenna fibrosa che lo avvolge nel cosiddetto « polmone incarcerato » e nell'empiema cronico.

La caratteristica fondamentale di un polmone incarcerato per pachipleurite semplice o per empiema cronico è quella dell'esistenza di un cavo pleurico irriducibile, per cotenne fibrose o piofibrotiche, o per fistola pleuropolmonare. La persistenza del cavo predispone nel primo caso il processo suppurativo, mentre nel secondo caso è la fistola responsabile della suppurazione e della persistenza del cavo stesso. Il problema fondamentale in questi casi è quindi quello di elidere il cavo, sia con l'aspirazione, sia, quando questa fallisca, con procedimenti chirurgici.

Gli interventi chirurgici orientati ad elidere il cavo possono seguire due direttive opposte: avvicinare la parete al polmone con i diversi tipi di toracoplastica, oppure avvicinare il polmone alla parete permettendone la riespansione dopo l'asportazione della cotenna che lo incarcera: tale è la d. p.

Questo intervento, proposto da Delorme fin dal 1894, è stato ripreso durante l'ultima guerra, con l'aiuto di più moderni mezzi di anestesia e di rianimazione, per il trattamento dei postumi di emotorace traumatico e successivamente, con l'aiuto degli antibiotici, applicato su vastissima scala nel trattamento degli empiemi cronici.

Digitized by Google

Come è concepito oggi, l'intervento di d. p. consiste nell'asportazione di tutte le cotenne empiematiche parietali e viscerali, nella mobilizzazione del polmone al di là della sacca empiematica, staccandolo dalle adesioni che contrae con la parete posteriore a livello della doccia paravertebrale, con la parete anteriore, nella zona retrosternale, con il mediastino e con il diaframma.

A fine intervento, in condizioni teoriche ideali, ci si dovrebbe trovare di fronte ad un polmone simile a quello che si trova aprendo un torace in condizioni fisiologiche.

Questo intervento, che potrebbe essere meglio definito «empiemectomia con mobilizzazione del polmone», al contrario dell'operazione di Delorme, non si limita alla sola asportazione della cotenna pleurica viscerale che si affaccia alla camera empiematica, ma mobilizza il polmone su tutti i versanti, per permetterne una più armonica rioccupazione nell'emitorace, e tende ad asportare tutto il focolaio suppurante, compresa la cotenna parietale.

Dal punto di vista clinico l'intervento è attuabile nei casi di empiema a scarsa attività biologica, con poca secrezione e modica febbre. Meno importanza hanno le alterazioni degenerative dei parenchimi nobili (rene e fegato) che, tolto il focolaio principale, possono presentare un netto andamento regressivo della sintomatologia clinica.

Dal punto di vista tecnico l'intervento presuppone due condizioni necessarie: scollabilità della cotenna empiematica incarcerante e capacità riespansiva del polmone.

La prima condizione (scollabilità della membrana dal parenchima) è dovuta al fatto che la membrana piofibrotica, così come il processo flogistico acuto che la determina, interessa solo gli strati più superficiali della pleura (mesopleura ed epipleura) e si arresta al piano profondo ipopleurico, che rappresenta una barriera di difesa: è questa demarcazione fra cotenna e viscere che permette la decorticazione. Solo nei punti ove il processo patologico parenchimale affiora o è affiorato alla pleura si stabilisce una continuità patologica tra viscere e cotenna che distrugge il piano di clivaggio e annulla ogni possibilità di scollamento. È questo il cosiddetto *centro biologico dell'empiema* e a questo livello lo scollamento non può o non deve essere fatto perché provoca lacerazioni parenchimali dannose ai fini della riespansione.

A livello della parete costale lo scollamento della cotenna parietale non rappresenta un problema. Il processo fibrosuppurativo parietale non sorpassa quasi mai la fascia endotoracica e al suo livello lo scollamento è sempre possibile.

La seconda condizione, capacità riespansiva del polmone, è, a sua volta, condizionata e limitata solo dall'estensione del processo patologico polmonare in atto o dai suoi esiti cicatriziali, poiché il collasso di per sé non determina nel parenchima sano alterazioni irreversibili ai fini della riespansione.

Indispensabile ai fini prognostici è l'esame broncografico che, attraverso la visione dell'albero bronchiale, fornisce ragguagli sulle possibilità riespansive del viscere, precisa l'estensione e la sede di eventuali alterazioni bronchiettasiche che sono la spia fedele dell'estensione del cosiddetto centro biologico sede del processo primitivo pleuropolmonare in atto o estinto.

Alla capacità riespansiva dei territori parenchimali decorticabili è affidata l'elisione del cavo, anche in caso di fistola. Gli insuccessi sono legati a difettosa riespansione con riempiematizzazione del cavo.

Tecnica

Nell'intervento di d. p. il comportamento del chirurgo deve adattarsi a seconda dei casi, di fronte alle varie situazioni anatomopatologiche pleuriche e parenchimali che costituiscono il quadro dell'empiema cronico tubercolare o d'altra natura. La via di aggressione è quella classica posterolaterale con asportazione del V o VI arco costale.

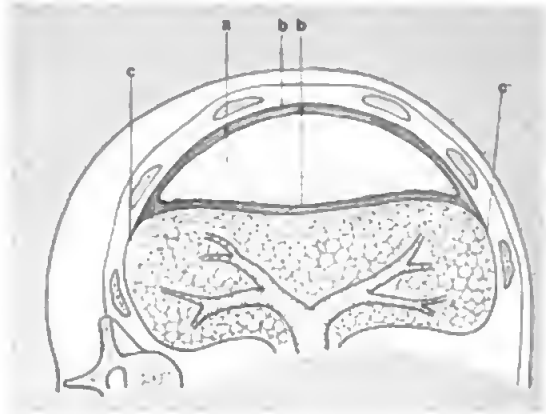


Fig. 1. Rappresentazione schematica di una sezione trasversale del torace con cavo empiematico. a) Cavo empiematico. b) Cotenna parietale. b') Cotenna viscerale. c) Zona di polmone posteriore. c') Zona di polmone anteriore al difuori della sacca empiematica che si affaccia direttamente alla parete toracica.

Il chirurgo che si accinge ad eseguire un intervento di d. p. deve tener presente il fatto che la camera empiematica, per ampia che sia, non è mai totale. Esistono sempre, al di là di essa, sulla parete anteriore o posteriore e sul diaframma, zone di polmone che si affacciano direttamente alla parete stessa o al diaframma senza interposizione di cotenna (fig. 1).

Principio fondamentale per l'intervento di d. p. è quello di raggiungere, attraverso lo scollamento della cotenna parietale (fig. 2, *A*), la zona di riflessione del cavo empiematico, al di là della quale il polmone si appoggia e aderisce direttamente alla parete. A questo livello è facile trovare un piano di scollamento extra- o intrapleurico del viscere dalla parete costale anteriore e posteriore e successivamente dell'apice e del mediastino (fig. 2, *B* e 2, *C*).

Negli empiemi in cui esistono le condizioni più favorevoli, sia pleuriche che polmonari, l'intervento si esegue secondo uno schema che si può dire ideale o quasi: scollamento extrapleurico della cotenna parietale, liberazione completa del polmone, al di là della sacca empiematica dalle adesioni parietali, diaframmatiche e mediastiniche, asportazione successiva completa della cotenna empiematica; negli empiemi circoscritti questo secondo tempo può essere eseguito asportando in blocco tutta la sacca empiematica senza aprirla oppure negli empiemi più estesi asportando la cotenna a lembi, dopo aver aperto il cavo.

Al di là della cotenna empiematica la liberazione del polmone dalla sinfisi parietale avviene, come già detto, attraverso il piano extrapleurico, o talora attraverso il piano intrapleurico che presenta adesioni lasse e facilmente scollabili.

Sul piano viscerale, il tempo più delicato della d. p. si realizza scollando il viscere dalla cotenna con un tampone montato, o col dito, o, ancora, con l'uso delle forbici, che recidono le esili lamelle fibrose che si tendono nell'angolo fra il viscere insufflato e la cotenna (fig. 2, *C*).

Le manovre insufflatorie dell'anestesista, che deve collaborare direttamente a questo tempo, sono indispensabili.

A fine intervento il polmone, completamente liberato, dovrebbe rioccupare armonicamente tutto l'emitorace (fig. 2, *D*).

Queste condizioni però sono realizzabili solo nei casi di empiema con centro biologico pleuropolmonare scarso o assente (empiemi da emotorace, empiemi da pnx spontaneo, empiemi da trasformazione di versamenti sierosi postpneumotoracici con esiti minimi di lesioni parenchimali tubercolari).

Nella grande maggioranza dei casi di empiemi cronici successivi a collassoterapia per tbc polmonare, a focolai pneumonici

Digitized by Google

affiorati in pleura, ad ascessi, a cisti di echinococco suppurate o perforate in pleura, esistono esiti cicatriziali cospicui, i cosiddetti centri biologici dell'empiema, di patogenesi diversa ma con l'identica caratteristica anatomopatologica di continuità patologica del processo pleuropolmonare e consecutiva impossibilità di scollamento a questo livello.

In questi gruppi il comportamento del chirurgo varia da caso a caso.

Il quadro broncografico preoperatorio avrà già, in linea di massima, lumeggiato la situazione, che sarà caratterizzata dal contrasto fra zone lobari o sublobari, sedi di processi bronchiettasici, e zone ad iniezione bronchiale pressoché normale e completa.

Anche in questi casi varrà la regola fondamentale, già detta, di arrivare in un primo tempo, attraverso lo scollamento extrapleurico della cotenna parietale sopraempiematica, agli angoli di riflessione della sacca empiematica e di mobilizzare il polmone. Questo accorgimento operatorio consente, mantenendosi al di fuori della zona settica, di constatare lo stato del parenchima polmonare al di fuori del cavo empiematico e di saggiare la possibilità riespansiva del polmone.

Lo scollamento viscerale si dovrà estendere a tutta la zona sede della cotenna incarcerante che sovrasta il parenchima indenne, che si presenta spessa, omogenea, di consistenza fibrosa, e scoprirà un polmone aerato ed espansibile; ma si arresterà a livello del focolaio primitivo pleuropolmonare, facilmente riconoscibile ove la cotenna si presenta sottile, cribrosa, spesso avvallata e sede di eventuali fistole.

Ogni tentativo di d. p. in quest'ultima sede è da evitare. L'elisione del cavo in questi casi avverrà a spese del parenchima sano liberato dalla cotenna incarcerante, e le zone interessate dal processo pleuropolmonare avranno solo funzione di protesi, spostandosi senza ridistendersi.

L'adesione del viscere alla parete avviene in questi casi ugualmente per la presenza della faccia parietale cruenta che si contrappone alla zona viscerale non decorticata.

Man mano che l'estensione di questo cosiddetto centro biologico aumenta, l'empiema assume sempre più i caratteri di empiema biologico, perdendo quelli di empiema meccanico con cotenna incarcerante. Sono i casi di empiema in cui prevale l'estensione della cotenna non scollabile.

Al tavolo operatorio queste forme presentano cavi irregolari, la superficie parenchimale della cotenna è ricoperta da materiale caseoso e fibrina ed è irregolare, saniosa con zone antracotiche e sbocchi fistolosi, mentre non esiste una cotenna incarcerante e il polmone si muove nelle manovre insufflatorie.

Sono questi i casi in cui è controindicato ogni tentativo di d. p. Sono però situazioni in cui è ancora possibile dominare l'empiema con un intervento conservativo, purché non siano in atto estese alterazioni parenchimali.

L'elisione del cavo si ottiene con un procedimento di mobilizzazione del polmone dai versanti anteriore e posteriore, dal diaframma, possibilmente dalla cupola e dal mediastino.

In pratica, il riempimento dell'emitorace si ottiene per un dislocamento del viscere.

L'aggressione è quella classica già descritta sul V e VI arco

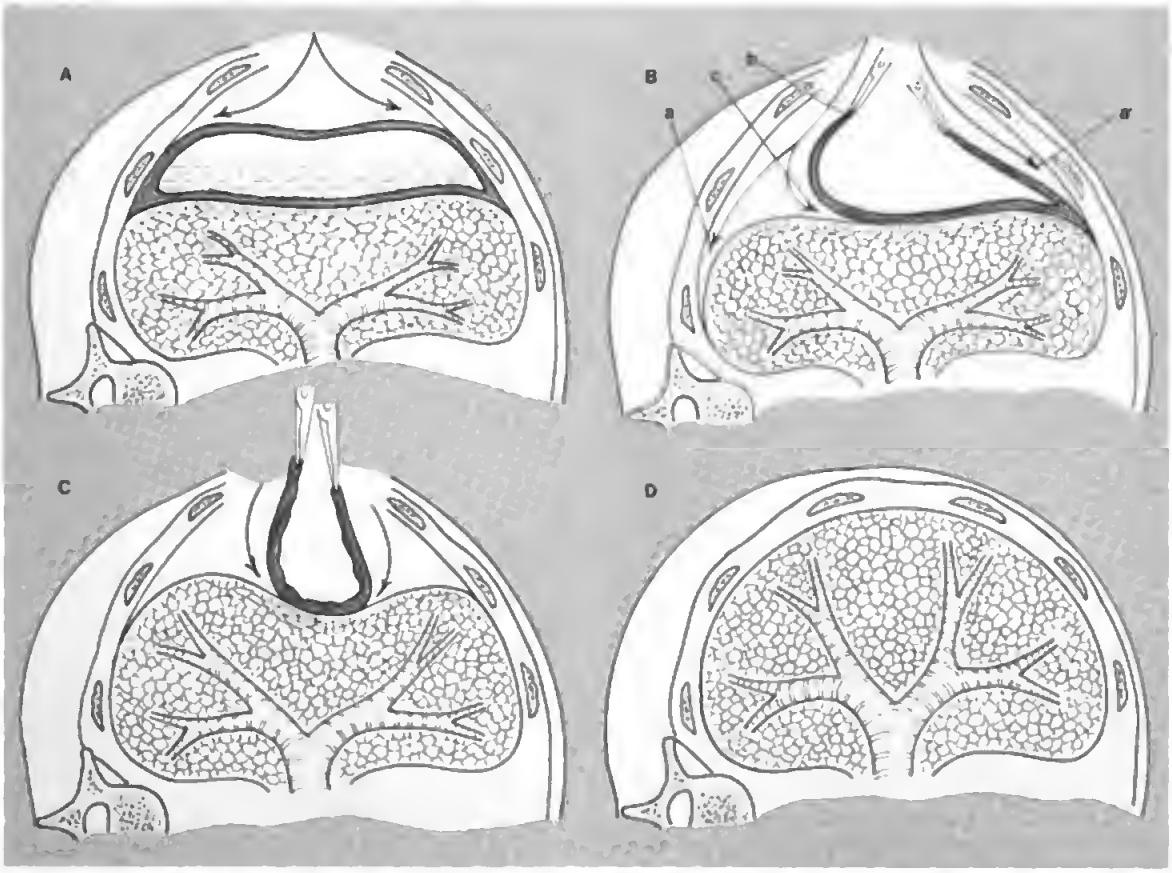


Fig. 2. Le varie fasi dell'intervento di d. p. *A*) Si inizia lo scollamento della cotenna parietale per raggiungere la zona di riflessione della cotenna empiematica. *B*) Aperta la sacca empiematica si attua lo scollamento del polmone sui versanti liberi da cotenna empiematica (a e a'). Successivamente facendo trazione sul lembo parietale di cotenna (b) si inizia lo scollamento della cotenna dal viscere con l'aiuto delle manovre insufflatorie dell'anestesista (c). *C*) Prosecuzione ulteriore dello scollamento viscerale sempre con la solita tecnica. *D*) Rappresentazione schematica di come si dovrebbe presentare il polmone a fine intervento.

Digitized by Google

costale. La sacca empiematica andrà aperta precocemente incidendo la cotenna parietale in senso trasversale per controllare con l'aspirazione le secrezioni del cavo ed evitare invasioni bronchiali omolaterali attraverso le fistole quasi costantemente presenti.

Esplorata la camera empiematica, si procede a reperire le pliche di riflessione, prima anteriormente, poi posteriormente.

Si libera il polmone dalle adesioni parietali e diaframmatiche, al di là della sacca empiematica, seguendo quei piani di scollamento già descritti.

Procedendo progressivamente nei vari versanti, si giungerà a mobilizzare completamente il polmone al di là della plica di riflessione del guscio empiematico.

La cotenna parietale verrà asportata al completo dopo scollamento tagliandola rasente all'angolo di riflessione sul polmone. Si potrà completare la liberazione del viscere anche dal mediastino, consentendogli così di rioccupare lo spazio più per dislocamento che per riespansione.

La cotenna parietale andrà asportata al completo per preparare al viscere una superficie sulla quale sarà più facile l'adesione.

Nessun provvedimento andrà preso nei riguardi della cotenna viscerale e delle eventuali fistole.

Se a fine intervento si giudica che il polmone non è in condizioni di rioccupare l'emitorace, si procede subito ad eseguire una toracoplastica proporzionata.

Dopo un'accurata toilette del cavo e lavaggi ripetuti con soluzione di antibiotici, si applicheranno i due tubi di drenaggio da collocare ad un sistema di aspirazione continua.

Bibliografia

Carrol D., McClement J. *et al.*, *Amer. Rev. Tuberc.*, 1951, 63, 231.
Di Guglielmo L., Pigorini L., Citroni G. A., *La broncografia*, 1967, Pensiero Scientifico, Roma.
Di Maria G., Caracciolo M., Zorzoli G., *G. Med. Tisiol.*, 1954, 3, 61.
Di Paola N., Meoni P., Capaldo G., *Chir. Torac.*, 1958, 2, 101.
Falk A., Pearson R. T., Martin F. Z., *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, 66, 509.
Metras H., Warnery M. *et al.*, *Presse Méd.*, 1951, 59, 1554.
Monaldi V., *La tubercolosi*, III, 1965, Pensiero Scientifico, Roma.
Morelli E., Daddi G., *Trattata di tisiologio*, 1961, Vallardi, Milano.
Omodei-Zorini A., *Tisiologia*, 1963, 5 ed., Idelson, Napoli.
Omodei-Zorini A., Mariani B. *et al.*, *Terapia e profilassi della tubercolosi*, 1971, Minerva Medica, Torino.
Patton W. E., Watson T. R., Gaensler E. A., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1952, 95, 477.
Pigorini L., *Riv. Tuberc. Mal. App. Resp.*, 1953, 1, 388.
Ruggieri E., *Indicazioni e limitazioni nella chirurgia pleuro-polmonare*, 1948, Vallecchi, Firenze.
Zorzoli G., *Ann. Ist. Forlanini*, 1960, suppl. vol. 20.
Zorzoli G., Capaldo G. *et al.*, *Riv. Tuberc. Mal. App. Resp.*, 1953, 1, 365.

GIUSEPPE ZORZOLI

DECUBITO

F. *décubitus*. - I. *decubitus*. - T. *Decubitus*. - S. *decúbito*.

Le modalità di decombere di ogni malato sono legate alla qualità, all'entità, alla sede del processo morboso.

Il decubito si può distinguere, innanzitutto, in *attivo* e *passivo*. Il d. *attivo* può essere *volontario*, quando il soggetto giace nel letto come vuole, nel senso che lo stato morboso, dal punto di vista sia fisico che psichico, è talmente lieve da permettergli di decombere nella maniera più indifferente.

Invece il d. è considerato *attivo obbligato*, quando il malato assume la posizione imposta da determinate evenienze morbose. Tale tipo di d. si divide in:

1. *Decubito attivo obbligato supino*. – È caratterizzato dalla supinazione completa del paziente, in genere a causa di malattie febbrili acute e croniche, di processi sistemici (emopatie, etc.), di intossicazioni, etc. Nel d. attivo obbligato supino il paziente può flettere gli arti inferiori in alcuni casi (affezioni dolorose addominali); mentre può assumere la posizione cosiddetta o *rana*, semiflettendo e allargando gli arti inferiori, in determinate circostanze (versamenti addominali, grossa cisti ovarica, epatosplenomegalie), allo scopo di offrire una maggiore area di sfogo all'aumentato contenuto addominale e diminuire, di conseguenza, la pressione sulle cupole diaframmatiche. La flessione, più o meno marcata, di un solo arto inferiore è provocata alcune volte da un processo morboso acuto, doloroso, corrispondente alla metà omologa dell'addome colpito (ad es., la flessione dell'arto inferiore destro può far sospettare un'appendicite, una psoite destra, una colica renale destra, etc.).

2. *Decubito attivo obbligato seduto* (*ortopnoico*). – È assunto dal paziente in casi di difficoltà respiratorie e circolatorie determinanti riduzioni degli scambi gassosi. Tale tipo di d. può presentare particolari atteggiamenti in rapporto alla gravità delle turbe cardiocircolatorie. Infatti il paziente, per l'aggravarsi delle sue condizioni, pur rimanendo seduto, a volte pone le gambe ciondolanti dal letto, con il torace proteso, il capo rialzato e gli arti superiori poggiati all'indietro. E ciò allo scopo di tentare di liberarsi il meglio possibile dal tormento dello stato dispnoico. Quando poi il d. ortopnoico non è sufficiente a liberare il paziente dalla *fame d'aria*, allora questi, specie in casi di asma bronchiale e di asma cardiaco, è sollecitato a lasciare il letto e a porsi in piedi verso una finestra aperta per mitigare la gravità delle turbe respiratorie.

3. *Decubito attivo obbligato genupettorale* (*come per la preghiera maomettana*). – Può aversi in casi di pericardite essudativa.

4. *Decubito attivo obbligato prono*. – Può verificarsi, qualche volta, in casi di coliche addominali, di dolori da ulcera gastrica e duodenale: il paziente, comprimendo l'addome, cerca di lenire l'entità del dolore.

5. *Decubito attivo obbligato laterale*. – Questo costringe il malato, che sia colpito da un processo morboso localizzato ad una metà del suo organismo, a decombere: *a*) sul lato sofferente (pnx, pleurite essudativa, coliche epatiche, renali, etc.), al fine di permettere la più facile esplicazione della funzione respiratoria nel lato indenne, oppure ogni qual volta la compressione concorra ad attenuare il dolore; *b*) sul lato sano, in evenienze suggerite dalle particolari condizioni del malato.

Il d. laterale attivo può essere indifferente in casi di meningiti. Nel brivido febbrile il paziente è raggomitolato su sé stesso, lateralmente, allo scopo di cercare di disperdere calore il meno possibile.

Un d. si definisce *preferito* quando il paziente è in grado di modificarlo senza che la sintomatologia soggettiva si aggravi oltre i limiti tollerabili.

Sono considerati *d. speciali*: l'*ortotono* (corpo rigido e diritto), che si ha nel tetano e nella meningite; l'*opistotono* (ipertonia dei muscoli dorsali con incurvamento dorsale), che può aversi nel tetano e nell'attacco isterico; l'*emprostotano* (incurvamento ventrale); il *pleurotono* (incurvamento sul fianco), i quali due ultimi possono aversi nell'isteria.

D. passivo è considerato quello che si osserva in pazienti che, per essere in stato soporoso o comatoso, giacciono per forza di gravità in condizioni di totale abbandono fisico e psichico.

Da tale d. passivo (che in genere è supino) i malati possono naturalmente essere rimossi soltanto dal personale di assistenza.

V. ESAME OBIETTIVO.

TOMMASO LUCHERINI*

Digitized by Google

DECUBITO CUTANEO

Sin.: gangrena cutanea o locale. - F. *décubitus aigu*. - I. *bedsore*. - T. *Decubitalgeschwür*. - S. *decúbito agudo*.

Si indicano con il termine *decubiti* quelle lesioni che appaiono, di norma, sui punti di maggiore pressione (regione sacrale, regioni trocanteriche e, raramente, regioni del tallone e regioni scapolari), in soggetti immobilizzati per malattie generali, specie neurologiche, in soggetti cachettici e nei grandi traumatizzati.

Il decubito cutaneo s'inizia con dolore continuo e arrossamento della cute, quindi compaiono bolle (talora emorragiche) che facilmente si rompono, oppure piccole ulcerazioni che tendono a confluire. In tal modo sulla zona erosa appare un'escara nerastra circondata da un solco di eliminazione; l'escara quindi si elimina e cade lasciando un'ulcerazione torpida, saniosa, che può approfondirsi fino al piano osseo, dando luogo a periostiti e osteomieliti.

Si ha così l'ulcera da decubito, che rappresenta l'ultimo tempo del d. c. Qualche volta l'ulcera può rappresentare la porta d'ingresso per un processo settico generalizzato, con prognosi grave. In qualche caso l'ulcera, approfondendosi, può oltrepassare il piano osseo e arrivare al canale sacrococcigeo, dando luogo a reazioni meningee. Di solito si distingue un decubito acuto di origine nervosa trofica, che si manifesta in brevissimo tempo (da 2 a 4 giorni) in seguito a *ictus*, e l'ulcera da decubito dovuta all'irritazione cronica della cute per contatto dell'urina e delle feci, in soggetti defedati, malati cronici, in condizioni generali piuttosto scadenti.

Fig. 1. Ulcera da decubito della regione sacrale. Notare i margini sottominati.

Per quanto riguarda la patogenesi, a favore dell'ipotesi patogenetica neurotrofica, starebbero osservazioni di decubiti localizzati alla natica del lato opposto a quello della lesione cerebrale nei malati con *ictus*, alla parte mediana in malati con lesioni midollari, e la segnalazione di decubiti acuti apparsi in una notte in seguito ad accessi epilettici. Nelle ulcere da decubito che s'impiantano con maggiore lentezza, dopo settimane di letto, in malati affetti da malattie non attinenti al sistema nervoso, il fatto irritativo esterno (dato dalla compressione e dal traumatismo continuo, con conseguente ischemia dei tessuti, seguita da edema, vasodilatazione passiva e trombosi venosa e arteriosa con successiva necrosi) predomina come fattore patogenetico e la prognosi è meno grave di quella dei decubiti acuti di chiara origine trofoneurotica.

Fattori importanti nella patogenesi del d. c. sono inoltre le alterazioni della sensibilità, le turbe circolatorie generali, la caduta del tono muscolare, l'obesità e l'azione macerante delle urine e delle feci.

Da tutte le considerazioni precedenti scaturiscono le conclusioni: prevenire l'impianto del d. c. nei malati cronici, costretti a letto per lunghi periodi, evitando le pressioni continue, con cuscini di gomma, materassi muniti di tubolari gonfiabili a ritmo alternato, cambio della posizione nel letto possibilmente ogni 3 h, scrupolosa igiene locale, uso di polveri inerti, soprattutto quando compaiono chiazze eritematose. Le tanto praticate frizioni quotidiane con alcol a 60° sembra non abbiano nessun valore nella prevenzione del d. c.

Quando s'inizia il fatto ulcerativo è consigliabile ricorrere a lavaggi con permanganato di potassio (soluzione 1:10.000) alternati con lievi impacchi della medesima soluzione. Sono adoperati anche impacchi di rifamicina o di nitrofurazone. Gli impacchi possono essere alternati con polveri o pomate o creme o garze medicate, a base di anestetici locali contro l'eventuale dolore o a base di tripsina o di chimotripsina per dissolvere i tessuti necrotici, o a base di anabolizzanti ad azione trofica cicatrizzante. Importante è proteggere la cute circostante al d. c. con paste all'ossido di zinco oppure con pomate antimicrobiche, per difendere l'integrità della cute e impedire la diffusione di germi.

Le forme gravi ed estese rendono necessario l'intervento del chirurgo, con escissione dei tessuti ed eventuale sutura, dopo il loro scollamento, fino ad un possibile intervento plastico con rotazione di un lembo cutaneo o con innesti liberi.

Importanti infine il trattamento delle malattie generali, degli stati anemici o diabetici, la correzione dello stato disprotidemico spesso presente nei pazienti con d. c.

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford, p. 328.
Simon C., *Nouvelle pratique dermatologique*, V, 1936, Masson, Paris, p. 792.

LUCIANO MUSCAROIN

DEFECAZIONE

F. *défécation*. - I. *defecation*. - T. *Defäkation*; *Entleerung*; *Stuhlgang*. - S. *defecación*.

L'ultimo atto della meccanica intestinale è rappresentato dalla defecazione, con la quale l'organismo si sbarazza dei residui alimentari non digeribili, o non assorbiti, e dei secreti delle ghiandole intestinali.

Le feci si soffermano nella porzione sigmoidea del colon e non discendono nel retto nell'intervallo che passa tra un'evacuazione e l'altra. Il passaggio delle feci nel retto si verifica, generalmente, dopo il pasto, per un

Digitized by Google

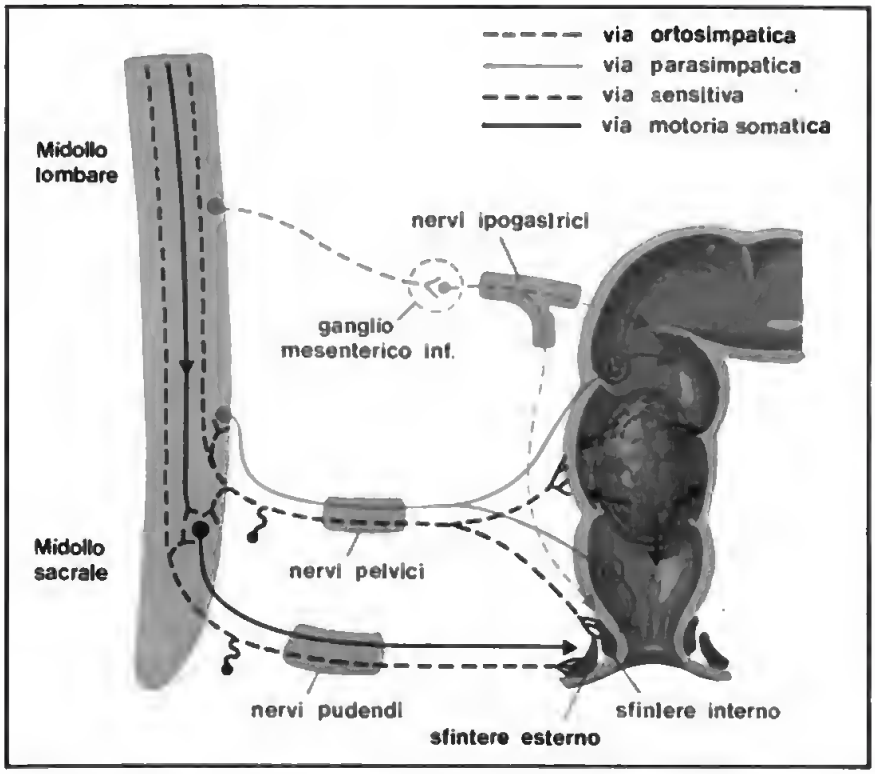


Fig. 1. Si ammette che nell'uomo una doppia innervazione controlli lo sfintere interno (parasimpatica, attraverso i nervi pelvici, con effetto inibitorio e ortosimpatica con effetto eccitatorio) e la muscolatura della parete dell'ultimo tratto del colon e di quella del retto (il parasimpatico, in questo caso, con effetto eccitatorio e l'ortosimpatico inibitorio). Lo sfintere esterno è mantenuto in contrazione tonica da impulsi viaggianti lungo le fibre motrici somatiche dei nervi pudendi. La distensione delle pareti rettali per l'accumulo delle masse fecali dà origine a impulsi che per la via sensitiva (soprattutto attraverso i nervi pelvici) provocano in via riflessa la contrazione delle pareti e l'inibizione degli sfinteri interno ed esterno, con evacuazione delle feci. Il riflesso può, almeno entro certi limiti, essere inibito dalla volontà attraverso il mantenimento della contrazione tonica dello sfintere esterno. Nell'atto della d., quale ordinariamente si attua, il rilasciamento dello sfintere esterno è volontario e può associarsi alla contrazione volontaria del diaframma e dei muscoli addominali.

riflesso gastrocolico. Anche dopo alcune operazioni chirurgiche per fistola anale, in cui gli sfinteri sono recisi, il soggetto di solito non presenta incontinenza fecale negli intervalli tra un'evacuazione e l'altra. Ciò dimostra che il contenuto intestinale si sofferma nel sigma colico, poggiando al di sopra della vescica e del sacro, per discendere nel retto solo quando l'eccessivo accumulo delle feci e la pressione da esse esercitata sulle pareti del colon aumentano i movimenti peristaltici del crasso. Oltre a ciò, a livello del tratto pelvirettale dell'intestino è stato dimostrato un ispessimento della muscolatura intestinale che, normalmente, si oppone al passaggio delle feci; queste si accumulano a monte della connessione, ossia nel colon pelvico, sino al momento della d.

Lo *sfintere pelvirettale* assomiglia allo sfintere del cardias, essendo il suo normale tono in grado di obliterare il lume. Nel tratto pelvirettale le pliche della membrana mucosa sono longitudinali per 5 cm, di fronte alla disposizione circolare delle altre parti del colon; sembra, perciò, che il lume di tale tratto sia obliterabile per mezzo di una contrazione sfinterica delle fibre circolari. È probabile che, contemporaneamente al rilasciamento di questo sfintere, vi siano un raddrizzamento dell'angolo pelvirettale e la distensione successiva delle pareti: in questo momento s'inizierebbe il *bisogno perineale della d.* Hurst ha insistito sul fatto che la distensione del colon pelvico provoca una sensazione di pienezza riportata al davanti dell'addome immediatamente al di sopra del pube, benchè il bisogno della d. sia più che altro una sensazione perineale che trova lo stimolo adeguato nella distensione rettale.

La chiusura dell'orifizio anale (v. RETTO E ANO) è assicurata, in condizioni normali, dalla contrazione tonica di due muscoli sfinterici.

Uno di questi, lo *sfintere interno*, è costituito da una banda ispessita della muscolatura liscia circolare che contribuisce alla costituzione della parete del retto. L'altro, lo *sfintere esterno*, è un muscolo striato che, fino a un certo grado, è sotto il controllo della volontà; è innervato direttamente dal midollo spinale.

La sua innervazione motoria è rappresentata dai *nervi emorroidari inferiori*, che provengono dal nervo pudendo e, probabilmente, dai nervi spinali sacrali. Lo sfintere esterno, benché muscolo striato, possiede proprietà intermedie tra quelle delle fibre striate e quelle delle fibre lisce.

Lo sfintere interno è provvisto di una duplice innervazione, ricevendo fibre dal *nervo pelvico* (parasimpatiche) e altre dal *nervo ipogastrico*, tramite il ganglio mesenterico inferiore (simpatiche).

L'innervazione parasimpatica ha sullo sfintere interno una funzione inibitoria, mentre quella simpatica ha probabilmente una funzione eccitatoria.

L'atto della d. è in parte volontario, in parte involontario. Il controllo volontario si estende, direttamente, solo al rilasciamento del muscolo sfintere esterno dell'ano.

Secondo alcuni AA. esisterebbe un *centro corticale* per la contrazione del sigma e l'apertura dello sfintere anale.

Quando l'onda peristaltica arriva all'ampolla rettale si ha un'invaginazione di 2-3 cm del sigma nel retto, che, a sua volta, si contrae finché, in questa fase, gli sfinteri pelvirettale e anale si rilasciano. In seguito le feci sono evacuate bruscamente in avanti, trasversalmente rispetto al lume del canale. Di solito, a provocare il bisogno della d. bastano 150-200 g di feci, vale a dire un volume di 200-300 cm³, senza contare il gas, e, secondo Zimmermann, una pressione di 20 cmHg sulla parete dell'ansa sigmoide.

Digitized by Google

La d. può essere, per un certo tempo, sospesa con la contrazione volontaria dello sfintere esterno e dell'elevatore dell'ano, poiché, probabilmente, parte delle feci discese nel retto sono risospinte nel colon. Ma, quando la tensione delle pareti del colon e del retto supera certi limiti, con il detto meccanismo volontario si finisce per esagerare la sensazione del bisogno, promovendo in via riflessa movimenti più attivi della porzione inferiore del retto. Per concludere, perciò, all'atto della d. concorrono tre fattori meccanici: 1) l'attiva peristalsi della muscolatura del sigma colico e del retto; 2) l'inibizione del tono degli sfinteri, coadiuvata dalla contrazione del muscolo elevatore dell'ano; 3) l'intervento attivo del torchio addominale, rappresentato dalla contrazione del diaframma, dalla chiusura della glottide, e dalla contrazione energica e protratta dei muscoli della parete addominale. Di solito si ammette che sia necessario un aumento della pressione intraddominale, ottenuto previa inspirazione profonda, per promuovere l'atto volontario della d. Dopo sopravviene la fase volontaria, la distensione della muscolatura liscia e l'apertura dello sfintere rettale; nello stesso momento interviene la contrazione volontaria dell'elevatore dell'ano che, tra l'altro, rappresenta una formazione di sicurezza contro l'eccessiva dilatazione degli organi del bacino e del pavimento perineale e in particolare della fascia pelvica.

Ricordiamo, sommariamente, alcuni dei principali disturbi della d.

Quando gli sfinteri pelvirettale e anale non si rilasciano, si ha l'*acalasia*, come avviene nel morbo di Hirschprung e in altre costipazioni terminali, con una distensione progressiva del colon. I fasci muscolari, in tali casi, sono molto ipertrofici e lottano per far progredire le feci; a lungo andare si determinano dilatazione e atonia colica.

Con la diminuita eccitabilità dei nervi sensitivi della mucosa del tratto pelvirettale dell'intestino, si spiega, in parte, la *stitichezza abituale*. Al contrario, potenti moti peristaltici espulsivi delle feci si hanno in casi di una deficiente ossigenazione del sangue circolante nella parete dell'ultimo tratto dell'intestino; si spiega allora, con questo meccanismo, la d. nella morte improvvisa da asfissia, o soffocazione, e così pure quella negli animali, subito dopo l'uccisione. Il bisogno di defecare può essere illusorio per effetto di una pressione *ab extrinseco* esercitata sulle pareti del retto da un voluminoso calcolo in vescica, da un tumore nella prostata, dalla presenza della testa del feto impegnata nell'escavazione pelvica, etc.; eguale fenomeno può essere dato da voluminose emorroidi interne o anche dall'infiammazione della mucosa rettale, come avviene, ad es., nella dissenteria. A questo bisogno illusorio di evacuare si dà il nome di *tenesmo*. L'infiammazione del muscolo elevatore dell'ano spiega alcune volte l'impedimento alla progressione, non solo di feci solide, ma anche di quelle liquide. Ugualmente l'infiammazione dello sfintere esterno può provocare una contrazione tetanica dell'ano, mentre quel muscolo diventa duro e rotondo come una palla. Così una nevrite dell'ipogastrico può determinare una dilatazione dello sfintere interno, mentre un'irritazione centrale che pervenga allo stesso nervo dà luogo a una contrazione (v. anche: INCONTINENZA FECALE; MIDOLLO SPINALE).

Bibliografia

Babsky T. B., Khodorov B. I. *et al.*, *Human Physiology*, 1970, MIR Publ., Moscow.

Best C. H., Taylor N. B., *The Physiological Basis of Medical Practice*, 1966, Williams & Wilkins, Baltimore.

Ruch T. C., Patton H. D. eds., *Physiology and Biophysics*, 1965, Saunders, Philadelphia, London.

TULLIO MONTINI*

DEFERENTE CONDOTTO: v. FUNICOLO SPERMATICO; SPERMATICHE VIE.

DEFIBRILLAZIONE: v. CARDIOCHIRURGIA (III, 780); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031); CARDIOVERSIONE (III, 1055); FIBRILLAZIONE E FLUTTER.

DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA

La sindrome da defibrinazione é una sindrome emorragica acquisita, ad esordio abitualmente acuto, caratterizzata dalla caduta della concentrazione del fibrinogeno (v.) plasmatico. Questa sindrome si può osservare in varie condizioni morbose di diversa etiologia (distacco prematuro di placenta, aborto settico, mola idatiforme, ritenzione di feto morto; interventi chirurgici specie sul polmone, prostatectomia; carcinomatosi disseminata a partenza prostatica, gastrica o pancreatica; leucemie; shock anafilattico o setticemico; *purpura fulminans* e altre condizioni morbose).

Le alterazioni principali, dal punto di vista emocoagulativo, sono rappresentate, oltre che dalla riduzione del fibrinogeno, dalla diminuzione della protrombina, dei fattori V e VIII e delle piastrine.

Questa sindrome può comparire in due processi morbosi apparentemente opposti: l'*iperfibrinolisi* primitiva e la *coagulazione intravasale disseminata*.

Si determina uno stato di *iperfibrinolisi* o proteolisi patologica del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione (II, V, VIII) quando la quantità di plasminogeno attivato è tale da non poter più essere inattivata dalle antiplasmine. Ciò per il riversarsi in circolo di grandi quantità di attivatori del plasminogeno o di kinasi tessutali che attivano un proattivatore ematico rendendolo così capace di attivare il plasminogeno. L'alterazione emocoagulativa è resa ancor più complessa dall'azione dei prodotti di degradazione enzimatica della fibrina e del fibrinogeno. Tali prodotti (specie quelli a più alto peso molecolare) sono infatti in grado di inibire l'attività trombinica e le funzioni piastriniche, nonché la polimerizzazione dei monomeri della fibrina.

L'alterazione emocoagulativa deriva pertanto dal concorso di tre diversi momenti e cioè dal consumo di fibrinogeno, dall'azione dei suoi prodotti di degradazione e, nei casi più gravi, dalla deplezione di alcuni fattori essenziali alla coagulazione. Tale meccanismo patogenetico risulta essere più raro di quanto una volta non si credesse.

La s. da d. infatti deriva più frequentemente da uno stato di *coagulaziane intravasale disseminata*, consecutivo in genere alla immissione in circolo di sostanze tromboplastiche. Ne deriva una massiccia riduzione dei fattori plasmatici della coagulazione, per il consumo degli stessi nel processo di coagulazione diffusa (*coagulopatia da consumo*). La deplezione dei fattori coagulativi è tale che nei casi più gravi il plasma diviene simile al siero.

Peraltro il processo di coagulazione intravasale finisce per attivare il sistema fibrinolitico, cosicché i due meccanismi patogenetici confluiscono in analoghi difetti dell'emostasi (fig. 1).

Si deve tener presente che, se, come detto in precedenza, nella quasi totalità dei casi la s. da d. è un aspetto del quadro più generale della sindrome emorragica da coagulazione intravasale disseminata, il quadro clinico avrà il caratteristico polimorfismo di quest'ultima. Esso sarà comunque caratterizzato dal brusco sovrapporsi, alla sintomatologia della malattia primitiva, di manifestazioni emorragiche ubiquitarie, da segni di un danno ischemico renale, più raramente surrenale, ipofisario o polmonare e

Digitized by Google

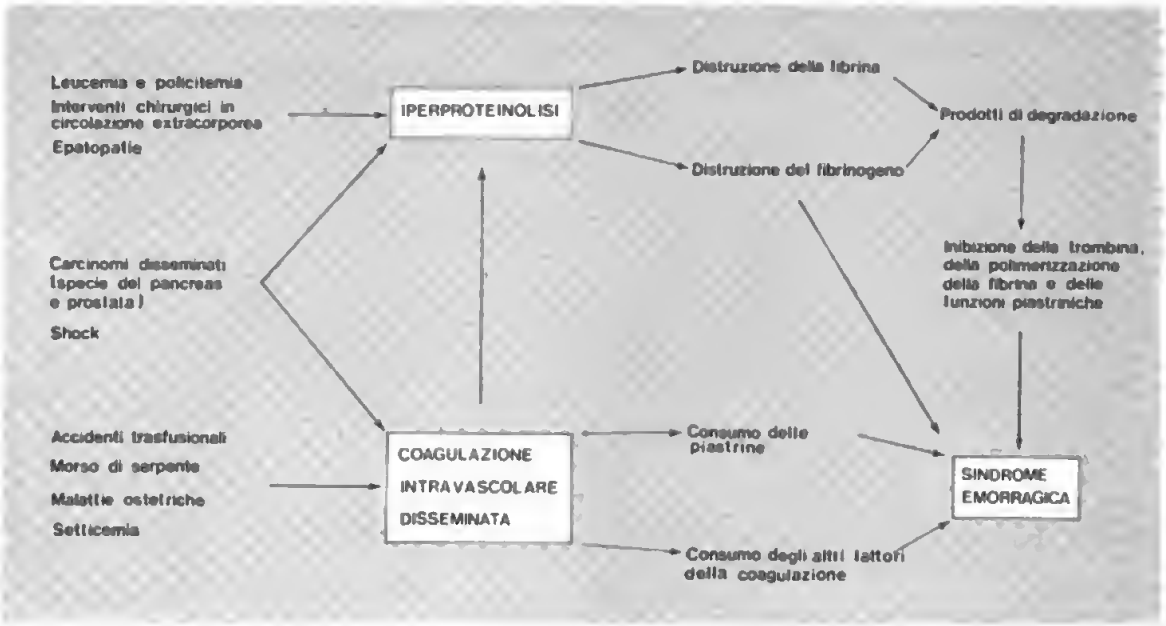


Fig. 1. Patogenesi della s. da d. (*Da Harrison, ridisegnata*).

da una iperemolisi dovuta al danno meccanico apportato alle emazie dai filamenti di fibrina presenti nei vasi (anemia emolitica microangiopatica). Questi tre danni potranno portare allo shock, con tutto il suo caratteristico corteo sintomatologico.

La diagnosi differenziale tra le forme da iperfibrinolisi primitiva e quelle da coagulopatia da consumo è di estrema importanza per quanto riguarda un corretto intervento terapeutico. Tale diagnosi dovrà basarsi più che sul dosaggio del fibrinogeno, basso in ambedue le forme, sulla conta delle piastrine, basse nella coagulazione intravascolare disseminata e normali nell'iperfibrinolisi, sulla gravità del difetto coagulativo spesso relativamente modesto nell'iperfibrinolisi, grave nella coagulazione intravascolare disseminata, e sul tempo di lisi del coagulo, normale nella coagulazione intravascolare disseminata e ridotto nell'iperfibrinolisi. La terapia andrà strettamente individualizzata e si varrà delle somministrazioni di sangue fresco ed eventualmente eparina nel caso di s. da d. da coagulazione intravascolare disseminata e di farmaci antifibrinolitici nei casi dovuti a iperfibrinolisi primaria.

Per un più completo inquadramento nosologico, clinico e terapeutico, v. EMORRAGICHE MALATTIE.

Bibliografia

Harrison's Principles of Internal Medicine, 1970, McGraw-Hill, New York.
Herowitz H. C., *Mod. Treatm.*, 1968, 5, 384.
Koller F., Streuli F., Duckert F. eds., *Diffuse Intravascular Clotting*, 1966, Schattauer, Stuttgart, p. 430.
Rapaport S. I., *Defibrination Syndromes*, in Williams W. J. *et al.*, *Hematology*, 1972, McGraw-Hill, New York.

AED.

DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI

F. *débilitées mentales*. - I. *intellectual defects*. - T. *Schwachsinnigkeiten*. - S. *debilidades mentales*.

Il termine «sindromi deficitarie intellettive» indica il settore esteso e polimorfo dei disturbi dell'intelligenza, che negli ultimi anni è stato più volte sottoposto a revisioni e critiche anche radicali. Tale termine, ci sembra, rispecchia meglio le determinanti multiple (Zazzo) dei deficit intellettivi e le loro interrelazioni, come si sono venute evidenziando con la scoperta di nuove causalità organiche, con il riconoscimento dei fattori sociali e relazionali e con l'emergenza di nuove entità nosologiche che occorre distinguere dai disturbi dell'intelligenza (disturbi settoriali, psicosi infantili).

Le posizioni teorico-scientifiche sono rimaste per molti anni ancorate ad una visione statica e settorialistica (Levine), che considera il soggetto deficitario esclusivamente in termini clinici, vittima del determinismo biologico inscritto in lui, e come tale irrecuperabile. Tale impostazione incentra la sua attenzione sulla carenza e sulla inadeguatezza intellettuale, corrispondente ad una modalità organizzativa dello psichismo ben definita e quantificabile per mezzo del quoziente intellettivo (Q. I.). Non solo la suddivisione è basata sul criterio del Q. I., ma anche il grado di educabilità e di addestrabilità è stabilito in maniera schematica sulla base delle prestazioni intellettive, negando o minimizzando le motivazioni e le interrelazioni affettive dell'individuo deficitario. In tale prospettiva si sono posti anche i recenti e importanti contributi che hanno ampliato e arricchito la conoscenza dei tratti specifici e degli stili cognitivi delle s. d. I., senza tuttavia porre in discussione l'assunto dell'etiologia endogena. È il caso delle ricerche di Zazzo, che riafferma l'origine neurologica della strutturazione deficitaria, in accordo con il concetto di «inerzia oligofrenica» di Luria e con quello di «viscosità genetica» di Inhelder.

A tale orientamento si sono opposte le teorie psicosociogenetiche e psicanalitiche che hanno riaffermato la necessità di restituire al soggetto deficitario «un senso, cioè una storia, che corrisponda ad una situazione» (Mannoni), vista in chiave relazionale di tipo macrosociologico oppure familiare. D'altra parte alle teorie neurobiologiche aveva corrisposto una prassi segregante (creazione di istituti medicopsicopedagogici, scuole speciali), in base alla quale il deficitario viene isolato nel mondo chiuso della debilità. Da una parte i metodi rieducativi, intervenendo specificamente sul sintomo, rischiano di bloccare in maniera definitiva le possibilità espressive inerenti alle mani-

Digitized by Google

festazioni sintomatologiche e dall'altra la pedagogia speciale si pone obiettivi analoghi a quelli dei corsi normali, ricalcandone l'organizzazione pedagogicodidattica, suddividendo i programmi in un numero maggiore di anni, come se il problema fosse risolvibile in termini quantitativi.

Nel capitolo delle s. d. i. si possono distinguere due condizioni fondamentali, come è stato dimostrato da ricerche epidemiologiche (ad es. Stein nella città di Salford), in base alla gravità del deficit e alla distribuzione sociale.

1) Una prima condizione, distribuita in maniera omogenea nelle diverse classi sociali e per lo più caratterizzata da un deficit importante dei meccanismi operatori dell'intelligenza, fissati ai primi stadi di sviluppo, è sostenuta da una base anatomofunzionale ed è frequentemente associata a sintomi neurologici e ad anomalie fisiche. La disfunzione cerebrale, legata ad una cerebrolesione oppure ad anomalie geniche o cromosomiche, agisce sugli strumenti dello sviluppo intellettivo e non sull'intelligenza stessa (v. OLIGOFRENIE).

I gravi deficit degli strumenti operativi sembrerebbero intervenire, nell'ambito dei processi di apprendimento, in particolare nell'acquisizione primaria di dati (O'Connor). Ellis, Hermelin e O'Connor partono dal presupposto che si verifichi una carenza di adeguati circuiti riverberanti nel cervello leso, per cui un evento non si può imprimere in quanto il tempo è insufficiente per produrre una traccia permanente.

Tuttavia la condizione di deficit s'integra nel mondo relazionale del bambino e acquista significato nei fantasmi inconsci del bambino e dei suoi genitori. La fragilità e la carenza degli apparati dell'Io (ritardata comparsa del sorriso e delle risposte consensuali) e l'aspetto fisico abnorme suscitano nei genitori (e soprattutto in quelli delle classi sociali medio-alte), e in particolare nella madre, profonde perplessità che tenderanno a consolidarsi con la ritardata acquisizione delle tappe psicomotorie successive.

Il bambino deficitario può provocare nella madre l'emergenza di angosce di castrazione e d'altra parte la sua grande difficoltà a porsi come soggetto autonomo rischia di renderlo lo specchio passivo dei desideri dei genitori, cristallizzandolo « in una relazione patogena con la madre » (Mannoni, Dolto, Tosquelles). Per lo più il bambino deficitario accetta di alienarsi nei desideri della madre in un rapporto simbiotico, assumendo un ruolo passivo e subordinato in quanto la sua autonomia significherebbe, su un piano fantasmatico, la castrazione o la morte della madre.

La fase di mutualità nello sviluppo dell'Io, descritta da Erikson, è profondamente deformata per cui il bambino non può sviluppare il senso della propria identità, in quanto ha una ridotta esperienza dell'uso e del controllo delle proprie funzioni, in particolare di quelle motorie necessarie per esplorare l'ambiente e differenziare sé stesso dal mondo esterno. Le funzioni dell'Io già così depauperate vengono ulteriormente inibite dall'angoscia dell'immaginario, per cui il soggetto tende a reagire attraverso condotte distruttive e autodistruttive, ossia attraverso l'esplosione disordinata delle condotte pulsionali, che non giungono alla verbalizzazione.

L'assenza della « legge del padre » (Lacan) nella struttura familiare non permette l'accesso all'ordine del simbolico, ossia alla percezione dell'Io in funzione degli altri e dello spazio sociale come sistema di relazioni, distinzioni e scambi regolati da leggi. Secondo Mannoni il bambino ha difficoltà ad organizzare in senso triangolare, secondo lo schema edipico, le proprie relazioni affettive per cui rimane bloccato in un rapporto di tipo psicotico. Tuttavia il legame madre-bambino è lungi dal rivestire la specificità invocata da Mannoni e in ogni caso non permette di giungere ad una psicogenesi che farebbe della strutturazione deficitaria una semplice risposta al desiderio della madre (Mises). L'iperprotezionismo non esprime soltanto il desiderio di mantenere il figlio come una parte di sé stessa, ma può anche rappresentare una difesa contro il desiderio di rifiutarlo.

Le dinamiche relazionali non si limitano al contesto familiare, ma investono anche la dimensione macrosociologica che codifica definitivamente la sua ridotta competitività. Come ha ipotizzato Dexter, i problemi sono in larga misura provocati dalla sua stigmatizzazione come ritardato che è, a sua volta, responsabile delle sue difficoltà di inserimento sociale e lavorativo. È tuttavia l'esperienza scolastica che sancisce definitivamente agli occhi dei familiari e della società l'inadeguatezza intellettuale del bambino. Infatti l'organizzazione scolastica, attraverso le sue richieste di ordine verbale e l'elevato grado competitivo, emargina il bambino deficitario immettendolo in cicli speciali.

Da quanto abbiamo affermato appare evidente che il problema attuale è quello di integrare le diverse conoscenze in un modello non riduttivo e arrivare anche ad una revisione della distinzione tra « strutture armoniche », corrispondenti ad un quadro lesionale e scarsamente mobilizzabili, e « strutture disarmoniche », ancora evolutive, ma ugualmente caratterizzate da un'organizzazione deficitaria, che può essere il sintomo di un sistema difensivo psicotico o nevrotico. Nell'interpretazione di tali complesse organizzazioni appare significativo il contributo di Melanie Klein che ha evidenziato uno stretto legame fra lo sviluppo pulsionale e l'elaborazione del simbolismo; la storia delle pulsioni epistemofiliche appare inseparabile dalla costituzione delle matrici delle strutture cognitive.

2) Se il concetto di strutturazione deficitaria, di cui abbiamo parlato, è stato sottoposto a ripetute revisioni, è proprio l'area del cosiddetto « ritardo semplice » o dell'insufficienza mentale lieve, corrispondente alla seconda condizione delimitata dalle ricerche epidemiologiche, quella che viene rimessa più profondamente in discussione (Stambak). Come evidenziato da vastissime ricerche epidemiologiche (Stein; Kushlick; Blatt) queste forme di ritardo, non associate a manifestazioni neurologiche, provengono quasi esclusivamente dalle classi sociali più disagiate al contrario dei deficit lievi associati a manifestazioni cliniche rilevabili, per i quali la provenienza sociale è più eterogenea. Si è pertanto giunti a denominare queste forme « ritardo culturale familiare » e a definire i criteri classificatori, basati per lo più sulla valutazione testologica e sull'appartenenza a strati sociali inferiori (Heber).

Ai tentativi di Jensen di inquadrare tale fenomeno sociale in chiave genetica riconducendolo alla distribuzione gaussiana dell'intelligenza, determinata quest'ultima da un'eredità poligenica, si è sostenuto in senso contrario che « le differenze biologiche o innate dell'intelligenza esistono, ma tra individui, non tra ampi gruppi sociali e razziali » (Hawighurst e Neugarten). Da quest'ultima posizione si è sviluppata la teoria della « deprivazione culturale », in base alla quale i bambini cosiddetti « svantaggiati » sarebbero il prodotto di ambienti familiari delle classi sociali inferiori, nelle quali si verificherebbe un fallimento o una insufficienza dei processi di socializzazione familiare. Nonostante il fatto che queste forme di ritardo si manifestino essenzialmente in un insufficiente rendimento scolastico, gli studi si sono incentrati sullo

Digitized by Google

sviluppo del linguaggio, sugli orientamenti di valore e sui tratti di personalità dei bambini svantaggiati. Questa ipotesi interpretativa appare insufficiente e settoriale perché non prende in considerazione l'organizzazione pedagogico-didattica dell'istituzione scolastica e le sue finalità e d'altra parte ripropone un modello gerarchico dello sviluppo della personalità e delle funzioni cognitive, rappresentato in senso ottimale dal bambino delle classi medie.

Pertanto il problema deve essere posto in termini qualitativamente diversi riaffermando che lo sviluppo dell'intelligenza è ben lungi dall'essere una categoria astratta ma dipende dalla qualità, dai valori e dall'organizzazione dell'ambiente umano; anche le sue applicazioni sono tipicamente sociali, sia nelle finalità, sia nelle qualità operative, sia nelle soluzioni proposte (Eisenberg). L'attenzione deve essere posta particolarmente sul funzionamento delle istituzioni scolastiche e in particolare sui processi di selezione che avvengono nel loro interno (Davis; Rosenthal). Il basso rendimento scolastico non dipende tanto dalla deprivazione culturale quanto dalle aspettative negative della scuola e degli insegnanti e dai valori che essa trasmette, che corrispondono ai processi di socializzazione della classe media, in base ai quali avvengono la selezione e l'emarginazione degli alunni delle altre classi sociali (Marullo Reedt; Cecchini). L'insuccesso scolastico si ripercuote negativamente sia sull'ambiente familiare (disapprovazione, atteggiamenti di rifiuto e di svalutazione dei genitori), sia sulla personalità del bambino, provocando alti livelli di ansia circa le proprie capacità di soddisfare le aspettative dell'ambiente. L'emarginazione dall'ambiente scolastico è responsabile della cristallizzazione e dell'aggravamento delle problematiche del bambino, che spesso tende ad esprimere, anche se in maniera inconsapevole, il proprio rifiuto nei confronti dell'esperienza scolastica attraverso il disinteresse e la passività. A questo proposito occorre riproporre la frase di Eisenberg « noi continuiamo a non ricordare l'atto più selvaggio di tutti: la condanna di bambini il cui *ritardo* è un artefatto della somministrazione testologica che non è in grado di valutare le barriere linguistiche e culturali ». È evidente che le esperienze traumatizzanti e ansiogene, legate ai gravi disagi economici e sociali, subite dai bambini delle classi inferiori, possono avere cospicue ripercussioni sullo sviluppo della loro personalità, soprattutto se trovano una convalida a livello di istituzioni scolastiche e sociali.

In conclusione occorre sgomberare il campo dagli equivoci e dalle mistificazioni e ricondurre le contraddizioni e le difficoltà del bambino delle classi inferiori alla reale genesi sociale, evitando di fornire un avallo medico. Per quanto riguarda specificamente l'individuo deficitario è necessario aiutarlo a divenire soggetto, a farlo risalire alla matrice della sua storia, prendendo anche in considerazione i fattori organici che influenzano inevitabilmente la relazione con la madre e l'ambiente sociale. La struttura deficitaria deve essere concepita non come una malattia o come uno stato costituzionale, ma come un'organizzazione personale complessa delimitata da tratti strutturali specifici e condizionata dalle aspettative e dai valori culturali dell'ambiente sociale.

V. anche: DEBOLEZZA MENTALE; OLIGOFRENIE.

Bibliografia

Barbagli M., *Scuola, potere e ideologia*, 1972, Il Mulino, Bologna.
Bernstein N. R., *Diminished People*, 1970, Little, Brown, Boston.
Blatt B., *The Intellectually Disfranchised: Impoverished Learners and Their Teachers*, 1966, Massachusetts Dept. of Mental Health, Boston.
Cecchini M., *Ritardo scolastico e classi differenziali nella scuola dell'obbligo*, 1970, Ist. di Psicologia C. N. R., Roma.
Dexter L. A., *The Tyranny of Schooling: an Inquiry into the Problem of « Stupidity »*, 1964, Basic Books, New York.
Eisenberg L., *The Social Development of Intelligence*, in *Progress in Mental Health*, 1969, Churchill, London.
Ellis N. R., *The Stimulus Trace and Behavioural Inadequacy*, in Ellis N. R., *Handbook of Mental Deficiency*, 1963, MacGraw-Hill, New York.
Colloques sur les déficiences mentales, in *Enfance*, 1972, 1-2.
Erikson E. H., *Infanzia e società*, 1970, Armando, Roma.
Inhelder B., *Le diagnostic du raisonnement chez les débiles mentaux*, 1963, Delachaux et Niestlé, Neuchâtel.
Jensen A. R., *A Theory of Primary and Secondary Familial Mental Retardation*, in *International Review of Research in Mental Retardation*, IV, 1970, Academic Press, New York.
Lacan J., *Ecrits*, 1966, Du Seuil, Paris.
Lévine J., *Rev. Pédiat.*, 1971, 7, 533.
Lévine J., *Rev. Pédiat.*, 1971, 9, 711.
Klein M., *Essais de psychanalyse*, 1967, Payot, Paris.
Kushlick A., *Assessing the Size of the Problem of Subnormality*, in Meade J. E., Parkes A. S., *Genetic and Environmental Factors in Human Ability*, 1966, Plenum Press, New York.
Mannoni M., *Il bambino ritardato e la madre*, 1971, Boringhieri, Torino.
Marullo G. Reedt *et al.*, *Ann. Freniat. Sci. Affini*, 1970, 83.
Mises R., Perron-Borelli M., *Psychiatrie de l'enfant*, 1971, 2, 341.
Mises R., *Rev. Neuropsychiat. Infant.*, 1971, 5, 253.
O'Connor N., *Ritardo e grave debilità mentale*, in Foss B. M., *Nuovi orizzonti della psicologia*, 1968, Boringhieri, Torino.
Stein Z. A., Susser M., *Mild Subnormality: Social and Epidemiological Studies*, in *Progress of Mental Health*, 1970, Churchill, London.
Wilson W., *Int. Rev. Res. Ment. Retardation*, 1970, 4, 229.
Zazzo R., *Les débilités mentales*, 1969, Colin, Paris.

• MASSIMO AMMANITI

DEFLORAZIONE

F. *défloration*. - I. *deflaration*. - T. *Defloration*. - S. *desfloración*.

La deflorazione consiste nell'eliminazione della verginità, come conseguenza diretta e immediata del congiungimento sessuale.

Per la diagnosi di d., sin dai tempi più antichi, si è data la più grande importanza all'integrità dell'imene, che fu sempre ritenuto come il segno principale della verginità. Nella vergine pubere, l'imene, al primo o ai primi congiungimenti carnali, si lacera. Questo fenomeno, fisicamente doloroso e cruento, si accompagna ad emorragia, di solito lieve e di breve durata, e assume la più grande importanza per la diagnosi di verginità e per la validità del matrimonio. Le lacerazioni dell'imene si potranno constatare soltanto se la donna viene esaminata poco dopo il congiungimento, entro il 1° e il 2° giorno. La cicatrizzazione completa delle lacerazioni imenali si verifica, secondo i casi, in 5-15 giorni. Oltre questo termine, la diagnosi di d. e dell'epoca in cui sia avvenuta può essere assai ardua, *non essendo sempre facile distinguere le lacerazioni vere e proprie da coita dalle intaccature congenite dell'imene*.

I criteri differenziali in merito si dimostrano in pratica estremamente incostanti e fallaci, e anche ove si tratti di lacerazioni profonde con aspetto chiaramente cicatriziale, queste non testimoniano l'avvenuto coito, per cui sarà prudente che il medico si limiti ad affermare che si è verificata una lesione, senza fare un'ipotesi azzardata sulle cause che l'hanno prodotta.

La diagnosi di d. non è sempre facile e possibile per le grandi varietà di forma e struttura dell'imene e per il modo molto diverso di comportarsi di questo anello membranoso durante i primi coiti. I giudizi in proposito sono soggetti ai più gravi e impensati errori. La persistenza dell'integrità dell'imene non costituisce prova sicura che una donna non abbia praticato il coito. L'imene, per naturale disposizione della donna, per speciali variazioni

Digitized by Google

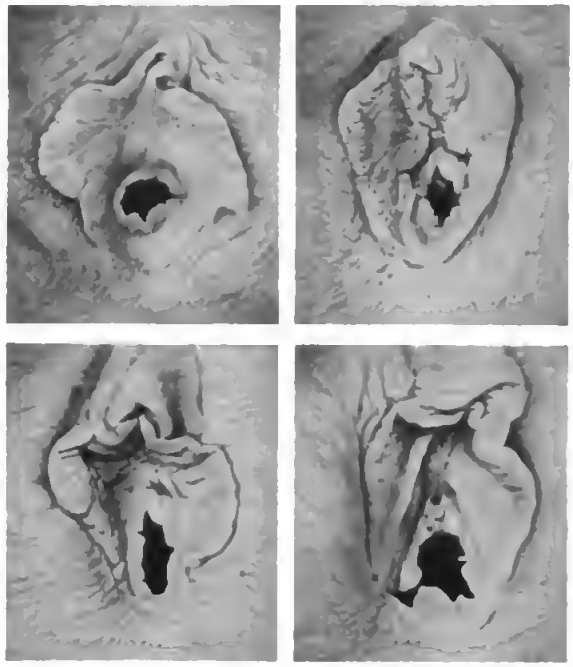


Fig. 1. *In alto, a sinistra*: imene anulare con fenditure congenite profonde; una inferiormente, l'altra superiormente a destra. Gli orli sono lisci e arrotondati. *In alto, a destra*: imene anulare di consistenza carnosa con quattro fenditure profonde e gradatamente assottigliantisi, precisamente come le altre parti del bordo imenale. *In basso, a sinistra*: imene anulare deflorato in bambina dodicenne morta 10 giorni dopo lo stupro. Si scorgono quattro lacerazioni raggiate. *In basso, a destra*: imene semilunare lacerato. (*Da Hoffmann e Ferrari, modificato*).

della sua forma e struttura, può essere facilmente distensibile e può conservarsi integro dopo coiti ripetuti in donne sessualmente mature e anche in donne gravide e dopo aborti e financo in prostitute. Inversamente vi sono imeni carnosi, tendinei, straordinariamente consistenti, per cui si rendono necessari interventi chirurgici dopo i quali soltanto è possibile il coito. Le lacerazioni dell'imene possono prodursi anche per cause indipendenti dal congiungimento carnale (cadute, masturbazioni e vari processi morbosi).

Ben si comprende come la d. assuma la più grande importanza nei suoi riflessi individuali, sociali e legali, specie nelle questioni che riguardano l'annullamento del vincolo matrimoniale per matrimonio rato e non consumato, e anche in tema di reati sessuali, per cui non si raccomanderà mai abbastanza prudenza da parte del medico nel fare diagnosi di avvenuta d., data la molteplicità dei fattori che possono provocare lesioni imenali, e data l'obiettiva impossibilità in molti casi di fare una diagnosi differenziale tra un imene deflorato e un imene con profonde fenditure congenite.

V. anche: COITO, LESIONI DA; MATRIMONIO; SESSUALI REATI; VULVA.

Bibliografia

Cantor P. D., *Trattato di medicina e chirurgia ad uso legale*, V, 1966, Ed. Italiane, Roma.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1966, CAS, Roma.
Hoffmann E., Ferrari C., *Medicina legale*, I, 1923, Soc. Ed. Libr., Milano.

ANGELO BELLUSSI*

DEGLUTIZIONE

F. *déglutition*. - I. *deglutition*. - T. *Schlucken; Schluckakt*. - S. *deglución*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2034). - **Tempi della deglutizione fisiologica** (col. 2034). - **Regolazione neurogena complessiva della deglutizione** (col. 2039). - **Disturbi funzionali della deglutizione** (col. 2040).

Definizione

La deglutizione può definirsi genericamente, secondo Harvey e i fisiologi classici, un complesso di meccanismi straordinariamente fine e perfetto nel suo automatismo, che permette il passaggio del cibo masticato (bolo) dalla bocca allo stomaco. Nel feto umano essa compare già alla fine del III mese (e cioè prima della suzione e della respirazione, che compaiono al IV mese) e fino alla nascita si ripetono atti deglutitori del liquido amniotico (che viene ingerito in quantità di ca. 1/2 l al giorno, uguale cioè a quella del latte consumato dal neonato, che corrisponde a 5 ml/kg/h).

Nell'adulto normale la d. avviene in media 600 volte al giorno (di cui 200 durante il sonno).

Tempi della deglutizione fisiologica

Nella d. fisiologica, Magendie ha distinto 3 tempi successivi: il *boccale*, il *faringeo* e l'*esofageo*, cui Renvier ha aggiunto il tempo *cardiale*.

Il *primo tempo* (*boccale* o *buccofaringeo*, Kronecker) comprende il passaggio del bolo dalla bocca alla faringe ed è l'unico dominabile con la volontà: esso s'inizia in seguito alla stimolazione dei recettori della regione retroboccale, tributari principalmente del nervo glossofaringeo (il quale inibisce, in questo momento, i centri respiratori). Questo è il nervo motore per il primo tempo della d., poichè la sua sezione e la successiva stimolazione del moncone centrale inducono la comparsa a vuoto delle fasi successive della d.; è però anche inibitore della muscolatura esofagea, la quale, quando il nervo è tagliato, si presenta in contrazione permanente (tonica).

I meccanismi principali di questo tempo della d. sono:

a) l'innalzamento della mandibola (dovuto ai muscoli masticatori, innervati dalla branca mandibolare del trigemino);

b) l'innalzamento della lingua, in cui il nervo motore è l'ipoglosso per i muscoli sia intrinseci sia estrinseci (genioglosso, genioioideo, ioglosso). Si svolge con una sequenza che comprende il sollevamento della punta e poi del corpo della lingua verso il palato duro: in tal modo s'instaura un'onda di contrazione progressiva, vermicolare, con cui il bolo è spinto all'indietro, scorrendo nella depressione centrale della lingua.

Successivamente il muscolo miloioideo, innervato dal mandibolare, e gli amigdalo- e stafiloglossi, innervati dal ramo linguale del facciale, innalzano il pavimento della bocca e il dorso della lingua, per cui il bolo entra nell'orofaringe scivolando lungo la base della lingua. Si determina così, se è deglutito un liquido, uno « schizzo ».

Il tempo boccale è correlato con i successivi, ma può avvenire anche separatamente: è volontario, ma richiede per il suo espletamento una serie di informazioni afferenti.

Il *seconda tempo* della d., detto *faringeo*, è indubbiamente più complesso e comprende il superamento da parte del bolo delle strutture della cosiddetta orofaringe, mediante tre meccanismi:

a) l'innalzamento del palato molle e della glottide ad opera del muscolo peristafilino esterno (innervato dal man-

Digitized by Google

dibolare), dei muscoli peristafilino interno e palatostafilino (innervati dal facciale) e del costrittore superiore della faringe (innervato dal glossofaringeo).

Si viene a formare così una sorta di apparecchio sfinterico che assicura la chiusura delle fosse nasali, per cui la paralisi dei muscoli peristafilini, tipica nella difterite, determina l'anomalo reflusso del bolo, e specie dei liquidi, nelle fosse nasali. Pure l'eventuale reflusso verso l'orecchio medio è impedito da tale meccanismo, che chiude lo sbocco nasale della tromba di Eustachio e lascia perciò invariata la pressione endotimpanica. In particolare, il muscolo peristafilino esterno dilata l'orifizio della tromba e il muscolo peristafilino interno ne solleva l'orifizio tubofaringeo e sposta all'indietro la cartilagine tubarica. In tal modo, la d. rappresenta il principale meccanismo di regolazione della pressione nell'orecchio medio; com'è noto, è sufficiente qualche d. a vuoto per eliminare i disturbi conseguenti alle rapide variazioni della pressione atmosferica.

Infine, in condizioni fisiologiche, il reflusso retrogrado verso la cavità orale del bolo è impedito dalla contrazione del muscolo glossopalatino che restringe l'orifizio boccale posteriore;

b) lo spostamento dell'epiglottide e il sollevamento in alto e in avanti della laringe. Più precisamente, i muscoli ariepiglottici (innervati dal laringeo inferiore) spostano l'epiglottide, che si stacca dalla parete posteriore della faringe, presentandosi « come una rupe su una cascata ». L'epiglottide peraltro *non* è indispensabile per la d. (in molti animali è inoltre troppo piccola per occludere il vestibolo laringeo), ma utile per deglutire i solidi (Ramsey e coll.). La röntgencinematografia dimostra che l'epiglottide scende a coprire completamente l'orifizio laringeo e che rimane ferma per tutto il tempo faringeo della d., determinando, in questo momento, la fissazione della laringe, che si presenta inclinata sul suo asse « come per una genuflessione ». Sempre la visualizzazione röntgencinematografica dimostra che la laringe si sposta in avanti e in alto (per contrazione dei muscoli faringostafilino e stafilofaringeo) venendo a gravare sulla base della lingua e collassando l'orifizio laringeo superiore;

c) la contrazione dei muscoli faringei, con elevazione della faringe (ad opera del muscolo costrittore superiore) e apertura del cosiddetto sfintere faringoesofageo.

I muscoli costrittori della faringe media e inferiore sono composti nell'uomo da muscolatura liscia, cioè involontaria, e presentano una caratteristica peristalsi, cioè una sequenza di contrazioni e rilasciamenti, a lenta diffusione. Tale onda peristaltica primaria s'inizia appunto nella faringe e procede con velocità di 2-3 cm/sec, non è limitata dalla gravità (poiché avviene anche se l'individuo è messo con la testa all'ingiù) e determina una differenza di pressione tra faringe e zone sottostanti, variabile a seconda, ad es., delle caratteristiche del bolo, cioè proporzionale, fino ad un certo limite, alla sua entità. Essa dura ca. 0,5 sec e sviluppa una pressione pari a 100 mmHg, mentre nella faringe a riposo la pressione è pari a quella atmosferica. La parte inferiore del costrittore inferiore della faringe si chiama muscolo cricofaringeo: le sue fibre longitudinali circondano le fibre circolari (tra esse si estende una sottile rete elastico-collagena) formando nell'uomo, sulla parete posteriore dell'organo, un cercine largo 10-12 mm, chiamato *bocca dell'esofago* (Killian) o *pinza cricofaringea*, poiché stringe l'esofago « come una pinza » (C. Jakson). Il muscolo cricofaringeo forma, dal punto di vista funzionale, uno sfintere (detto esofageo superiore), lungo 2-3 cm, resistente a pressioni di 100 ml H_2O, in corrispondenza del quale si presenta la prima zona di alta pressione nel canale digestivo (i cui valori sono di ca. 15-23 mmHg maggiori rispetto alla pressione atmosferica), ben visualizzabile radiologicamente in corrispondenza della V vertebra cervicale, come un'incisura, larga 1 cm ca. (Code e coll.).

Tale sfintere, chiuso in posizione di riposo, si riapre per stimolazione riflessa allorché il bolo arriva sulla fascia anteriore dell'epiglottide, e *non* per dilatazione passiva dovuta al passaggio del bolo stesso (Turano e Salomoni), una frazione di secondo prima che l'onda di peristalsi lo raggiunga, oppure, più precisamente, allorché essa raggiunge il diverticolo di Zenker (triangolo formato dalla base del muscolo cricofaringeo e dalle labbra del muscolo costrittore inferiore della faringe) ove esiste una zona di bassa pressione.

L'indagine associata manometrico-röntgencinematografica dimostra che, quando si isola la cavità nasale e il bario comincia a gocciolare dalla bocca nell'orofaringe, insorge nel canale velofaringeo una modesta onda positiva contemporanea all'elevazione della faringe, della laringe e dell'osso ioide. A questa ne segue un'altra, sempre positiva, detta *onda linguale*, corrispondente all'iniezione sotto pressione del bolo nell'intera faringe (e la cosiddetta *stripping wave* di Ramsey, « onda di spremitura » del bolo verso l'ipofaringe). Indi subentrano *onde peristaltiche* positive, che coincidono con il totale riempimento della faringe da parte del bario.

Portret e Bucy hanno anche visto che il bolo non rimane sulla linea mediana, ma si dirige verso le pliche glossoepiglottiche e le docce laringofaringee e vi resta per breve tempo, di modo che queste formazioni rimangono libere solo dopo 2-3 movimenti deglutitori.

Il *terzo tempo* (*esofageo*) della d. accompagna il bolo con un complesso di sollecitazioni meccaniche fino alla giunzione gastroesofagea.

Pare che il bolo, prima di entrare nell'esofago, « esiti » un istante, come se esistesse una vera bocca esofagea (Killian).

La progressione del bolo nell'esofago avviene per la sua funzione motoria, attiva e passiva. L'esofago cioè presenta movimenti intrinseci e trasmessi (dall'apparato cardiovascolare e da quello respiratorio).

I *movimenti intrinseci* dell'esofago sono descritti qui di seguito.

a) *Peristalsi primaria*, con i caratteri generali di una motilità coordinata, cioè caratterizzata dal regolare succedersi di una onda di rilasciamento e di un'onda di contrazione, ambedue dirette nello stesso senso e obbedienti alla cosiddetta *legge della conduzione in avanti*, non condizionata dalla gravità, la cui spiegazione è ancora oscura, ma che viene dimostrata facilmente, quando, invertendo un segmento di esofago, si determina un blocco alla progressione del bolo, in corrispondenza dello stoma prossimale. Essa è tipica degli organi cavi, dotati di pareti muscolari lisce (involontarie). Le caratteristiche principali che differenziano la peristalsi primaria dagli altri movimenti dell'esofago sono: di essere *deglutitoria*, cioè avviata dalla stimolazione « riflessa » dovuta al passaggio del bolo nel retrobocca e allo smistamento delle relative sollecitazioni attraverso rami dei nervi glossofaringeo e vago, afferenti al centro della d.; ivi insorgono impulsi che, per via efferente vagale, determinano una regolare contrazione dei successivi segmenti faringoesofagei: perciò è stata definita *centrale* (Melzer); infine essa è *fasica*, poichè ogni d. avvia un solo evento peristaltico.

b) *Peristalsi secondaria*, che si differenzia dalla primaria poiché è *extradeglutitoria* (cioè non fa necessariamente seguito all'atto deglutitorio), è *periferica* (cioè scatenata da stimoli locali), è presente già nel tratto sopraortico dell'esofago (Turano e Salomoni), ma soprattutto evidente nel tratto toracico, anche se con valori pressori di meno della metà in paragone alla primaria.

È ridotta già dalla vagotomia omolaterale, è meno sensibile agli anestetici centrali ed è abolita dopo vagotomia bilaterale

Digitized by Google

nei mammiferi solo transitoriamente, poiché, dopo qualche settimana, si osserva una ripresa della peristalsi, sebbene grossolana e, specie nei 2/3 inferiori dell'esofago, pilotata dall'innervazione intrinseca dovuta al plesso mienterico colinergico della parete esofagea.

c) *Motilità segmentale* (detta anche *peristalsi terziaria*), la quale presenta contrazioni (equivalenti a onde) che si differenziano dalle precedenti perché *localizzate* e non pilotanti l'apertura dello sfintere esofageo inferiore: non sembrano cioè determinanti per la progressione del bolo.

Sono descritte come contrazioni rapide, poco efficienti (con valori pressori non superiori ai 10 cm³ H_2O, cioè metà dei valori della peristalsi secondaria), con frequenza abbastanza costante (ogni 5 sec), presenti soprattutto nel terzo inferiore dell'esofago e specie dopo la media età compaiono al sopraggiungere delle onde peristaltiche propriamente dette.

Movimenti trasmessi, dovuti in particolare all'attività del cuore, sono registrabili, con particolari accorgimenti tecnici, dall'esofago.

Alla sua estremità distale l'esofago presenta un complesso di formazioni che complessivamente possono indicarsi come *giunzione gastroesofageo* (tale regione è lunga nell'uomo ca. 6-7 cm, Davenport) e che funzionalmente determinano il cosiddetto *tempo frenico* della d.

I dati dell'indagine anatomica, funzionale, manometrica e röntgencinematografica, seppure complessi e talora difficilmente interpretabili, hanno dimostrato l'importanza delle seguenti strutture del terzo inferiore dell'esofago, ove la sua parete muscolare è formata da uno strato interno (grossolano, circolare, con molti fasci ad elica e obliqui) e uno strato esterno (pure grossolano, longitudinale, con fasci di fibre a decorso irregolare, Davenport):

a) *ampolla epifrenico* (lunga nell'uomo ca. 2 cm, Davenport), che si presenta come una dilatazione funzionale, puramente fisiologica (Turano e Salomoni), transitoria, più evidente in inspirazione forzata (nonostante lo stiramento del diaframma, Bockus) e negli anziani.

In questa zona, la pressione endocavitaria è inferiore a quella atmosferica e a quella gastrica;

b) *membrono elastico frenoesofageo*, fino all'orlo dello *hiotus* diaframmatico, previene l'eccessivo accorciamento dell'esofago inferiore, per contrazione delle sue fibre longitudinali, e rappresenta un fattore di resistenza rispetto alla dislocazione, quando aumenta la pressione intraddominale;

c) la regione sottostante, intra- e sottodiaframmatica, compresa tra epicardias e cardias (lunga 3 cm), forma l'antro cardiale o *vestibolo* (reale, oltre che *radiologico*, Code) e costituisce uno sfintere funzionale, tonico, non identificabile con singole strutture anatomiche (Johnstone).

Rappresenta una zona di alta pressione, dovuta all'elevato tono delle fibre circolari, superiore a quella intraluminale sia dell'esofago (ove, per superarla, si deve esercitare una pressione di 7 ml H_2O) sia dello stomaco (ove la pressione sostenuta dalle escursioni respiratorie deve essere maggiore di 5-10 mmHg).

Si forma cioè tra esofago addominale e stomaco una vera e propria barriera che impedisce il reflusso di contenuto gastrico. Infatti, nello stomaco, esiste una pressione di 5-7 mmHg superiore a quella atmosferica, per un contenuto da 200-600 fino a 1600 ml, che può raggiungere 25 mm, durante l'inspirazione, e 80 mm se questa è praticata a glottide chiusa (Schlegel e Code).

Lo sfintere funzionale si apre in via riflessa per stimoli locali dovuti alla peristalsi, e non per dilatazione locale (Turano e Salomoni), com'è dimostrato dall'osservazione che la sezione delle fibre del nervo frenico non determina reflusso, pur risolvendo il tono del diaframma;

d) lo sfintere funzionale gastroesofageo comprende pure il *muscolo costrittore del cardias*, che si dispone sulla sommità della piccola curvatura, mentre, sul lato sinistro dell'orifizio cardiale, la grande tuberosità forma l'angolo acuto di His e, all'interno, una plica mucosa, con apparente funzione valvolare (quando aumenta la pressione endogastrica occlude l'orifizio cardiale, valvola di Gubaroff).

Lo sfintere gastroesofageo si rilascia nell'uomo 1-3 sec dopo la contrazione della sommità dell'esofago e presenta variazioni di tenuta, a seconda dell'età.

I valori manometrici (fig. 1) e röntgencinematografici dimostrano la sequenza degli automatismi motori dell'esofago: l'onda peristaltica riempie meno rapidamente l'esofago cervicale e prosegue lungo il tratto medio dell'esofago: s'instaurano così valori pressori stabili (fase di *plateau*).

In questo momento comincia il rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, com'è indicato dalla riduzione della sua elevata pressione di riposo, sebbene la punta della colonna di bario non abbia ancora raggiunto tale regione.

Il flusso della colonna visualizza, distendendola, l'ampolla epifrenica. Segue immediatamente il completo rilasciamento dello sfintere, che si risolve in un ulteriore scorrimento del bario attraverso la regione del vestibolo (antrocardiale, anatomico e radiologico, Code) che può essere leggermente ritardato da una breve inspirazione. Lo scorrimento continua attraverso l'intera giuntura, fino al momento in cui l'onda peristaltica riempie il lume dell'ampolla epifrenica e le sue dimensioni tendono a ridursi progressivamente: l'ampolla si presenta cioè ripiena di bario quando la pressione endocanalicolare tende a ritornare su valori elevati, analoghi a quelli di riposo. La coda dell'iniezione di bario diviene allora appiat-

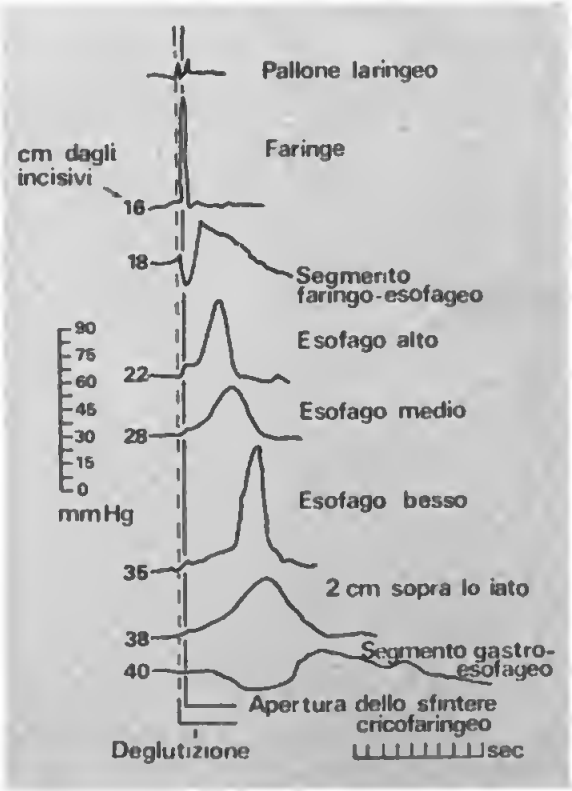


Fig. 1. Tracciati manometrici registrati in vari punti della faringe e dell'esofago durante la d. (*Da Pommerinke, ridisegnata*).

Digitized by Google

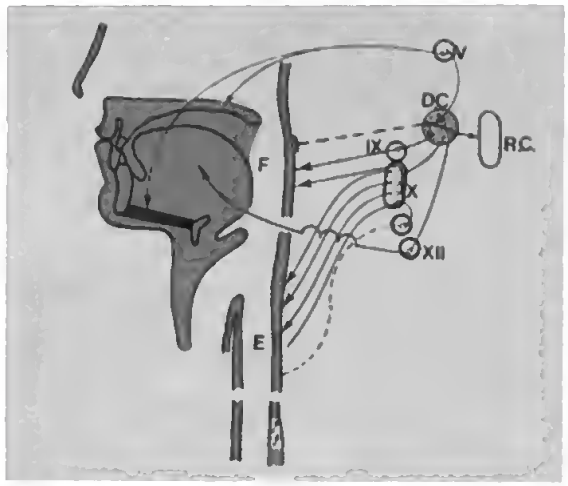


Fig. 2. Diagramma della regolazione neurogena della d. F) Faringe; E) Esofago; D.C) Centro della d.; R.C.) Centri respiratori. Con numeri romani sono indicati i nuclei dei nervi cranici. (*Da Botha, ridisegnata*).

tita o cupoliforme, poiché si osserva, in questa regione, un'onda peristaltica bassa e di più lunga durata rispetto a quella registrabile in corrispondenza della sommità dell'esofago.

Lo svuotamento dell'esofago avviene nell'uomo in 12 sec, mentre stimoli dolorosi lo possono ritardare fino a 25-102 sec.

V. anche ESOFAGO.

Regolazione neurogena complessiva della deglutizione

Gli automatismi dei tempi buccofaringei della d. sono sostenuti da afferenze dei nervi del trigemino, glossofaringeo e vago, che probabilmente originano da terminazioni libere, in prossimità della superficie della mucosa, e sono distribuite nella faringe, nella laringe e sull'epiglottide. Gli stimoli che presentino un'adeguata codificazione temporo-spaziale raggiungono, attraverso la via del fascicolo e del nucleo solitario, i motoneuroni del trigemino, del facciale, dell'ipoglosso, collegandosi con la formazione reticolare (fig. 2). Nell'ambito di questa formazione è compreso, nei mammiferi, al di sopra dei centri respiratori (Markwald), il centro specifico della d.: esso è situato più precisamente a ca. 1,5 mm dalla linea mediana, 1-3 mm dorsalmente all'oliva inferiore, tra il polo rostrale dell'oliva stessa e l'estremità caudale del nucleo del facciale. Sarebbe distinto in tre parti per la motilità segmentaria della faringe, dell'esofago e del cardias: per la sua funzionalità sono indispensabili gli stimoli riflessogeni del retrobocca (infatti la d. manca, se si cocainizzano o si asportano le relative zone riflessogene).

Il centro della d. è in realtà formato da due emicentri, ampiamente connessi con fibre crociate, che assicurano una simmetria funzionale per i vari tempi e automatismi della d.

Più precisamente, ogni emicentro controlla lo stato eccitatorio delle strutture dello stesso lato, fuorché per il costrittore inferiore della faringe, il cui pilotaggio dipende esclusivamente dall'emicentro opposto.

I motoneuroni del centro della d., attraverso efferenze prevalentemente vagali (ma pure del glossofaringeo e dell'accessorio), promuovono i movimenti di tutti i muscoli relativi: in particolare, nell'uomo, i motoneuroni per l'esofago sono distribuiti nel nucleo dorsale motorio del vago, e quelli per lo sfintere esofageo superiore sono situati, almeno in prevalenza, nel nucleo ambiguo (Ingelfinger).

Per gli automatismi della d. non sembrano rivestire significato altre strutture del nevrasse (ad es. il cervelletto).

In sintesi, il vago è il nervo motore dell'esofago, con effetti inibitori sugli sfinteri funzionali.

Disturbi funzionali della deglutizione

Alcuni disturbi funzionali, nell'ambito della regolazione della d., rivestono particolare significato in campo clinico. I principali sono:

a) la *disfagia* (difficoltà alla d. oppure al transito degli alimenti lungo il canale faringoesofageo), che può essere orofaringea (ad es., da tiroidite), esofagea distale (negli ultimi centimetri: ad es., carcinoma, ulcera, ernia iatale dell'esofago, etc.), oppure extraesofagea (per compressione da parte degli organi vicini). Anche i diverticoli della parete esofagea possono determinare disfagia, ma solo se superano 5 cm di estensione;

b) condizioni che esaltano una possibilità fisiologica latente dell'esofago cioè la cosiddetta *antiperistalsi*, cui sono da riportare i reflussi di bolo, l'alito pesante, la lingua fetida, etc.

L'antiperistalsi è specialmente evidente nell'eruttazione gassosa (legata all'aerofagia) che può comparire durante la digestione gastrica (ca. 20-30 min dopo l'arrivo del bolo nello stomaco, quando la pressione vi supera 25 cm^3 H_2O).

È interessante ricordare che l'aerofagia contribuisce per ca. il 70% al cosiddetto meteorismo intestinale (sostenuto in quote minori dai gas provenienti dal sangue e dalla flora batterica).

Anche nel *vomito* concorre l'antiperistalsi allorché, ad es., saliva e aria dilatano eccessivamente l'ampolla epifrenica, oppure quando si determinano stimoli abnormi su alcune regioni reflessogene specifiche, quali, in senso decrescente, le fauci, il faringe, i visceri addominali, il il labirinto, il duodeno, lo stomaco;

c) condizioni di spasmo irritativo, a livello della lingua (*glossaspasmo*, che può essere tonico, ed è dovuto ad una caduta dell'arco palatino, come può osservarsi, ad es., nell'isterismo e, più raramente, nella neurastenia, nella rabbia, nella tabe, nel tetano, etc.; oppure presentarsi clonico, intermittente, e non impedire totalmente la d.); a livello dell'esofago (quando la peristalsi è sostituita da una contrazione *a massa*, prolungata e ripetitiva: se è molto doloroso si definisce *crampo* ed è dovuto, per lo più, a cause meccaniche, come lesioni di un segmento dell'esofago per cicatrici, corpi estranei, etc.; oppure riflesse, per iperestesia, ad es. nel corso di avvelenamenti da cloralio, cloroformio, morfina; oppure centrali, per irritazione bulbare, ad es. da emorragia o nel corso di stati comatosi per uremia e diabete; allo spasmo esofageo, secondo alcuni, sarebbe da riportare anche la pirosi, che si osserva quando i recettori locali vengono stimolati da un ambiente acido [pH 4]); a livello dello sfintere cardiale (in tal caso detto anche *cardiospasmo* oppure *acalasia*; probabilmente dovuto, se congenito, a mancanza o se no a degenerazione del plesso mienterico e forse al pizzicamento della giuntura inferiore da parte del pilastro muscolare destro del diaframma; a seconda della specie animale, prevale nella sua origine la soppressione del vago — come nella scimmia, ove quest'ultimo si dimostra perciò nervo inibitorio — oppure una presunta ipersimpaticotonia, per cui il tono dello sfintere non si risolve

Digitized by Google

nel rilasciamento, in seguito alla stimolazione. È sintomatico di ipovitaminosi B_1);

d) fenomeni di dilatazione dei 2/3 superiori dell'esofago, che inducono senso di peso e dolore retrosternale.

Bibliografia

Best C. H., Taylor N. B., *Le basi fisiologiche della pratica medica*, 1955, Vallardi, Milano, p. 599.
Bockus H. L., *Gastroenterology*, I, 1964, Saunders, Philadelphia, pp. 54; 113.
Code C. F., Schlegel J. F., *Motor Activation of the Esophagus and Its Sphincters*, in *Handbook of Physiology*, sect. 6, *Alimentary Canal*, IV, *Motility*, 1968, American Physiological Society, Washington, p. 1821.
Cohen B. R., Wolf B. S., *Cineradiographic and Intraluminal Pressure Correlations in the Pharynx and Esophagus*, in *Handbook of Physiology*, sect. 6, *Alimentary Canal*, IV, *Motility*, 1968, American Physiological Society, Washington, p. 1841.
Davenport H. W., *Physiology of the Digestive Tract*, 1966, 2 ed., Year Book, Chicago.
Doty R. W., *Neural Organization of Deglutition*, in *Handbook of Physiology*, sect. 6, *Alimentary Canal*, IV, *Motility*, 1968, American Physiological Society, Washington, p. 1961.
Houssay B. A., *Fisiologia umana*, 1965, Pensiero Scientifico, Roma, p. 361.
Mountcastle V. B., *Medical Physiology*, 1968, 20 ed., Mosby, St. Louis, p. 389.
Ruch T. C., Fulton J. F., *Fisiologia e biofisica medica*, II, 1962, Universo, Roma, p. 977.
Starling E. H., *Principi di fisiologia umana*, 1959, 12 ed., Piccin, Padova, p. 956.
Turano L., Curatolo A., Salomoni E., *Rendic. Accad. Naz. Lincei*, 1958, ser. VII, vol. 24, fasc. V.
Turano L., Curatolo A., Salomoni E., *Rendic. Accad. Naz. Lincei*, 1958, ser. VIII, vol. 25, fasc. 3-4.
Turano L., Salomoni E., *Fisioradiologia dell'esofago normale e patologica*, 1959, Universo, Roma.

LUDOVICO ARRIGO

DEL CASTILLO, SINDROME DI

La sindrome che oggi va sotto questa denominazione fu accuratamente studiata e descritta da Del Castillo, Trabucco e De la Balze nel 1947, sulla falsariga di una segnalazione già fatta da Engle nel 1942.

Secondo la descrizione originale degli AA. citati, la sindrome è clinicamente caratterizzata da sterilità per azoospermia, senza contemporanei segni di ipoattività androgenica dei testicoli; anatomopatologicamente è contrassegnata da aplasia dell'epitelio germinale dei testicoli, con integrità delle cellule di Leydig e delle cellule di Sertoli. Il laboratorio permette di aggiungere altri due caratteri distintivi, e cioè: *a*) l'abituale normalità della gonadotropinuria; *b*) l'abituale assenza di aberrazioni cromosomiche, donde l'assenza di corpi di Barr nelle cellule della mucosa orale (soggetti « cromatina-negativi », come i maschi normali) e la normalità della costituzione gonosomica (XY). Le citate caratteristiche anatomopatologiche e di laboratorio valgono a distinguere questa da altre disgenesie gonadiche di più frequente riscontro nella pratica clinica, e in primo luogo dalla sindrome di Klinefelter (v. KLINEFELTER, SINDROME DI).

Questa malattia, che nella sua forma classica e più tipica è congenita, sembra essere meno rara tra i figli di persone anziane. Etiopatogeneticamente, sarebbe dovuta ad una mancata migrazione dei gonociti primari verso la cresta germinale (donde l'*aplasia* dell'epitelio germinale dei testicoli). È però da dire che, nella pratica clinica, qualche volta riesce difficile distinguere questa forma congenita da forme anatomocliniche analoghe ma ad etiologia sicuramente acquisita dopo la nascita; forme queste ultime che Tonutti chiama « da spopolamento » seminale secondario a cause esogene.

Data l'« aplasia » dell'epitelio germinale, la sterilità che caratterizza la malattia non è passibile di terapia.

Bibliografia

Del Castillo E. B., Trabucco A., De la Balze F. A., *J. Clin. Endocr.*, 1947, 7, 493.
Tronchetti F., Marescotti V., *Gli ipoganadismi maschili*, Relaz. 69° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Roma 1968, Pozzi, Roma.

VITO PATRONO

DELINQUENZA: v. CRIMINOLOGIA; PSICOPATOLOGIA FORENSE.

DELIQUIO: v. LIPOTIMIA; v. anche SINCOPE.

DELIRI

F. *délires*. - I. *delusions*; *deliria* - T. *Wähne*. - S. *delirios*.

SOMMARIO

Premessa (col. 2042). - **Concetto. Generalità** (col. 2042). - **Vedute globalistiche** (col. 2051). - **Clinica** (col. 2055): *Reazioni psicogene*. - *Reazioni di personalità*. - *Delirio nelle psicosi a base somatica*. - *Ciclatimia*. - *Schizofrenia*. - **Terapia** (col. 2069).

Premessa

Il problema del delirio, che non riguarda la medicina in senso stretto ma è un problema prettamente psicopatologico, concerne una gran parte della psichiatria. In questa sede dobbiamo limitarci ad un'esposizione molto sintetica, sottolineando del d. taluni aspetti essenziali e di rilievo pratico.

La dottrina moderna del d., che cerca di coglierlo come esperienza vissuta (*Erlebnis*), comincia con la « Psicopatologia generale » di Jaspers (1913). Precursori erano stati Hagen (1870) e Neisser (1891). Quest'ultimo vide nel d. un « morboso riferimento a sé stesso » degli avvenimenti esterni e sostituì questo concetto dell'autoriferimento (*Eigenbeziehung*) a quello di « d. di sentirsi osservato » (Meynert), perchè esso consentiva meglio di cogliere il decorso dell'esperienza vissuta, piuttosto che il suo prodotto. Si effettuava così il salto dall'ambito dell'oggettivo a quello dell'esperito, avvicinandosi a quella posizione che, da Jaspers in poi, si chiama « fenomenologica ». Però questa designazione può dar luogo a malintesi; infatti nel concetto di « fenomeno » il punto basale non è nel soggetto, non è in colui che esperisce; inoltre c'è una fenomenologia filosofica, che ha ben pochi punti di contatto con quella psicologica, creata da Jaspers e dai suoi seguaci.

Concetto. Generalità

La dinamica e la genesi del d. possono essere studiate solo se se n'è prima definito e approfondito il concetto e se n'è compiuta una *descrizione analitica* (Schneider).

Di fronte all'originaria distinzione terminologica di « idee deliranti vere » e di « idee simildeliranti » (o deliroidi), di Jaspers, noi impieghiamo oggi il termine *wahnhaft* come aggettivo valido del sostantivo *Wahn* « d. » (quindi *delirante*), mentre chiamiamo *wahnähnlich* (cioè *simildeliranti* o *deliroide*) quello che Jaspers indicava come *wahnhaft*.

La distinzione tra esperienza delirante ed esperienza simildelirante, tra d. vero (primario) e d. secondario, è basata sul principio della comprensione genetica (Jaspers). Si parla di *d. primario*, nettamente distinto dal d. secondario, allorchè, dal punto di vista della pura psicologia della coscienza (cioè limitandosi ad *un* metodo del conoscere psicologico, e precisamente al metodo del comprendere genetico o interiore, senza far ricorso all'inconscio), mancano una sufficiente motivazione e una

Digitized by Google

deducibilità psicologica: il d. primario è immotivato e inderivabile.

L'esperienza psicotica che sempre precede il d. primario (come ad es., la *Wahnstimmung*, cioè la disposizione d'animo al delirare) costituisce abitualmente solo un altro aspetto del globale esperire delirante, è cioè solo una sorgente, non certo *il* motivo dei fenomeni deliranti, chiaramente coglibili e di netto significato diagnostico.

I fenomeni definibili come primari possono dunque essere secondari per quanto concerne il « disturbo di base », la « struttura » (Krüger), il « piano diafenomenico » (Wieck, 1957), e il « campo di preparazione del d. » (Huber, 1964 b). Tuttavia questi sono altrettanti tentativi di ricondurre *in tato* il d. ad *un* certo qual *disturbo fondamentale* nell'ambito dell'affettività, del pensiero formale o della coscienza; sono tentativi di derivare da *un solo* disturbo, posto come primario, tutti gli altri come secondari, e così di spiegare la psicosi schizofrenica da un solo punto di vista. Si è sempre trattato di costruzioni teoriche.

Parleremo di *d. secondaria* allorquando esso proceda comprensibilmente da altre esperienze vissute, normali o psicotiche, da stati affettivi, da disturbi dell'umore, da alterazioni sensopercettive.

Il d. secondario (fenomeni simildeliranti) e quello primario possono verificarsi sia nelle psicosi endogene che in quelle fondabili su base somatica. « Primario » e « secondario » sono termini che si riferiscono allo stato di fatto psicopatologico; tuttavia quello che, psicologicamente, è da considerare come *primario* (ad es. una vera percezione delirante in una psicosi encefalitica o tossica) è invece somatologicamente *secondario*.

Non esiste una *definiziane* del d. che possa abbracciarne tutte le forme. In via generale, le esperienze deliranti non indicano un disturbo della capacità del giudizio; gli errori del pensiero e i giudizi erronei, come pure l'incorreggibilità e gli aspetti particolari dell'intelligenza, non appartengono all'essenza del d.; questo, secondo noi, è coglibile come uno speciale (patologico) modo del *credere*, piuttosto che come un'immediata evidenza verificatasi con il carattere di una sensazione (Mayer-Gross, Hedenberg, Huber, 1955).

Attualmente l'essenza del d. non si cerca più in un disturbo primario del conoscere razionale, che si esercita su di una realtà obiettiva verificabile (cioè un disturbo delle funzioni cognitive), né, ancor meno, la si cerca in un irrazionale conoscere per fede, ma piuttosto in una perdita della fiducia e della fede interumane, in un « errore dell'incontro interumano » (von Baeyer, 1955; Matussek, 1963); ciò corrisponde a quella che nelle vecchie teorie viene designata come posizione di traverso dell'Io di fronte all'ambiente, come isolamento o « storpiamento del noi » (Gruhle, Kahn, H. Schulte).

Sono, queste, designazioni che prospettano il d. come errore o credenza patologica, che non ha bisogno di alcuna prova per il soggetto: irrefragabile, incrollabile ed evidente credere che poggia su di un errato giudizio della realtà. Si tratta di designazioni che, secondo Matussek, non considerano la realtà effettuale e personale e trascurano il fatto che la verità di qualità personali e spirituali, come il provar fiducia, la fede, l'amore, non è nè riconoscibile nè dimostrabile (Matussek, 1963; Huber, 1964 b).

Certo, però, il fenomeno del d. non può senz'altro essere adeguatamente colto (con l'aiuto di fenomeni psicologici normali quali la fede e l'amore) come perdita della capacità di amare e di aver fiducia.

L'assoluta *certezza* e l'incorreggibilità del d., la completa inaccessibilità alle obiezioni critiche sono una caratteristica del d. schizofrenico; tuttavia non sussistono in ogni caso e in ogni stadio della malattia. Negli stadi iniziali, che spesso durano anni, ma anche nelle successive crisi psicotiche produttive, il d. può oscillare frequentemente e con una certa rapidità fra critica, certezza relativa e sicurezza assoluta (cfr. Huber, 1955, 1961 a).

La possibilità del dubbio è data a molti schizofrenici anche in stadi tardivi, e anche se, nell'evidenza ed emergenza delle esperienze deliranti del momento, la critica scompare.

Circa il problema del *significato di realtà* del d., bisogna distinguere fra: *a*) la certezza immediata di realtà; *b*) il giudizio di realtà (secondario), originantesi dall'elaborazione concettuale dell'esperienza delirante immediata; tale giudizio, malgrado la certezza delirante, che è certezza primaria della realtà, può mancare, mentre invece il d. viene riconosciuto come un'illusione non unificabile con l'insieme delle esperienze finora vissute; e infine *c*) l'azione esercitata sul comportamento pratico, la quale spesso manca, anche se non sempre.

Il d. e altre esperienze psicotiche esercitano spesso effetti sul comportamento, anche se solo raramente con gravi conseguenze pratiche. Il delirante di persecuzione diviene, per il suo d., attivamente pericoloso nel suo agire o, quanto meno, ricerca protezione e aiuto; il delirante ipocondriaco si dedica tutto ai trattamenti medici; il paziente che si ritiene offeso nel suo onore o disturbato sessualmente si lagna e sporge denunce. D'altronde, in altri casi vi sono marcate discrepanze e, malgrado la certezza e completezza delirante subiettiva, il d. non filtra nell'agire e nel comportamento (cfr. Huber, 1964 b).

Non esiste malattia schizofrenica nella quale non insorga, per lo meno in modo passeggero, anche il d. (Huber, 1961 a; Janzarik, 1959). Così la maggior parte degli schizofrenici cronici ricoverati (74%) passano all'inizio per uno stadio paranoide-allucinatorio, che dura almeno alcune settimane.

Le esperienze iniziali degli schizofrenici sono piuttosto uniformi e anche nelle forme più sfavorevoli il d. trapassa abitualmente in marcate sindromi difettuali. Negli schizofrenici ricoverati le « intuizioni » deliranti (73%) sembrano essere più frequenti dei semplici autoriferimenti (32%) o delle vere percezioni deliranti primarie (22%).

Nella casistica della Clinica di Bonn si sono avute intuizioni deliranti nel 72%, reazioni paranoidi a sottostruttura endogena nel 74% e inequivocabili percezioni deliranti nel 27%. Tuttavia questi dati sono valutabili solo in modo molto relativo, per la mancanza di criteri tipologico-differenziali sicuri e di valore generale.

Si possono osservare tutti i passaggi, dalle *formazioni deliranti acute* degli schizofrenici (che si confondono senza residui con le psicosi acute) al *d. schizofrenico cronico*. La persistenza e la cronicizzazione del d. si verificano anche indipendentemente da una modificazione difettuale della personalità, cioè indipendentemente da un « difetto puro », nel senso dell'insufficienza dinamica (Huber, 1961 a; Janzarik, 1959); parliamo allora di una « psicosi cronica pura » o di una « alterazione della struttura, con psicosi » (Gross, Huber e Schuttler). Nelle forme deliranti paranoiche croniche c'è una persistenza del d. (indipendente da perdite dinamiche di potenziale) tramite una struttura predisponente della personalità, una « alterazione dell'ordinamento » e un « irrigidimento dei tratti di valore » (deformazione della struttura) corrispondentemente a delle proprietà già date; ciò si verifica forse anche attraverso una coartazione dei contenuti deliranti, sul piano dell'esperienza quotidiana, e attraverso una « fissazione » neurotica e una resistenza interna contro il « compito » del d. (Janzarik, 1959; Conrad, 1958; Huber, 1964 b).

D'altro canto, nella tipica psicosi schizofrenica difettuale la riduzione del potenziale dinamico costituisce una condizione essenziale per la durevole persistenza del d. Invero, anche nella correzione completa del d., la psicosi può lasciare un difetto (puro), per lo più poco fastidioso, di tipo astenico.

Digitized by Google

Per il problema del d. cronico sono significative le osservazioni relative a psicosi esogene (ad es. dopo mescalina) con acritica persistenza di esperienze deliranti dopo il completo declinare della psicosi (Morselli, Martin-Santos, 1953; Huber, 1964 b).

Tutti i fenomeni schizofrenici deliranti o, comunque, psicotici produttivi sono fondamentalmente reversibili. Negli schizofrenici cronici, anche dopo decenni, il d. e le allucinazioni possono regredire e anche sparire completamente per un tempo più o meno lungo (Huber, 1961 a). Anche nelle psicosi difettuali il d. può venire respinto sempre più nello sfondo (Janzarik, 1959). Molto più spesso di quanto non si ammettesse in passato, riemerge la personalità immodificata nella sostanza del suo carattere, anche se abitualmente ridotta nel proprio potenziale energetico.

Senza dubbio, in molti stati deliranti cronici e acuti si verifica uno spostamento, reversibile o irreversibile, del sistema delirante; tuttavia in numerosi decorsi resta intatto un nucleo centrale della personalità e della coscienza autonoma personale (Huber, 1964 b).

Si parla di *percezione delirante* quando una percezione reale riceve, senza un motivo razionalmente o emotivamente comprensibile, un significato abnorme, di regola diretto all'Io. Il significato ha quindi il carattere dell'autoriferimento ed è, per lo più, di tipo molto particolare: si tratta quasi sempre di qualche cosa di importante, persuasivo, in un certo modo personale, spesso come un cenno o un messaggio da un altro mondo.

Un paziente schizofrenico racconta: « Ritto sulle zampe posteriori un cane stava aspettandomi sulla scala di un convento di monache. Appena gli fui vicino mi fissò seriamente e sollevò una delle zampe anteriori. Per caso era davanti a me un altro uomo che percorreva la stessa strada. Lo raggiunsi in fretta per domandargli se anche a lui il cane avesse fatto lo stesso cenno. Un sorpreso *no* mi dette la certezza di aver avuto una vera rivelazione ». Si tratta evidentemente di una percezione reale: il cane stava effettivamente sulle scale e, mentre alzava una zampa, aveva fissato effettivamente l'uomo. L'atto percettivo, con le sue qualità sensoriali, risulta per sé stesso invariato. Quello che c'è di anormale è il significato straordinario che viene attribuito ad un'esperienza così banale, senza che la percezione subisca alterazioni. Questa interpretazione del malato non può riportarsi a nessuna causa comprensibile, né di carattere razionale né di carattere emotivo. Il significato abnorme attribuito alla percezione poggia sul soggetto stesso; questi mette l'avvenimento in relazione con *sé stesso*, fa l'esperienza di un riferimento personale. È chiaro che una percezione insignificante viene interpretata senza alcun evidente motivo comprensibile, come un riferimento personale. Qui si tratta di una percezione ottica; ma anche una parola, una frase, un odore e ogni altra percezione di diverso genere possono ricevere un tale abnorme significato.

All'analisi logica la percezione delirante risulta composta di due momenti: il primo va dal soggetto che percepisce all'oggetto percepito (incluso il significato attribuito comunemente a quest'ultimo); il secondo va dall'oggetto percepito (col suo normale significato) all'interpretazione abnorme. Nell'esempio dato: un soggetto percepisce un cane che solleva la zampa, un fatto, dunque, percepibile da tutti e univocamente interpretato. Ma a ciò *si aggiunge*, però, il fatto che questo movimento del cane costituisce per lui, e *soltanto per lui*, una vera e propria rivelazione. Il momento che va dall'oggetto normalmente percepito e normalmente interpretato, fino al significato abnorme, è il secondo momento, è il significato delirante, è il senso delirante. Questo secondo momento, che non è comprensibile né da un punto di vista razionale né da un punto di vista emotivo, costituisce il momento decisivo per la percezione delirante. Questa ha dunque una struttura ben coglibile, che la differenzia dalla percezione normale in modo ben netto e specifico. Questa specificità è data appunto dall'essere essa costituita da due momenti. Decisiva importanza ha qui il fatto che questo secondo momento resta incomprensibile e non deducibile. Ed è soltanto ciò a distinguere la percezione delirante anche dai significati simbolici della vita normale.

Quando nella vita non psicotica si fanno esperienze di carattere simbolico, questo significato può essere comprensibile da un punto di vista individuale o collettivo, e ogni interpretazione comprensibile appartiene, per definizione, ancora al primo momento. Se un giovane, in primavera, trovando la prima violetta, vede in essa il segno di un amore che sta per giungere, ciò può essere comprensibile in considerazione del suo stato d'animo.

Se per qualcuno trovare un quadrifoglio significa « fortuna » o incontrare un gatto nero significa « disgrazia », ciò è comprensibile in considerazione di una credenza collettiva. Solo « al di là » di tutte queste interpretazioni comprensibili si inizia, « senza alcun motivo », il secondo momento, che è caratteristico della percezione delirante. Del resto, anche la maniera speciale del come si è colpiti dalla percezione delirante è specifica, anche se non è possibile rendere ciò con concetti.

La « disposizione d'animo al d. » (*Wahnstimmung*), di Hagen, che spesso precede la percezione delirante, è un particolare stato d'animo, un diffuso senso di enigmaticità sinistra, più raramente di esaltazione.

In questo vago stato d'animo le percezioni significano già qualche cosa, ma non qualcosa di determinato. A causa di tale indeterminatezza lo stato d'animo delirante non può influenzare né il contenuto né la tendenza delle percezioni deliranti che sopravvengono. Uno stato d'animo delirante può essere sinistro o raccapricciante, e la percezione delirante che da esso scaturisce può invece riempire di gioia estatica.

Bisogna restare fermi sul fatto che la percezione delirante non è deducibile, anche se nel singolo caso sovente ciò si può cogliere difficilmente.

Accanto a tali percezioni deliranti vere gli psicotici schizofrenici spesso mostrano anche reazioni simildeliranti (paranoidi), cioè esperienze interpretative abnormi che sono senz'altro comprensibili partendo dallo stato d'animo di base dello psicotico.

Riguardo al rapporto fra « disposizione d'animo al d. » e percezione delirante, c'è sempre alla base una globale situazione delirante primaria, appunto una « disposizione d'animo al d. », dalla quale più tardi emergono e si cristallizzano i temi concreti più svariati. Dalla *Wahnstimmung* non si possono derivare, geneticamente e secondo la psicologia comprensiva, quelle preforme della percezione delirante, non articolate, affettive, designate come « campo di preparazione » (*Vorbereitungsfeld*). Il campo di preparazione è uno stadio preliminare alla percezione delirante; però non è detto che ogni totale preparazione debba avere un marcato carattere di « intonazione affettiva » (*Stimmung*); alcuni stadi preparatori diffusi, alcune forme preliminari d'impostazione vissuta delirante, d'inclinazione al d. o di « tensione delirante » (Matussek, 1963) sono ancora più difficili a cogliersi.

Sicure percezioni deliranti, nel senso stretto del concetto, sono in genere non frequenti e comunque nelle schizofrenie sono meno frequenti di quanto non lo siano nelle reazioni paranoidi su base endogena. In queste l'interpretazione abnorme di una percezione si può dedurre, geneticamente e comprensibilmente, da un'alterazione immotivata, processuale, dello stato d'animo di tipo ansioso.

Un irrompere improvviso di percezioni deliranti, quasi

Digitized by Google

a ciel sereno, senza campo di preparazione, non si verifica mai.

Una parte dei fenomeni non unitariamente strutturati, che abbiamo indicati come percezione delirante, sono caratterizzati da un aspetto fisiognomico-sensoriale, cioè da un emergere ampliato e rafforzato di proprietà percettive essenziali e da un allentamento e rilassamento del campo percettivo (Conrad, 1958; Storch, Matussek, 1963).

Il verificarsi di alterazioni del percepire, nelle psicosi iniziali, prima del concretizzarsi di percezioni deliranti, può comunque rendere comprensibili le esperienze abnormi di significato nelle quali vengono percepite « proprietà essenziali » inerenti all'oggetto; non rende invece comprensibili quei contenuti abnormi di significato, completamente subiettivi, che non sono affatto inerenti all'oggetto percepito, e che sono propri delle più frequenti percezioni deliranti.

Ripetiamo che in nessun modo la percezione delirante risulta fondata su un disturbo della percezione.

Se con Janzarik (1959) i fenomeni deliranti vengono ordinati in una serie di passaggi continui fra due poli, cioè lo stato d'animo delirante (esperienza di pura impressione senza un determinato significato) e l'« intuizione » delirante (attualizzazione pura, indipendente dalla percezione), la vera e propria percezione delirante viene a trovarsi nel mezzo; essa infatti conferma l'attualizzarsi d'impressioni che vengono investite di un particolare significato. È difficile poter dire con sicurezza perchè l'elevata fisionomizzazione non si mostri in tutti gli oggetti percettivi e perchè debba esserne investito proprio questo o quello: è il problema, indifferente dal punto di vista diagnostico, del *motivo di scelta del d.* (Huber, 1955).

È possibile che siano importanti gli eventuali rapporti con la personalità e il suo mondo di esperienze, le eventuali relazioni tra continuità di significato della tematica delirante con il mondo prepsicotico e pregnanza e simbolicità dell'oggetto percettivo.

Le percezioni deliranti debbono essere tenute ben distinte dagli autoriferimenti con motivi comprensibili e dalle interpretazioni erronee e false (molto frequenti nella vita psichica normale), dovute ad una data intonazione dell'umore, acuta o abituale, di ansia, sfiducia, sospetto, diffidenza. Un bambino che ha mangiato un dolce di nascosto e, per questo, ha una cattiva coscienza, scorge nella madre un comportamento freddo e minaccioso, sebbene essa ancora nulla sappia del fatto. Un uomo che vive nell'ansia di essere arrestato scorge un poliziotto in ognuno che viene alla porta della sua abitazione. Per questo tipo di esperienze usiamo come sinonimi i termini « simildelirante » o *reazione paranoide*. Questa si mantiene nella direzione indicata e tracciata dallo sfondo affettivo; è quindi deducibile comprensibilmente da esso.

La presenza di percezioni deliranti permette di escludere una reazione psiengena, in quanto si tratta sempre di una psicosi (schizofrenica); non è vero però l'inverso. Cioè anche gli schizofrenici, come molti altri psicotici, sviluppano spesso (sulla base di stati d'animo abnormi, di ansia, sfiducia, gelosia, a sottostruttura endogena) reazioni paranoidi; queste però non si possono senz'altro paragonare con le reazioni psicogene dei non psicotici: il loro ultimo presupposto è appunto il *processo*, psicologicamente inderivabile e, anche, non più psicologicamente coglibile. Anche nelle depressioni ciclotimiche si verificano reazioni paranoidi, a sottostruttura endogena: ad es., temi di danneggiamento e di autoriferimento, derivabili dal malumore ansioso e dal senso d'insufficienza, oppure, nella depressione di colpa, uno spostamento dell'accento dalla colpa alla punizione, per cui in questi casi l'« ago indicatore della colpa » (Scheid) può transitoriamente indirizzarsi verso l'esterno (Janzarik, 1959).

La « posizione di rapporto immotivata », la percezione delirante e lo stato d'animo delirante non esauriscono tutto il d. Questo, nella sua globalità, sfugge in ultima analisi ad ogni tentativo di risoluzione in termini di comprensione concettuale. Per una seconda forma di d. noi, evitando i termini invecchiati ed equivoci di « rappresentazione delirante », « idea delirante » o « consapevolezza delirante », usiamo la designazione di « intuizione delirante » (espressione con cui si tenta di tradurre in italiano, seppure in modo insoddisfacente, il termine tedesco *Wahneinfall*); con tale designazione comprendiamo quel particolare « venire in mente », di intuizioni di vocazione politica o religiosa, di possesso di particolari capacità, oppure di esser perseguitato o amato. Differentemente dalla percezione delirante, l'« intuizione » delirante è un « venire in mente » che non è l'interpretazione abnorme di una percezione, anche se può esser legato ad una percezione.

A un malato che vede un monumento dell'imperatore Guglielmo può venire in mente di essere un discendente della famiglia degli Hohenzollern, *senza* che la percezione del monumento abbia ad essere una percezione delirante: il significato della percezione può essere vissuto qui come del tutto conforme alla realtà.

L'intuizione non ha una struttura composta di due membri, ma è costituita da *uno solo*. Se a qualcuno « viene in mente » di essere Cristo, ciò è logicamente un processo costituito da un momento solo: il momento va da colui che pensa, al venire in mente, cioè all'« intuizione ». L'intuizione delirante non possiede dunque una struttura specifica come la percezione delirante. Per questo essa ha un'importanza minore per la diagnosi delle psicosi, specialmente della schizofrenia. Senza conoscere l'intera situazione clinica (la personalità, l'inizio e il decorso particolare del processo morboso, lo stato d'animo, la possibilità di contatto e l'espressione) non è possibile, se non in casi assai grossolani, considerare le intuizioni come intuizioni deliranti, e riconoscere con ciò le linee fondamentali della psicosi schizofrenica. A parte il fatto che ogni psicosi può dar luogo a tali intuizioni deliranti, non è possibile distinguere talvolta queste ultime da quelle dei non-psicotici, quali, ad es., una preoccupazione esagerata, con o senza carattere ossessivo, o una superstizione.

Il fatto che non si riesca a correggere o a persuadere il malato non costituisce un criterio sicuro per la diagnosi di psicosi. Qualsiasi proporzione l'intuizione assuma e qualunque grado di assurdità, inverosimiglianza e stranezza essa mostri, sono cose altrettanto poco decisive e non costituiscono criteri attendibili. Un'intuizione delirante può senz'altro apparire possibile e, ciò nonostante, essere delirante. D'altra parte, vi sono intuizioni deliranti che appaiono grottesche, come quelle dell'ipocondria, del danneggiamento, della gelosia, del talento speciale, che non sono tuttavia segno di una psicosi e non costituiscono evidentemente intuizioni deliranti. Anche se nell'intuizione delirante c'è come un mutamento inaspettato e straordinario della personalità, sicchè il corso della vita sembra cambiare improvvisamente direzione e tutto risulta come soffuso di un'atmosfera rivelatrice, pure non possiamo considerare ciò come elemento peculiare atto ad indicarci una differenza fondamentale con le « intuizioni » della vita normale o soltanto psicopatica.

Come la percezione delirante, anche l'intuizione delirante schizofrenica non insorge senza un campo di preparazione; essa lavora partendo dal campo del presentimento, dell'oscuro supporre, dell'ondeggiare, lentamente o anche improvvisamente, affiorando come certezza più o meno costante.

Dire che l'intuizione delirante ha un suo significato particolare significa dire che essa ha un particolare *peso*

Digitized by Google

emotivo e di valore per la persona in questione. Completamente diverso è il significato di una percezione delirante: qui si tratta di un significato che equivale ad una particolare donazione di senso alla percezione, anche se, occasionalmente, questo significato ha un particolare peso nell'ambito dei valori. Occorre quindi stare in guardia circa i possibili equivoci del termine « significato ».

Anche il criterio della primarietà (cioè dell'immotivatezza e dell'inderivabilità sul piano comprensivo) non trova la sua esatta e giusta applicabilità nel campo dell'*Einfall*, cioè dell'intuizione.

L'« intuizione » non-psicotica (si pensi all'idea prevalente propria di un'invenzione) non è sempre emotivamente deducibile in via comprensiva, come la reazione paranoide. Certamente, si ha la netta impressione che intuizioni deliranti schizofreniche, dal punto di vista dell'esperienza vissuta, siano qualcosa di ben diverso da quelle non-psicotiche, anche quando queste ultime risultano assai grottesche e strane; ma finora non è possibile cogliere tale differenza con metodi psicologici.

Questa, dunque, della non distinguibilità fra intuizione delirante e non-delirante, è una delle *difficoltà* nel problema del d.; un'altra difficoltà è la differenza pratica fra le vere percezioni deliranti e le reazioni paranoidi (simildeliranti), derivabili emotivamente. La differenza, da un punto di vista concettuale-teorico, risulta chiara ma molte sono le difficoltà insolubili che non di rado si stabiliscono durante l'esame clinico e che possono superarsi, ma non sempre, solo se si tiene conto della situazione clinica generale. Le difficoltà concernono anche la possibilità pratica di cogliere la percezione delirante (così ben delimitabile concettualmente) e l'insufficiente distinzione concettuale fra intuizione delirante e altre intuizioni (non deliranti).

Per il lavoro clinico, accanto ai concetti di *percezione delirante* e di *intuizione delirante*, ci serve anche molto il concetto di *ricordo delirante*. Questo può essere di due specie: percezione delirante mnestica e *intuizione* delirante mnestica. Una percezione, magari già da molto tempo passata, può assumere un particolare significato, il più delle volte con riferimento personale: *percezione delirante mnestica*.

Anche nella percezione delirante attuale si reperisce spesso un certo intervallo di tempo fra percezione ed esperienza abnorme di significato: non fa molta differenza che si tratti di un secondo, di un'ora o di un anno.

Un'intuizione delirante può avere carattere di ricordo, quando, ad es., ad un malato viene in mente di aver avuto già da bambino talenti speciali: *intuizione delirante mnestica* (la cosiddetta retrodatazione).

Opinioni persistenti, che derivano da percezioni deliranti e da reazioni paranoidi, di psicotici, come pure « intuizioni » deliranti persistenti, prendono il nome di *pensieri deliranti*. Se vengono intrecciati legami fra le singole percezioni deliranti, le reazioni simildeliranti, le « intuizioni » deliranti e i pensieri deliranti, ne risulta un *sistema delirante*.

La tendenza al *lavoro delirante*, cioè l'inclinazione a collegare col pensiero i singoli fenomeni, è molto diversa da caso a caso; solo di rado, in alcuni schizofrenici paranoidi, il d. raggiunge il livello di un vero sistema di pensiero, elaborato conseguentemente e concettualmente. Quando l'edificio delirante è completo, non si può più vedere quanto sia insorto primariamente, quanto cioè sia processuale, e quanto sia secondario, che cosa (attraverso il lavoro delirante) sia psichico-reattivo e che cosa invece sia elaborato in senso logico-razionale: non si può sapere, ad es., se c'erano prima le allucinazioni o invece c'era prima il d.

Anche il cosiddetto d. di spiegazione (secondario), di Wernicke, è un risultato del lavoro delirante, una spiegazione razionale che si collega alle allucinazioni, spiegazione che di per sé non è delirante. Il lavoro delirante è anche espressione di una tendenza al ristabilimento di un disturbato ordine intrapsichico, alla delimitazione di nuovi contorni dell'Io e della persona (Kisker, 1960 a); ciò è ben riconoscibile nel cosiddetto d. di spiegazione, ma si può reperire già anche nei fenomeni deliranti primari, concretizzati e di rilievo diagnostico. Il lavoro delirante può creare dei sistemi deliranti, che in alcuni casi divengono il punto di cristallizzazione di una « vita nuova », con un riorientamento interiore che scende in profondità.

Le nuove esperienze deliranti possono, in tempo di relativa quiete processuale (ma anche già al momento del loro esser vissute), fondersi ed amalgamarsi con il mondo delle rappresentazioni e dei valori del malato e così venire accettate come conferma per le impostazioni della personalità premorbosa (« tipo di elaborazione della conferma vissuta »: Weitbrecht, 1963).

Di fronte al concetto di una formazione e trasformazione schizofrenica unitaria e globale del mondo nel d., si devono prendere in considerazione le molteplici possibilità di elaborazione di fenomeni deliranti; si debbono valutare le varie modalità (che si radicano in ambiti extrapsicotici rimasti intatti) della presa di posizione del malato di fronte al proprio d.; si deve considerare il multiforme spettro della modificazione e della libertà nel d. (Weitbrecht, 1963; Huber, 1964 b).

Di fronte alle rare formazioni deliranti pure, isolate, nel senso della paranoia, si fa troppo poca attenzione al fatto che, nel grosso delle psicosi schizofreniche, partecipano alla strutturazione della psicosi delirante — nei casi concreti — il d. e gli *altri modi abnormi di esperienza vissuta* (strettamente correlati), l'udire voci, le esperienze abnormi di influenzamento somatico, le allucinazioni del gusto e dell'olfatto. Spesso, addirittura, non si può rispondere al problema se vi sia stato prima il d. o le allucinazioni, quale dei diversi fenomeni (intricati l'uno con l'altro) sia primario, riguardo al tempo e alla sua essenza (Kranz, 1958).

Anche le *allucinazioni somatiche* hanno una base sensoriale, cioè il loro nucleo sensoriale corrisponde alle cenestesie schizofreniche; questo nucleo però non è separabile fenomenologicamente dalla parte delirante più pertinente al pensiero (Huber, 1957 a). Negli stati parossistici acuti di angoscia di morte, elementari, vitali, nelle cosiddette *crisi disestesiche*, le cenestesie e i sintomi vegetativi sono collegati con il timore delirante di dover morire, per un improvviso mancamento del cuore. Questi parossismi disestesici si verificano nelle schizofrenie, particolarmente del tipo cenestesico, e nelle depressioni endogene; spesso non si possono fenomenicamente distinguere (G. Huber, 1957 b, 1964 b) dalla « sindrome cardiofobica » (Kulenkampff e Bauer, 1962).

Anomalie della *struttura premorbosa della personalità*, come l'introversione, la fredda timidezza, l'angoscia per la solitudine, l'ansiosità, l'impressionabilità, sono più frequenti nel d. cronico (spesso profondamente radicato nella personalità premorbosa) che non negli episodi deliranti acuti. Nelle schizofrenie senza struttura psicopatica della personalità, le tipiche forme deliranti schizofreniche e le psicosi difettuali sono più rare di quanto non lo siano nei pazienti con personalità primaria spiccatamente psicopatica (Gross, Huber e Schüttler; Janzarik, 1959; Sarteschi, Marcheschi e Pfanner).

Negli stati deliranti cronici, intesi nel senso della paranoia, la trasformazione e la deformazione della struttura, per lo meno in una gran parte dei casi, si verificano in dipendenza della personalità di partenza.

Non si può ancora risolvere definitivamente la questione se e quanto determinate strutture di personalità preferiscano certe tematiche deliranti oppure se, ad es., i temi deliranti depressivi di peccato, d'ipocondria e d'impove-

Digitized by Google

rimento possano essere considerati come ipercaratterologici, come contenuti primordiali che insorgono autonomamente, a piacere. Una compartecipazione ed una profonda scossa della vita di fede, nella « fase », vengono osservate a preferenza nei soggetti religiosi (W. Schulte, Bilikiewicz, Sulestrowski e Wdowiak).

Janzarik ha trovato le tematiche di colpa a preferenza in pazienti con personalità premorbosa sintonica, molto aperta ai valori, molto capace di legami e di affettività; parimenti, le tematiche d'impoverimento si verificano più spesso nei malati la cui personalità premorbosa è particolarmente diligente e solida, diretta a scopi reali e concreti; così, i temi ipocondriaci si riscontrano soprattutto negli ansiosi, ipersensibili, insicuri di sé e anancastici. Nella casistica di Weitbrecht le depressioni con d. di colpa spesso non mostravano alcuna personalità premorbosa determinata in senso depressivo. Le varianti gioviali, calde e sintoniche della personalità erano in maggioranza, in confronto a quelle melancoliche e spiccatamente coscienziose.

Vedute globalistiche

Da sempre vi è stata la tendenza a reperire nei deliranti la qualità specificamente umana, a cogliere nel malato l'umano, a ritrovare in esso quegli ordinamenti fondamentali del rapporto Io-Mondo che sono essenziali dal punto di vista antropologico e che nel d. vengono invece disturbati e messi in questione. L'*antropologia fenomenologica* e l'*analisi esistenziale* cercano d'intendere e di comprendere il d. come espressione di una profonda trasformazione dell'esserci, che non si dà a caso; considerando l'essere-nel-mondo schizofrenico (che sta dietro tale trasformazione) esse cercano di chiarire come il malato sia possibile in quanto fenomeno psicotico singolo e in qual modo nella psicosi i singoli fatti deliranti procedano l'uno dall'altro (Zutt e Kulenkampff; von Baeyer; Storch; von der Horst, etc.).

Sull'esempio della sindrome paranoide, von Bayer (1955) mostra come i modi patologici di comportamento e di esperienza, misurati a modello dell'incontro interumano (modello di una forma fondamentale significativa dell'esser-uomo), appaiano come perdita di significato, spostamento di posizione, mancata progettazione dell'esserci. Tutti gli incontri interumani soffrono di specifiche deficienze di struttura, che si distinguono dall'incontro nel suo senso più pieno: la mancanza di dialogicità e di collateralità, la tendenza alla pluralizzazione, all'anonimizzazione, alla collettivizzazione del *partner* del d., fino alla sua completa dissoluzione nella « sonorizzazione dei propri pensieri » e nel sottrarsi e nascondersi dietro una partecipazione indiretta.

La ricerca antropologica sul d. è indifferente alla nosologia e fa oggetto unitario della sua ricerca sia le psicosi endogene e organiche sia i disturbi psicoreattivi della sindrome paranoide vera e propria; la qual cosa, in ultima analisi, è fittizia, perchè questa identità fenomenica non si verifica sul piano psicopatologico. I disturbi fondamentali di struttura ascritti all'ambito paranoide sono applicabili a ogni forma di disturbo psichico (Minkowski). D'altro canto, trascurando altri fenomeni psicopatologici, viene distaccata ed estratta dalla sindrome schizofrenica una sindrome limitata al d. acuto di persecuzione; e ciò, pur mantenendosi nell'interpretazione la prospettiva dell'alterazione generale della forma dell'esserci nella sua globalità, alterazione che si riferisce genericamente a tutte le molteplici manifestazioni del d., fino alla sindrome schizofrenica. Il problema della struttura dell'esser-schizofrenico non può essere trascurato di fronte a quello dell'esser-paranoide, tanto più che la sindrome delirante può essere compatibile con una vita sociale, senza abbracciare e coinvolgere tutta la personalità (come invece accade nella paranoia o nel d. melancolico); questa sindrome delirante può tuttavia decorrere con una destrutturazione della personalità che ne cancella sempre più i contorni. Come molti precedenti tentativi, anche quelli antropologici più recenti cercano di precisare e definire una trasformazione basale, da considerarsi come origine della sintomatologia di una psicosi; in questo sembrano essere di troppa pretesa (Minkowski; Zutt e Kulenkampff; Alberca).

L'impostazione antropologica viene delimitata da von Baeyer (1955) nei riguardi di pretese eccessive. I metodi analitico-esistenziali e affini non dispongono di criteri per stabilire la patologicità di una trasformazione dell'esistenza; quel che è di competenza nosologica può essere di nessun interesse antropologico o analitico-esistenziale, e viceversa (von Baeyer, 1955; Binswanger, Huber, 1964 b). Con l'aiuto dell'impostazione antropologica, il d. e altri sintomi schizofrenici possono essere riferiti soltanto grosso modo ad un'unità di significato, che tutti li comprenda. La « mancante coesistentività », ad es., può esser considerata globalmente come un'invasiva caratteristica formale della psicosi delirante. Ciò vale in misura ancora maggiore per altre caratterizzazioni e designazioni globali, molto generali e astratte, proprie della ricerca antropologica sul d.; questa è costretta, in tal modo, a trascurare molti particolari ma anche alcuni tratti e aspetti essenziali della psicosi *in toto*, i quali si lasciano ricondurre solo con molto sforzo e con difficoltà notevoli ad una diretta unitarietà di significato.

Come i metodi analitico-descrittivi e clinico-psicopatologici sono da considerare astraenti e riduttivi, se posti in relazione alla globalità della condizione umana, così anche l'interpretazione antropologica e analitico-esistenziale è da considerare astraente e riducente, in rapporto alla realtà clinica della psicosi delirante. Tale interpretazione designa modalità dell'esser-uomo che non appartengono precipuamente (comunque, certo non esclusivamente) al d. o alla schizofrenia. Si deve sempre aggiungere che, ad es., si sta parlando di un indebolimento *schizofrenico* del Sè, di una smondanizzazione *schizofrenica* dell'esserci, di un disturbo *schizofrenico* della comunicazione, di una mancanza *schizofrenica* della coesistentività, e non del mancante rapporto mondano quale si ha, ad es., nel feticista o nell'esibizionista (cfr. Huber, 1964 b).

L'antropologia fenomenologica rende possibile in alcuni casi la visione d'insieme (sotto un motivo-guida) di sintomi deliranti e di altri sintomi schizofrenici, apparentemente autoctoni e senza senso; tuttavia essa non rende possibile in alcun modo cogliere una trasformazione di base, fondante, dell'esser-nel-mondo.

Molto di quello che è interpretabile in senso analitico-esistenziale, molto di quel che viene colto come indicativo del disturbo fondamentale, cioè la modificazione del coesistere, la perdita dello « stare » (*Standverlust*, di Zutt), la perdita della propria intimità e dei propri limiti, appartiene all'uomo in quanto uomo, ed è anzitutto il risultato secondario di un complicato processo di elaborazione di disturbi psicotici del funzionare e dell'esperire (Weitbrecht, 1963; Huber, 1964 b).

L'impostazione antropologica e analitico-esistenziale noi la riteniamo effettivamente idonea e feconda nei casi di « episodi psicotici psicogeni » (Zutt) oppure negli sviluppi sensitivo-paranoicali (Kretschmer, 1950), nei quali il d. emerge da una crisi della storia vitale. Fondamentalmente restano ampiamente possibili, con altri metodi psicologici e psicopatologici, il discoprimento dei rapporti significativi nell'ambito del quadro delirante, incomprensibile nella sua globalità, la derivabilità di singoli tratti dall'alterazione psicotica *in toto*, la deducibilità delle

Digitized by Google

tematiche dalla storia vitale personale e dalle situazioni conflittuali attuali.

Qualunque sia il metodo, però, non si riesce a collegare soddisfacentemente in modo significativo i singoli sintomi del d., non si riesce a reperire una « base unitaria di tutti i sintomi » che abbracci totalmente in sezione trasversale e in sezione longitudinale l'ambito dell'esperire (Huber, 1964 b).

Utilizzando i risultati della *psicologia strutturale* e di quella *gestaltica*, Conrad e Janzarik cercano di individuare una relazione strutturale che consenta di cogliere da punti di vista unitari il d. e tutto l'accadere schizofrenico. Per Conrad il d. di riferimento, l'*apofania*, si pone come perdita della capacità di compiere, quando che sia, il passaggio dall'impostazione solipsistica, tolemaica, a quella copernicana; ovvero si pone come disturbo della capacità di cambiare sistema di riferimento, capacità che va sempre più perduta, già nello stadio prodromico del *trema*.

In questa concezione, la modalità esperienziale apofanica, sia che irrompa a ciel sereno o che si estenda a poco a poco sempre più, non è delimitabile in modo netto dalle forme esperienziali della psicologia normale, esteriormente simili, basate su emozioni negative. Con l'impossibilità allo scambio del sistema di riferimento, si perviene all'alterazione fisiognomica di tutto il campo psichico, e lo spazio esterno viene a profilarsi in modo molto caratteristico, significativo e molto ricco di aspetti qualitativi. La percezione delirante è così, per Conrad, « percezione di proprietà essenziali illuminate apofanicamente; il misconoscimento di persone è espressione della dominanza di proprietà fisiognomiche; entrambi mostrano tutti i tratti di una modificazione protopatica della struttura » (Conrad, 1958, 1959).

Le relazioni che forniscono delimitazioni stanno in primo piano anche nell'impostazione dinamica e strutturalistica (F. Kruger) attuata da Janzarik (1959).

In questa consequenziaria concezione dinamistica vengono differenziate, come altrettante costellazioni di base, la riduzione dinamica, l'espansione, la fluttuazione, l'instabilità e lo svuotamento; i fenomeni deliranti e altri consimili fenomeni psicotici vengono intesi e colti concettualmente come risultato di uno spostamento e di un capovolgimento di accadimenti dinamici nell'ambito dei valori (individualità psichica) e nel campo esperienziale.

Il d. depressivo è quello propriamente autistico (Kranz); esso infatti, a causa della stabilità e della costanza dell'accadere dinamico nella « restrizione dinamica », è, a paragone di quello schizofrenico, molto meno capace di modificazioni.

La perdita e la coartazione mondane non lasciano alcuno spazio nel d. di danneggiamento e nel sentirsi osservati. L'« espansione dinamica » mostra parallelismi col d. schizofrenico, nella mancanza di ogni regola e di ogni sistemazione dei contenuti maniacali, del rivolgersi verso l'esterno, del distaccarsi della modalità impressiva del percepire. Ampliamento dello spazio esperienziale, aumentata prontezza all'attualizzazione, spostamento verso l'esterno delle basi dell'esperire costituiscono altrettanti momenti che conducono infine allo sciogliersi e al dissolversi dello sfondo esperienziale strutturale dei tratti di valore, senza di che non può esserci d. La « fluttuanza e instabilità dinamica », come costellazione basale costitutiva del d., condiziona un disturbo dell'equilibrio fra spazio interno e mondo; diviene preponderante colui che incontra (non colui che è incontrato); e di ciò sono espressioni lo stato d'animo delirante e la percezione delirante (Callieri, 1959).

In un tentativo di Kisker (1960 a) basato sulla teoria del campo, di Lewin, l'esperienza delirante viene presa in esame non riguardo alle deficienze psichiche ma piuttosto riguardo alla « positività psicologica », cioè la tendenza al ristabilimento dell'ordinamento e dell'equilibrio strutturali. Da questo punto di vista la dinamica psichica del d. è anzitutto un'attiva « discussione », nel senso del disadattamento personale e della ricostituzione degli ordinamenti coesistenziali. I limiti nell'ambito dei quali il mondo esperienziale del malato delirante si può dispiegare in modo « psiconomo », secondo le regole della dinamica psichica motivazionale, vengono ancora ulteriormente surpassati, come ad es. nella confabulosi che si ha nelle psicosi acute postraumatiche (Kisker, 1960 a e b). La percezione delirante, come in generale ogni esperienza finale schizofrenica (nel senso dei sintomi di primo ordine), articolata e sviluppantesi in modo pregnante attraverso stadi diffusi preliminari, viene così ad essere il risultato di una rielaborazione della personalità (con la sua « perdita di conturni ») diretta verso la « restituzione dell'Io ». Tuttavia la percezione delirante, che si è così venuta strutturando, non sempre sta ad indicare il nuovo raggiungimento di un atteggiamento personale verso il mondo circostante (atteggiamento che è andato perduto nella diffusa *Wahnstimmung* del campo preliminare).

Quando la *Wahnstimmung* si concretizza e sbocca in un chiaro d. di persecuziune o di riferimento, attraverso l'aspetto restitutivo (cioè diretto a ristabilire l'ordinamento strutturale), non si può trascurare quello che, in linguaggio analitico-esistenziale, viene detto completa rinuncia e depotenziamento del Sé, nel cosiddetto d. primario (Binswanger, Huber, 1964 b).

Depressioni deliranti e schizofrenie non sono nemmeno pensabili senza la potenzialità umana dell'esser-melancolico e dell'esser-paranoide. Esse si servono di possibilità di esistere e di comportarsi, già precostituite, che vengono a liberarsi e a modificarsi patologicamente (Weitbrecht, 1963). Il d. è un fenomeno che ha le sue radici nell'essenza più intima dell'uomo. Invero ogni delirante, che resta persona anche nella sua malattia, ha il suo proprio e irrepetibile mondo, secondo il carattere, l'ambiente, gli avvenimenti, l'intelligenza, l'esperienza di vita. Tuttavia ritornano sempre di nuovo determinate tematiche deliranti, specialmente d. di danneggiamento e di grandezza; questi sono stati in ogni tempo i temi assiali, sopracaratteriali e general-umani del d. schizofrenico; in questo vengono a delinearsi nella loro nudità atteggiamenti essenziali, di base, umani; contenuti primordiali, general-umani, di tipo numinoso, vengono messi in evidenza. Sulla base della stessa matrice, in psicosi paranoidi si osservano possibilità di cogliere e d'impostare l'esserci e il mondo in modo analogo a quanto si ha nelle rappresentazioni prelogiche arcaico-primitive; parimenti (in analogia alle angosce primordiali della depressione ciclotimica) emergono le angosce originarie dell'uomo di fronte all'astuzia e alla forza dei nemici personali e delle potenze extrapersonali oppure (nel d. espansivo) di fronte al sogno primordiale dell'onnipotenza magica (Kranz, 1955, 1962; Weitbrecht, 1963).

Peraltro anche il d. mostra una *modificazione nel suo apparire*, una trasformazione fenomenica, dipendente dal tempo. Tempo e mondo, modificazioni dell'uomo che coinvolgono il suo abito sociale e culturale e il suo autocomprendersi si trovano in mutuo gioco nell'esperire del delirante. Il grande spazio delle esperienze e delle tematiche di base, sovratemporali, offerte dal d., viene spesso riempito con singoli contenuti concreti tratti dall'attualità. Così ad es., le tematiche fisico-chimico-tecniche sono aumentate continuamente, dal 1886 al 1946, mentre — al contrario — il d. di grandezza e le esperienze

Digitized by Google

di dannoso influenzamento sessuale, dipendenti dal generale senso di vita dell'epoca, sono in continua diminuzione (Kranz, 1955). Il d. depressivo, e comunque il d. primario di colpa, di impoverimento e ipocondriaco dei gravi stati psicotici, viene molto meno modificato dal cambiar dei tempi, in confronto a quello schizofrenico. Per quanto concerne i sentimenti secondari di colpa, gli ipocondrismi e le preoccupazioni economiche per l'esistenza (Weilbrecht, 1963) i tratti temporali sono evidentemente non meno efficaci di quel che accade nel d. schizofrenico (Kranz, 1955, 1962; Huber, 1964 b). La diminuzione dei d. primari di colpa e di peccato viene compensata da un aumento di pensieri d'insufficienza (non ad evidente colorito religioso, ma a chiara impronta di propria colpevolezza), da una tendenza generica alla svalutazione della propria persona e del proprio lavoro (Lenz, Orelli, Kranz, 1958, 1962).

Clinica

Basandoci sulle considerazioni di psicopatologia generale sviluppate più sopra, possiamo ora trattare le forme cliniche nelle quali si manifesta il d. e la maniera come quest'ultimo va, di volta in volta, giudicato. Qui si presentano quelle difficoltà cui abbiamo già accennato. Appare evidente che la *diagnosi* e la *diagnosi differenziale* della psicosi, anche di quella schizofrenica, non possono basarsi su di *un solo* sintomo.

Ad es., per poter decidere se un'« intuizione » sia da considerare delirante o no, bisogna spesso rifarsi all'esame clinico generale, tenendo conto di fattori che non hanno nulla a che fare col concetto di d. in sè stesso. Se ci troviamo di fronte a un'« intuizione » delirante isolata, a carattere dubbio, senza che essa sia accompagnata, ad es., da percezioni deliranti o da illusioni o da altri fenomeni psicotici, la diagnosi sarà spesso impossibile. Proprio quei casi che non palesano null'altro che *un'unica* « intuizione » dominante, con tutti i suoi prodotti psicologici secondari, presentano spesso le più grandi difficoltà dal punto di vista pratico e diagnostico.

Poiché il d. o le forme simildeliranti possono manifestarsi in tutti gli stati psichici abnormi, che costituiscono unità cliniche nosologiche, trattare in maniera diffusa degli stati deliranti e delle malattie deliranti significherebbe scrivere un trattato di psichiatria speciale. Sono dunque necessarie una scelta e una limitazione. Non terremo conto, fra l'altro, delle opinioni eccessive di psicopatici fanatici, delle convinzioni incorreggibili dei querulomani non psicotici, del vaniloquio di oligofrenici, delle fantasie derivanti da stati psicogeni d'emergenza, nonostante che — in tutti questi casi — non possano riscontrarsi delimitazioni nette nei confronti del d., come è inteso oggi. Avremo a che fare, dunque, con molti elementi eterogenei, a voler trattare dal punto di vista clinico quel che oggi viene descritto come d., nel senso più ampio. Solo una minima parte di ciò merita l'attribuzione di d. Ci proponiamo di precisarne qui l'esatta posizione psicopatologica e il « valore di collocazione ». Riguardo all'ordinamento clinico, come pure all'inquadramento pratico, del « paranoide », prescindendo dalla problematica del « limite », che è propria di ogni vivente, ci appare ancor oggi ben fondato e nettamente consigliabile distinguere con precisione le malattie deliranti pure dalle reazioni e dagli sviluppi simildeliranti (Kranz, 1958).

Le sindromi di transizione a forma endogena, anche quelle di conio paranoide o paranoide-allucinatorio, possono venire separate dalle schizofrenie e ciclotimie genuine solo facendo attenzione al decorso e ai risultati di tutte le possibili indagini somatiche.

Nella maggioranza dei casi, il *d. nelle psicosi organiche* ha un aspetto diverso da quello che si osserva nelle schizofrenie acute, e i poli delle psicosindromi schizofrenica ed esogena sono molto distanti fra loro; tuttavia vi può essere un avvicinamento e a volte anche una fusione: nei processi cerebrali si danno sovrapposizioni, sindromi deliranti e altre sindromi schizofreniche che, sulla sola base psicopatologica, non sono separabili dalle schizofrenie acute genuine (Schneider, 1967). Non possiamo parlare di una sostanziale e fondamentale differenza di base tra la psicosindrome delle psicosi a base somatica e quella delle psicosi endogene, non ancora fondabili somaticamente (Huber, 1969).

Tutti i criteri puramente psicopatologici per una diagnosi e una diagnosi differenziale della « sindrome paranoide-allucinatoria esogena » possono fallire, nei confronti di alcuni tipi e stati delle schizofrenie. Si verifica, ad es., anche negli schizofrenici che il d. sia rivolto verso l'ambiente immediato del singolo. D'altro canto, anche nella sindrome esogena paranoide-allucinatoria la correzione delle tematiche psicotiche può essere incompleta (Huber, 1964 b; Puchstein).

Reazioni psicogene

In una situazione acuta di angoscia, di spavento, di panico e di forte disturbo emotivo, si verificano spesso reazioni psicogene *paranoidi* (*simildeliranti*). Dovunque si scorgano la minaccia, il pericolo, l'ostilità, in ogni cotale reazione ed *Einfall* paranoide, che si origina comprensibilmente da uno stato d'animo, non parliamo né di d. nè di psicosi, ma di reazione psicogena (paranoide). In genere, queste reazioni si evolvono criticamente con il risolversi della situazione angosciante: tuttavia, alcuni pensieri paranoidi possono essere mantenuti ancora per un po', dopo la scomparsa dello stato emotivo di base. Raramente tali stati arrivano alle dimensioni di una psicosi, ad es. in ambienti di lingua straniera, in cui si osservano interpretazioni erronee paranoidi di notevole portata (Allers). È facilmente comprensibile che un prigioniero, ansioso, che non comprende la lingua di coloro che lo circondano, possa giungere ad interpretazioni del suo ambiente completamente distorte.

La *reazione di rapporto primitiva* è una reazione d'angoscia paranoide, acuta, che non ha nulla a che fare con il vero d. (schizofrenico). Viene intesa nel senso della reazione primitiva di Kretschmer, cioè una reazione immediata a cortocircuito; viene scatenata da un'impressione, senza che quest'ultima sia stata realmente colta, valutata ed elaborata dalla personalità. Sono spesso in gioco anche fattori somatici di esaurimento e di stanchezza. In simili elaborazioni paranoidi di situazioni possono incorrere anche sordastri, sordi, ciechi e, in genere, soggetti con *difetti sensoriali*. Non si può però dimenticare che coloro che hanno difetti sensoriali possono ammalare anche di vere psicosi, organiche o endogene.

All'ambito delle reazioni primitive appartengono anche le forme profonde e genuine delle *reazioni carcerarie*. Esse sono però molto più rare delle reazioni dimostrative aventi uno scopo. Non è chiara la posizione del *d. di grazia* da parte di condannati all'ergastolo, non essendo esso stato studiato secondo i più recenti punti di vista psicopatologici (Rüdin) (v. anche CARCERARIE PSICOSI).

Nella *reazione indotta* persone influenzabili assumono le intuizioni di un « portatore di significati », se si trovano nella sua immediata sfera d'influenza. Il portatore di significati può essere un vero malato delirante, un portatore di delirio; oppure si può trattare di un individuo con ideazione prevalente, ad es., di un querulomane fanatico. L'espressione « frenosi indotta » (*folie à deux*) avrebbe senso solo se l'indotto avesse effettivamente *anche* una frenosi, cioè fosse effettivamente psicotico. Ma

Digitized by Google

in questo caso la sua psicosi non sarebbe indotta, giacché egli, al massimo, non può che avere assunto temi e contenuti dall'altro (« d. conforme »: von Baeyer). « Psicosi indotta » non è dunque in alcun caso un concetto felice, dato che induzione e psicosi si contraddicono e si escludono a vicenda.

Momenti psicologici decisivi per il verificarsi della reazione paranoide indotta (che è da intendere come reazione psicogena, in personalità suggestionabili, di fronte all'evento del d.) sono, oltre all'intelligenza elevata e alla personalità forte dell'inducente, anche il contatto intimo, la notevole esclusione dall'ambiente e l'isolamento sociale dell'indotto, cioè di colui che diverrà il *partner* nel d. Oltre al d. di persecuzione può agire come inducente anche il d. dermatozoico. Si verificano anche casi con formazione in comune del d., in oltre due membri familiari, ad es. genitori e figli (Benet). Il d. schizofrenico, che abitualmente vien fuori nell'ambito della comunità, agisce come inducente solo in particolari condizioni, cioè quando emerge dai temi del mondo esperienziale comune (Janzarik, 1951; Argenta; Benet, Delay, Deniker e Alby; Tuchel). Dalla reazione paranoide indotta va tenuto fondamentalmente distinto il *d. conforme*; questo, infatti, è una vera malattia delirante, che continua a svilupparsi ulteriormente in modo autonomo nella persona ammalatasi per seconda, anche dopo la separazione della persona ammalatasi per prima (Huber, 1955). Questo concetto, coniato da von Baeyer, è stato esemplificato su due coppie coniugali schizofreniche aventi tematiche deliranti con lo stesso significato.

Reazioni di personalità

Le reazioni paranoidi legate alla diffidenza, alla sospettosità e all'irritazione in individui con difetti sensoriali trapassano nel *d. caratterogeno* o, più esattamente, in reazioni paranoidi condizionate dalla personalità.

Che nelle reazioni paranoidi dei soggetti con difetti sensoriali la personalità abbia un ruolo importante, è dimostrato dal fatto che molti individui con difetti sensoriali non sono affatto inclini a reagire in modo paranoide all'ambiente e agli avvenimenti. La soprannominata reazione primitiva di riferimento è aspecifica, dal punto di vista caratterologico; essa, cioè, può venir fuori in ogni personalità che si trovi in quell'analoga situazione. La cosa sta ben diversamente per quelle reazioni paranoidi che presuppongono una personalità sensitiva o espansiva, nel senso di Kretschmer, per il « d. di rapporto sensitivo » e per certi sviluppi paranoidi espansivi della personalità. Sviluppi caratterogeni sono anche quelli che si verificano nelle personalità cosiddette paranoidi (psicopatici paranoidi), cioè che sono abitualmente inclini alla diffidenza e all'autoriferimento.

Una cotale struttura « specifica » della personalità, sensitiva, espansiva o paranoide, non costituisce affatto presupposto per il vero d., anche se talvolta nella storia prepsicotica dei deliranti si osservano tali personalità.

La « comprensione del d. in via caratterogena » è stata spinta molto avanti soprattutto dalla scuola di Tübingen, ed era già stata introdotta nel 1910 da Gaupp con il suo concetto di paranoia abortiva.

Ovviamente, si può ben dire che in un certo senso ogni d. è unico e corrisponde alla persona di colui che delira (Wyrsch). Tuttavia non si possono ignorare gli stretti limiti di una consimile trattazione, caratterogena e personale, del d. Questo modo di considerazione può rendere comprensibile sempre soltanto il tema, cioè il contenuto, del vero d. e non invece il fatto che *c'è il d.* (indipendentemente da questo o quel tema). Dove c'è il vero d., là cessa la comprensione caratterogena; dove, invece, si può comprendere, là non c'è d.

Qualcosa va detto circa la *comprensione come metodo clinico-diagnostico*. La contrapposizione tra rapporti di causalità e rapporti di comprensibilità (Jaspers) non è ben centrata. « Causale » indica una conformità alla legge; « comprensibile » indica invece una modalità del conoscere. Quelli che sono contrapposti sono quindi i termini « causale-conforme alla legge » e « spiegabile-comprensibile », a seconda che si tenda alla conformità alla legge oppure al metodo del conoscerla. Si può cogliere in modo comprensivo un'esperienza secondo la sua conformità alla legge, ad es. la tristezza di qualcuno per un'avversità; però un'esperienza può essere colta anche secondo la sua forma (modo di essere); cioè secondo la forma con cui si presenta un tema, un contenuto; ad es. il fatto che l'individuo si ponga di fronte ad una sua disgrazia nella forma della tristezza e non invece nella forma dell'allegria (il che non sarebbe comprensibile). L'incomprensibilità può esserci in entrambi i casi. La comprensione dei rapporti fra tema e modo di essere (o forma) del tema può a volte dipendere anche da una valutazione piuttosto soggettiva, ma in genere eccede nettamente e ampiamente questa valutazione soggettiva e personale: in questo senso si può ben parlare di « incomprensibilità » della psicosi. La conformità al senso comune può mantenersi nei temi, non invece il modo di essere del tema, che spesso può risultare incomprensibile. In concreto: se in una psicosi un tema d'amore insorge sotto la forma di esperienze di influenzamento sessuale, il tema può forse essere anche comprensibile partendo da un'esperienza precedente; resta invece incomprensibile il fatto che questo tema insorga sotto la forma dell'influenzamento sessuale. Se il tema si desse sotto la forma della tristezza, della nostalgia, della speranza, allora anche la sua forma (cioè il suo modo di essere) sarebbe comprensibile. La quantità del significato (cioè la conformità al significato) dello sviluppo della vita non-psicotica non si esaurisce nella comprensibilità dei temi (la vita come una catena di anelli comprensibili, articolati fra loro, sulla base di una predisposizione costituzionale) e nella comprensibilità dei temi in rapporto al loro modo di essere. Già con la predisposizione costituzionale si riconosce qualcosa di « privo di significato »; ma vi sono ancora molti altri momenti privi di significato, ad es. le coloriture dell'età, i moti della pubertà o le cosiddette depressioni del fondo. Talvolta anche nella vita non-psicotica il rapporto fra tema e modo di essere del tema può essere estraniante e incomprensibile (la cosiddetta paralisi da emozione, una situazione affettiva inadeguata), come accade nelle situazioni di catastrofe o di perdita irreparabile.

Nel « d. di rapporto sensitivo », come in altri sviluppi paranoidi, secondo la concezione della paranoia di Kretschmer, l'aspetto specifico è costituito dalla dinamica dei tipici modi di reazione tra personalità, ambiente ed avvenimento vissuto; ed è specifico proprio per la struttura e la formazione dei quadri.

Gli sviluppi paranoidi del tipo « d. di rapporto sensitivo » possono costituirsi su una personalità di particolare struttura caratterologica (sensitiva) oppure, con gli stessi presupposti caratterologici, possono costituirsi sulle diverse oscillazioni del fondo endogeno oppure anche sullo stadio iniziale di una schizofrenia che più tardi si disgregherà. L'esistenza del tipo è confermata anche dalle ricerche catamnestiche di Kretschmer (Kretschmer, 1950 a; Lunn). Tuttavia la maggior parte dei casi finora compresi in questo ambito assume più tardi un decorso schizofrenico, possibilmente con la persistenza del nucleo sensitivo (Anderson).

E. Kretschmer ha descritto il « d. di rapporto sensitivo » soprattutto nelle zitelle mature in ambienti ristretti, con ambizioni etiche, nelle quali un evento di cui c'è da vergognarsi, una piccola scorrettezza vengono trasposti (come proiezione affettiva) negli altri, cioè divengono di dominio pubblico e, in tal modo, danno luogo ad una comprensibile reazione paranoide. Un individuo forte, stenico, senza una simile sensibilità etica, resterebbe

Digitized by Google

indifferente di fronte a quello che gli altri pensano e dicono di lui, e non cadrebbe in una tale reazione paranoide, comunque non per motivi così irrilevanti.

Questa reazione sensitiva di rapporto, come noi preferiamo dire, esiste, di certo. Però, se in tali casi si verificano disturbi sensoriali di influenzamento, sonorizzazione dei propri pensieri o disturbi schizofrenici dell'esperienza dell'Io, allora dobbiamo pensare che siamo oltre l'ambito delle reazioni psicogene paranoidi. Ammettiamo che qui sia insorto qualcosa di «nuovo» nello sviluppo della vita, qualcosa da pensare come endogeno; allora, il tutto non può essere più dedotto direttamente dalla personalità sensitiva e dalle sue esperienze. È tuttavia indiscutibile che gli schizofrenici presentino occasionalmente delle personalità prepsicotiche di tipo sensitivo e che gli avvenimenti vissuti possano scatenare psicosi schizofreniche, in modo tale che al principio assomigliano a reazioni sensitive.

Gli *sviluppi di personalità espansive paranoidi* (Kretschmer) si osservano in individui espansivi, che in qualche punto sono deboli e vulnerabili, hanno, come si dice, una spina astenica nella carne. Anche qui è comprensibile che si possa sviluppare un «d. di persecuzione», nel senso del sentirsi danneggiato, messo da parte, preso in giro. Però l'individuo espansivo non resta passivo di fronte a ciò, ma reagisce combattendo. Tale tipo corrisponde al querulomane o, meglio, a *una* forma di querulomania; vi sono infatti anche querulomani più molli, umili, semplici, il cui querulare è frutto soltanto della loro personalità industriosa, solerte, ipertimica, incline alla disputa e alla contesa.

Delirio nelle psicosi a base somatica

Il fatto che un'esperienza delirante, generalmente schizofrenica, possa insorgere anche nei processi cerebrali organici può costituire un appoggio all'ipotesi che pone alla base dell'esperire delirante una modificazione patologica di funzione, condizionata dal cervello (Conrad, 1958, 1960). Per Conrad, in ultima analisi, un accesso fecondo al problema del d. è possibile solo lungo la direttiva della patologia cerebrale. Però, un processo somatopatologico non può essere addotto come immediata spiegazione e genesi del d.; non vi è alcuna correlazione diretta fra d. e processi cerebrali. Tuttavia non è da trascurare il fatto che, con il verificarsi di una *noxa* somatica, insorga una sindrome delirante, che poi si dilegua con lo sparire di quella. Vi sono numerosi esempi e documentazioni in favore di modificazioni della struttura del d. mediante interventi sul soma, e in favore dell'insorgenza di d. in psicosi sperimentali, in malattie che coinvolgono il d. e in processi cerebrali (Huber, 1964 b). D'altronde, sono state descritte anche correlazioni tra determinate sindromi deliranti (stato d'animo delirante) e certe alterazioni nell'EEG (soprattutto le cosiddette *pararitmie theta*; Huber e Penin, 1968).

È di fondamentale significato il fatto che i lineamenti fenomenici generali del d. possono venire osservati non solo nelle psicosi endogene, specialmente in quelle schizofreniche, ma anche nelle affezioni cerebrali organiche, nell'ambito delle psicosi a base somatica.

Anche le percezioni deliranti non sono specifiche per la schizofrenia poichè esse occasionalmente si possono incontrare (come anche tutti i sintomi psicopatologici schizofrenici) in psicosi a base somatica, particolarmente in quelle epilettiche, tossiche, encefalitiche, luetiche (Janzarik, 1955; Huber, 1961 b; Callieri e Semerari). Certo, la percezione delirante è sempre un sintomo schizofrenico, è un segno (anche se non senza eccezioni) di quello che clinicamente chiamiamo schizofrenia. Lo stato d'animo delirante e la percezione delirante, nelle psicosi organiche, sono per lo più fugaci e, quando il malato guarisce, vengono ben corrette o per lo meno messe da parte e non integrate nella personalità; tutto ciò, certamente, può accadere anche negli schizofrenici dalle cui esperienze deliranti, in molti casi, non è ben delimitabile (sul piano psicopatologico-fenomenologico) il d. che si verifica nelle psicosi organiche. Fondamentalmente, un d. può insorgere in tutti i processi cerebrali, soprattutto nella paralisi progressiva, nell'epilessia, nei tumori cerebrali e nelle encefaliti. Presupposto necessario è, evidentemente, la presenza di un processo, non massivamente destruente, di intensità poco marcata, di carattere prevalentemente irritativo, che lasci relativamente intatti i sistemi funzionali neuronici e conduca non tanto a semplici sintomi neurologici di deficit o a disturbi quantitativi della coscienza, quanto piuttosto a fenomeni complessi, positivi, di disinibizione e di stimolo, in ambiti neurologici e psicopatologici, ad una liberazione di già predisposte capacità di esperire (Huber, 1957, 1961, 1964).

Disturbi acuti della coscienza vengono provocati dalle più diverse cause somatiche. Dal quadro psicopatologico non si può dedurre se si tratti di sequele di una ferita cerebrale, di una malattia infettiva, di uremia, di coma diabetico o di un'altra malattia internistica. In tutti questi stati, come pure nell'ebbrezza alcolica, si verificano, sulla base dell'ansia, reazioni paranoidi e anche intuizioni simildeliranti. Raramente si giunge a decorsi più prolungati, in cui la sintomatologia delirante dura più a lungo; raro è anche un «d. di spiegazione», secondario, che cerca di spiegare i disturbi psicosensoriali.

Nell'ambito di quelle psicosi a base somatica, reversibili, senza obnubilamento della coscienza, che Wieck ha raccolto insieme con il termine di *sindromi di transito*, vengono osservate più spesso psicosindromi amnestiche, più raramente psicosindromi paranoidi, paranoidi-allucinatorie, allucinatorie, confabulatorie-espansive (Scheid; Wieck, 1956).

Nel decorso di alcune psicosi organiche, ad es. nelle psicosi da anemia perniciosa, sindromi di transito paranoidi e paranoidi-allucinatorie hanno, accanto ai quadri depressivi e aspontanei, un ruolo evidentemente maggiore di quello posseduto dalle forme con obnubilamento della coscienza (Scheid).

Psicosi sintomatiche vere e proprie, cioè presenti in diverse malattie somatiche, primariamente extracerebrali, possono presentarsi come marcate sindromi deliranti, lasciando in secondo piano, per lo meno inizialmente, i segni dell'obnubilamento della coscienza. La psicosindrome paranoide e paranoide-allucinatoria appartiene ai caratteristici tipi esogeni di reazione, nel senso di Bonhoeffer (Conrad, 1960; Huber, 1968, 1972).

Schizofrenie sintomatiche sono state osservate dopo l'uso o l'abuso di mezzi medicamentosi (antiasmatici, amine simpaticomimetiche, anoressici), nelle endocrinopatie, nella cosiddetta psicosi da anemia perniciosa, nelle gravi distrofie, nell'encefalite da tifo petecchiale, nell'encefalopatia reumatica, nelle encefaliti, nelle psicosi postraumatiche, nei tumori cerebrali, nella paralisi progressiva e nell'arteriosclerosi cerebrale, nelle epilessie e dopo le intossicazioni. In queste psicosindromi, di tipo schizofrenico e particolarmente paranoidi e allucinatorie-paranoidi, nell'ambito delle psicosi su base somatica, bisogna ammettere un fattore individuale di predisposizione; in alcuni casi, ma davvero non in tutti (Walther-Buel).

Alcune volte si può osservare, in casi atipici e sporadici di encefaliti spontanee, forse virali, in adulti, una sindrome

Digitized by Google

paranoide-allucinatoria con vago stato d'animo delirante e con d. di avvelenamento, come pure quadri catatimici e cenestesici (Huber, 1961, b).

Evidentemente, ancora più spesso che negli altri processi cerebrali, si osservano in queste encefaliti sindromi deliranti schizofreniche, anche se temporanee e solo in certi stadi; in altri stadi del decorso si presentano univocamente chiare sindromi esogene.

Si verificano anche psicosi croniche schizofreniformi e paranoidi-allucinatorie, ad es. dopo danni cerebrali anossiemici (Röder-Kutsch e Scholz-Wölfling; Elsasser e Thewalt), talvolta dopo traumi cerebrali (Feuchtwanger e Mayer-Gross), come pure nell'abuso cronico di anfetamine, di fenmetrazina (Preludin®) e di efedrina.

Fondamentalmente, ogni sindrome schizofrenica e delirante è da intendere come psicosindrome aspecifica, reversibile o irreversibile, che indica una modificazione patologica di funzione del cervello, con o senza difetto anatomico (Conrad, 1960; Huber, 1957 a, 1961 a).

Importanti, per il problema del d., sono gli obnubilamenti acuti della coscienza o le sindromi di transito come gli *stati crepuscolari epilettici*. Qui, accanto alle intuizioni deliranti e ai disturbi psicosensoriali, si osservano non di rado interpretazioni abnormi di percezioni. Spesso si tratta, indubbiamente, di reazioni simildeliranti, le quali appunto insorgono dallo stato d'animo ansioso. Però ci sono anche casi in cui non è possibile cogliere un simile « motivo » e non è possibile precisare una differenza nei confronti delle percezioni deliranti degli schizofrenici. Le esperienze deliranti sembrano insorgere in rapporto cronologico con il regredire dei disturbi di coscienza e con la riacquistata capacità di far fronte alle impressioni provenienti dall'ambiente (Janzarik, 1955). Un tema oggi più raro di quanto fosse in passato è quello della *fine del mondo*, con quadri oniroidi spesso molto evidenti, con scene mutevoli in cui il soggetto, in crepuscolo, non raramente si sente coinvolto o si rispecchia. Se le esperienze crepuscolari, che non sempre sono soggette ad amnesia, vengono mantenute, allora può anche verificarsi un « d. residuo » cronico, in cui l'alterazione cronica della personalità non può però prescindere dal terreno su cui si sviluppa. Gli episodi deliranti nelle epilessie mostrano un certo rapporto con l'epilessia psicomotoria, con il lobo temporale e con il reperto elettroencefalografico (Landolt); durante la psicosi, che dura da giorni a settimane, il reperto elettroencefalografico può normalizzarsi o migliorare, ma anche chiaramente peggiorare (cfr. Huber e Penin, 1972).

Nel *delirium tremens* si osservano talvolta reazioni paranoidi, sulla base dell'ansia, e a volte anche fugaci « intuizioni », che però, proprio a causa di questa fugacità, non meritano l'appellativo di deliranti. L'*allucinosi alcolica acuta* (d. alcolico acuto) si pone proprio al limite degli obnubilamenti acuti della coscienza. Certo vi sono casi molto prossimi al *delirium tremens*, che a buon diritto si possono intendere come forme abortive del d. acuto. Nelle altre allucinosi alcoliche non c'è tuttavia alcun obnubilamento della coscienza o, per lo meno, non è questo disturbo a dominare completamente il quadro, anche se a volte realizza veri e propri quadri di d. acuti. In più modi si può allucinare a coscienza completamente chiara, e sviluppare il d. Anche si possono spesso cogliere interpretazioni sbagliate di percezioni come reazioni simildeliranti, sulla base di angoscia, di estraneità, di panico. In altri casi, senza uno stato d'animo ansioso, si verifica una falsa interpretazione di percezioni, con un freddo e asciutto constatare, che è proprio di alcune percezioni deliranti schizofreniche. La diagnosi differenziale con la schizofrenia può essere molto difficile, e spesso si ha l'impressione che si sia manifestata una predisposizione schizofrenica, nel caso che si abbia a che fare con ereditarietà di tipo schizofrenico.

Il *d. alcolico cronico* oggi viene quasi universalmente non accettato. S'intendono con questo termine delle psicosi, o allucinatorie o paranoidi o a sintomatologia complicata, che perdurano malgrado la completa sottrazione dell'alcol, e che guariscono solo dopo molto tempo o non guariscono affatto. Si danno soprattutto in due forme: l'una, coglibile abitualmente come schizofrenia scatenata, appare veramente schizofrenica; l'altra è prossima alla sindrome di Korsakoff degli alcolisti; qui però il quadro di tipo esogeno, oltre ai disturbi della memoria, mostra anche allucinazioni e formazioni deliranti, cui si possono attribuire anche alcune confabulazioni (Benedetti).

Difficilmente interpretabili sono quelle psicosi alcoliche croniche nelle quali si produce prevalentemente o esclusivamente il *d. di gelosia*. In alcuni casi si ha l'impressione che l'effettivo periclitare del matrimonio o il fallimento sessuale stesso porti in modo normalmente comprensibile a pensieri di gelosia. In altri casi il carattere psicotico di tali pensieri è invece innegabile: qui vengono spesso fatte grottesche osservazioni e percezioni banali acquistano particolare significato. Si tratta allora di reazioni paranoidi in senso stretto, il cui presupposto sono l'impostazione e lo stato d'animo della gelosia. Non raramente anche le allucinazioni forniscono ulteriore materiale al d.; o meglio: la deformazione propria dell'impostazione delirante si estrinseca anche con disturbi psicosensoriali che tematicamente le si adattano.

Il *d. da cocaina* è anch'esso, preferibilmente, un d. di gelosia. Per i tipi di insorgenza, le cose stanno pressappoco come nelle psicosi alcoliche croniche. Episodi deliranti passeggeri vengono osservati anche nella fase di disassuefazione dall'abuso cronico di barbiturici (Hormia); e così pure psicosi paranoidi, in parte recidivanti, si verificano in intossicazioni croniche e in abuso da *anfetamina* (Alliez). V. ANFETAMINA.

Le amine simpaticomimetiche o amine del risveglio e gli anoressanti determinano sovente in chi ne abusa, e senza diretto rapporto con la durata e l'intensità dell'abuso, psicosi schizofreniformi con sintomatologia delirante; tali psicosi a volte possono anche trapassare in una schizofrenia cronica (Yoshimoto; Hansen; Panse e Klages). Talvolta simili psicosi possono insorgere anche dopo l'assunzione di una singola dose eccessiva, e non soltanto dopo un abuso prolungato (Connell).

Sindromi deliranti vengono osservate anche per l'assunzione di numerosi altri farmaci; così, ad es., psicosi recidivanti o croniche, con allucinosi e pensieri deliranti dopo l'abuso o il necessario uso terapeutico di *antiasmatici* a base di farmaci parasimpaticolitici (atropina, scopolamina) (Bussow). Se si tratti di vere e proprie psicosi schizofreniche, non può essere chiaramente stabilito (Huber e Penin, 1972). Di significato pratico sono anche le psicosi consecutive a idrazide dell'ac. isonicotinico, a terapia con cortisonici, a disulfiram, ad antiparkinsoniani, come pure ad antistaminici (Huber, 1952). Episodi deliranti passeggeri e di breve durata vengono osservati anche dopo intossicazioni acute (tricloroetilene, ossido di carbonio, benzina, anidride solforosa), nell'ebrezza complicata e in quella patologica, e nell'ambito delle psicosi sperimentali indotte da LSD. Recentemente nell'abuso di LSD e di altre droghe sono state osservate psicosi analoghe, che a volte possono recidivare anche senza la ripetizione dell'assunzione.

A volte psicosi paranoidi si osservano in *malattie*

Digitized by Google

ematologiche; tali psicosi spesso non sono distinguibili dalle forme schizofreniche e lasciano riconoscere un certo parallelismo con lo stato della malattia di base. Nelle cosiddette psicosi da anemia perniciosa, sindromi paranoidi di transito possono avere importanza pratica. È molto raro osservare schizofrenie sintomatiche nelle *endocrinopatie*. Episodi schizofrenici e deliranti sono stati visti nell'insufficienza surrenale cronica, nella sindrome di Cushing, nell'Addison, nelle ipertireosi, nell'ipoparatiroidismo e nell'ipotiroidismo tardivo.

Le *psicosi da mixedema* mostrano, per lo più, primitive e uniformi intuizioni deliranti, collegate spesso con senso di colpa, completamente correggibili; più rari sono i d. ipocondriaci e quelli di incombente fine del mondo. Nelle psicosi da tetania si osserva in primo piano un'esperienza delirante collegata con crisi di angoscia, di morte e con disestesie (Huber, 1956, 1957 b).

In tutte le forme di *demenza* (v.) si possono riscontrare « intuizioni » deliranti, legate in parte allo stato dell'umore di base, in parte alla mancanza di critica, in parte ad entrambe queste condizioni. In tali isolati e transitori spunti deliranti non si può parlare propriamente di d., così come non se ne può parlare nelle sopraccennate confabulazioni dei dementi amnestici e nelle « intuizioni » ipocondriache di alcuni pazienti con arteriosclerosi, traumi cerebrali o atrofie cerebrali primarie.

Nella *paralisi progressiva* le produzioni di tipo delirante sono più ricche. Qui spesso appare evidente che lo stato d'animo espansivo-euforico produce il cosiddetto d. di grandezza, inaccessibile a qualsiasi critica e capacità di giudizio. Lo stesso dicasi per le formazioni deliranti nichilistico-ipocondriache, emergenti sulla base di stati depressivi e paralitici. Nelle paralisi progressive trattate (a volte anche in quelle non trattate) si trovano occasionalmente formazioni deliranti più produttive e più rigide, che non sono più differenziabili dalla sintomatologia schizofrenica. Le sindromi allucinatorie-paranoidi dei paralitici trattati (che assomigliano a schizofrenie croniche) e, in generale, le formazioni deliranti delle psicosi su base somatica non sono deducibili nè dai tratti della storia vitale nè dalle precedenti progettazioni mondane. In gran parte dei casi il d. paralitico si distingue, per una minore differenziazione e una maggiore primitività e grossolanità, da quello schizofrenico, specie da quei quadri schizofrenici deliranti cronici con tipo di pregnanza prossimo alla paranoia e con personalità non destrutturata; in questi casi il d., riccamente articolato, abbraccia tutti gli ambiti psichici e spirituali, gli strati più profondi del sentimento (amore, gelosia) o quelli più elevati del valutare e del credere (concezioni del mondo, religione, profezie); (cfr. Kolle; Huber, 1964 b).

Nei *senili* si riscontrano manifestazioni simildeliranti, per lo più nel senso dell'impoverimento, dell'esser frodati o derubati, o di altro danneggiamento. Spesso il disturbo dell'attenzione partecipa in modo evidente alla formazione del d. Nelle recidive il d. diviene tematicamente più povero, più pallido, più insensato, fino a non potersi più riconoscere, nella demenza avanzata (Predescu).

In alcuni quadri, specie iniziali, di tipo schizofrenico, si deve pensare se non si tratti di schizofrenie che la senilità non fa altro che scatenare. La decisione dipende dall'impostazione clinica e non è più legata soltanto all'esperienza. È difficile poter pensare che il d. produttivo dei senili possa essere in certo senso la conseguenza immediata delle alterazioni cerebrali (senili o di altro genere).

In tali casi, come pure in certe allucinosi alcoliche e psicosi anemiche, è indicata l'*impostazione pluridimensionale*, secondo Birnbaum e Kretschmer. Naturalmente, è raro che i risultati siano univoci, data la presenza di troppe incognite nel calcolo.

La trattazione multifattoriale e analitico-strutturale rende possibile una migliore comprensione del caso singolo. Essa è particolarmente utile quando, accanto ai sintomi-guida propri delle psicosi organiche, vi sono sindromi di tipo endogeno e deliranti, che per un tempo più o meno lungo dominano il quadro o si mescolano con i sintomi psicorganici. Una cotale trattazione è parimenti utile quando — ed è quasi sempre il caso — i momenti dipendenti dalla personalità e dalla situazione vengono ad influire sulla dinamica del decorso, delle manifestazioni e del regredire della psicosi. Qui va relativizzata la distinzione tra fattori patogenetici e fattori patoplastici (Birnbaum); infatti momenti che prima erano considerati solo come patoplastici (predisposizione individuale, fattori peristatici somatici e psichici) sono invece da considerare come rilevanti per il manifestarsi, compensarsi, scompensarsi e ricompensarsi della psicosindrome, cioè sono da considerare come patogenetici, nell'analisi causale pluridimensinnale del singolo caso (Huber, 1968 b).

Nelle sindromi di transito paranoidi e allucinatorio-paranoidi, come pure nelle psicosindromi deliranti irreversibili (nell'ambito delle psicosi su base somatica), vi sono abitualmente molti fattori esogeni indipendenti e quindi è probabile una genesi multifattoriale.

Ai fattori farmacologici, all'impiego normale o eccessivo di medicamenti, particolarmente nell'asma bronchiale, nel parkinsonismo e nei processi cerebralorganici lentamente progressivi, spetta qui un significato patogenetico particolare (Peters). Il sovrapporsi alla malattia di base di parecchie *noxae* esogene (ad es. nella paralisi progressiva trattata con malaria) e il sopraggiungere di una *noxa* che agisce acutamente e spesso è transitoria (accesso febbrile, crisi ipotensiva, essiccosi e certi medicamenti a dosi terapeutiche) hanno una significativa importanza pratica (Huber, 1972).

Anche l'insorgenza di sviluppi paranoidi in età involutiva può essere compresa meglio con l'aiuto dell'approccio pluridimensionale. Un'atrofia cerebrale (che, al pari di altri spostamenti del « fondo » endogeno, è da considerare soltanto come fattore aspecifico e variabile) rende del tutto impossibile (Schimmelpenning), proprio a causa dell'alterazione cerebralorganica, il dominio e l'elaborazione di una « costellazione generale favorente il d. », nel senso della triade di Kretschmer, di carattere, esperienza vissuta e ambiente.

In certe sindromi deliranti schizofreniche difettuali un analogo significato spetta all'atrofia cerebrale: qui si verifica un abbassamento del livello generale di energia psichica, in corrispondenza di tutti i piani psichici fondamentali (« difetto puro »: Huber, 1961 a); ne consegue che l'individuo, dopo il declinare della psicosi acuta, non è più in grado di eliminare i residui del d. e di costruire una nuova personalità (Huber, 1961 a).

Molto divergenti sono le vedute circa la nosologia, la psicopatologia e il decorso del cosiddetto *d. dermatozoico*, nel quale si può riconoscere particolarmente bene l'inseparabile addentellarsi tra d. e disturbi psicosensoriali (Huber, 1964 b). La sindrome si presenta per lo più come prodromo di malattie cerebralorganiche destrutturanti, ma a volte anche nell'ambito di tipologie psicotiche endogene, sia depressive che schizofreniche (Callieri e Priori). Il d. dermatozoico è già contenuto nell'esperienza primaria e non è derivabile dalle sensazioni somatiche (come interpretazione delirante successiva), al pari di quanto accade per le esperienze sessuali d'influenzamento degli schizofrenici (Huber, 1955).

Diverso è il fatto che gli ammalati a volte siano capaci di un distanziamento e in altri periodi abbiano invece

Digitized by Google

l'incrollabile convinzione di essere affetti da una parassitosi (Huber, 1957 a). Parte essenziale della sindrome psicopatologica sono i disturbi, qualitativamente abnormi, del sentimento somatico, quali si verificano anche nelle psicosi endogene del tipo cenestesico e in quelle organiche o nei processi cerebrali vascolari. La base sensitiva della modalità esperienziale è la stessa, nell'un caso e nell'altro. Nel decorso del d. dermatozoico, come nelle schizofrenie, si può osservare una forte oscillazione del giudizio di realtà, accanto all'immediata certezza della realtà (Huber, 1957 a). Casi duplici, di d. dermatozoico inducente e di reazione indotta, non sono rari là dove vi siano una stretta comunanza di abitazione e un'aumentata suggestionabilità. Dal d. dermatozoico (zoopatia esterna, di superficie) può esser distinto, come forma interna, il *d. enterozoico*, cioè di avere in corpo uno o parecchi animali (Callieri e Priori, 1962).

Ciclotimia

Nelle *depressioni ciclotimiche* sono frequenti le interpretazioni paranoidi di percezioni; esse sono comprensibili sulla base dello stato d'animo depressivo, disperato o nichilistico; questo però (analogamente ai rapporti che si hanno nelle reazioni paranoidi degli schizofrenici) è incomprensibile e, psicologicamente, non ulteriormente derivabile.

Tali interpretazioni abnormi sono quindi solo delle reazioni simildeliranti, con sottostruttura endogena. Come nelle schizofrenie, parliamo di «reazioni paranoidi a sottostruttura endogena». Se insorge un'inequivocabile percezione delirante, allora secondo noi bisogna abbandonare l'ambito della ciclotimia ed entrare in quello della schizofrenia.

In alcuni casi, non del tutto rari, è difficile, se non impossibile, decidere se si tratti di reazione paranoide o di vera percezione delirante. Non è questo l'ultimo motivo che induce a mantenere ampiamente aperta la tipologia differenziale fra depressione ciclotimica e depressione schizofrenica. Nemmeno il criterio del decorso rende qui sempre possibile una decisione. Si deve ricordare che per noi la ciclotimia e la schizofrenia sono soltanto *tipi* nell'ambito delle psicosi endogene, con possibilità di passaggi e di casi intermedi.

Il d. vero e proprio si riscontra assai più spesso nella schizofrenia, tuttavia esso è presente anche nella ciclotimia, nella forma dei *temi deliranti depressivi* primari, di colpa, impoverimento, ipocondria (Weitbrecht, 1960, 1963), di disprezzo e di morte. Diversi sono i tentativi di spiegare il perché queste tematiche siano le predilette dei depressivi ciclotimici. Queste angosce possono essere intese come sintomo diretto dell'ignota malattia di base oppure come reazione psichica allo stato depressivo-vitale di fondo, all'inibizione e all'incapacità di decidersi, alla scomparsa dei sentimenti di simpatia, all'esperienza della perdita della risonanza e della comunicazione. Ciò fino ad un certo punto può essere vero. Si parla, allora, con Weitbrecht, di sentimenti di colpa secondari, di timori ipocondriaci, di preoccupazioni per l'aspetto economico dell'esistenza. Tuttavia, solo una parte degli autorimproveri e delle eccessive preoccupazioni per la salute e per l'esistenza materiale sono da intendere come reazioni psichiche a sottostruttura endogena. Molti altri sensi di colpa, spesso del tutto difformi, molti nichilismi ipocondriaci, molte grottesche angosce di impoverimento (che largamente superano l'ambito del comprensibile) non si possono invece intendere in tale maniera.

Secondo la concezione di K. Schneider, queste angosce non sono sintomi prodotti dalla psicosi; si tratta semplicemente delle angosce originarie dell'uomo, che vengono messe a nudo dalla psicosi. Le preoccupazioni per la propria anima, il proprio corpo e i bisogni materiali della vita rappresentano le angosce proprie dell'uomo; queste caratterizzano in maniera autentica la fragilità, l'insicurezza e l'abbandono dell'uomo, ma nell'individuo normale non vengono in luce oppure ci vengono soltanto in certe ore meditative o negli stati di depressione del fondo. Nella depressione ciclotimica queste angosce primordiali, esistenziali, divengono potenti in maniera straordinariamente vivida e penetrante. Non si può quindi attribuire al caso il fatto che proprio queste angosce sogliono tormentare gli psicotici, dato che esse sono radicate profondamente nell'essere umano, come caratteristiche metaindividuali. Esse vengono soltanto messe a nudo, scoperte, portate alla luce.

Poiché con questa concezione Schneider punta non su di un'analisi ontologica ma su un'analisi esistenziale psicologica, quelle tre angosce primordiali possono essere variabili e aumentabili, ad es. aggiungendo quella relativa alla vergogna.

Spesso nella depressione ciclotimica si riscontra che ansie del tutto individuali assumano proporzioni eccessive. Un'angoscia reale, ad es. di carattere economico o riguardante lo sviluppo del proprio bambino, durante la fase ciclotimica non è più controllata e sovrasta la mente del malato. Quando la fase scompare, allora si vede come l'angoscia reale possa di nuovo esser controllata in maniera adeguata, e inserita ordinatamente nella fluente trama della vita.

Con questa interpretazione del d. ciclotimico, quale trasparizione e discoprimento delle angosce originarie umane, non possiamo certo pensare di aver chiarito l'esistenza stessa della psicosi; con ciò è anche impossibile affermare tutta la sua sintomatologia. Si può cogliere solo uno dei sintomi, e cioè l'intuizione delirante, limitatamente alla determinazione del solo contenuto, del suo tema. Certamente, il presupposto risiede in una depressione «psichica» profonda, la quale, com'è noto, non si determina in tutte le depressioni ciclotimiche. Queste sono piuttosto caratterizzate da disturbi dei sentimenti del corpo, nel senso della «depressione vitale». In molti altri casi, poi, si manifestano disturbi dei sentimenti somatici, senza che lo stato globale assuma il carattere depressivo: si tratta della *depressio sine depressione*.

Proprio nelle depressioni leggere, che arrivano meno in profondità, il paziente, di fronte ad esperienze e ad alterazioni insorte in modo patologico, può reagire effettivamente in un modo paragonabile a quello della sua vita normale, può avere semplicemente a che fare con l'abbassamento dei suoi sentimenti vitali, e sviluppare in tal modo sentimenti di colpa secondari, comprensibili, derivabili, nonché preoccupazioni circa la salute e il benessere materiale. È indubbio che in ogni psicosi, ed anche nella depressione ciclotimica, si possano avere e scorgere rapporti geneticamente comprensbili (Huber, 1964 b).

Le spacconate, le fantasie, i piani esaltati dei *maniaci ciclotimici*, con il loro carattere simildelirante e fugace, non possono essere paragonati ai sintomi deliranti dei depressi ciclotimici. Le fugaci e ludiche esperienze di grazia nella mania non si prestano ad essere considerate come l'inverso del d. depressivo di peccato; le diffuse grandezzate e la prodigalità del maniacale non possono concorrere con la pregnanza del d. depressivo nichilistico d'impoverimento (Weitbrecht, 1960).

Ad un approfondito esame non si può dire che lo stato d'animo maniacale sia in alcun modo il quadro speculare

Digitized by Google

di quello depressivo. Nelle trovate espansive dei maniacali l'elemento-guida è lo stato di giocondità, di gaiezza, l'iperattività, l'ipervalutazione di sé, il piacere di intraprendere. Non c'è però la gioia vera e propria, quella che designa l'esistenza in modo fondamentale, così come è per le angosce originarie. Quindi anche l'elazione maniacale non è disvelante delle gioie, delle speranze, delle attese umane generali, come invece lo è, dell'opposto, l'angoscia. (V. anche: MANIACODEPRESSIVA PSICOSI).

Schizofrenia

La schizofrenia (v.) è la malattia delirante in senso stretto. Si è sempre cercato di far valere il d. schizofrenico come d. vero e proprio. Detto in modo diverso: dove c'è un vero d., là c'è una sintomatologia schizofrenica, anche se non si può dire che vi sia, senza eccezione, una schizofrenia clinica. La percezione delirante è un sintomo schizofrenico, anche se talvolta essa si verifica anche in psicosi di altro genere. Dove vi sono vere percezioni deliranti, là bisogna porre la diagnosi clinica di schizofrenia; nel caso che si tratti di una malattia su base somatica, ivi si può allora parlare di una schizofrenia sintomatica.

Le percezioni deliranti non sono quasi mai isolate, esse sono per lo più collegate con altri sintomi psicotici, schizofrenici. Abitualmente il d. si lega con altre modalità abnormi di esperienza, ad es. allucinatorie; ciò anzi accade quasi sempre (Kolle, Huber, 1964 b). Molto difficile diviene il problema nel caso in cui si debba pensare ad una psicosi schizofrenica (*sensu lato*) solo sulla base di « intuizioni » particolari, grottesche. Indipendentemente dall'ordinamento nosologico, rarissimi sono questi casi, caratterizzati da « intuizioni » deliranti e reazioni paranoidi, e da una formazione delirante circoscritta e sistematica, mentre per il resto la personalità è integra (Huber, 1964 b).

Se la psicosi clinicamente appare tuttavia sicura, allora una consimile malattia delirante la chiamiamo *parafrenia* o anche *paranoia*, termini con i quali, in ogni caso, intendiamo una psicosi (schizofrenica).

Le formazioni deliranti più o meno delimitate, nel senso della paranoia (parafrenia), sono state prese molto in considerazione dal punto di vista *psichiatrico forense*, sebbene la rarissima paranoia pura non abbia in pratica alcuna importanza di rilievo casistico (Turcin). Nel d. conchiuso e conseguente del malato lucido e ordinato c'è sempre da tener conto di una particolare forza d'urto dell'azione delirante motivata (Janzarik, 1956 b).

In genere sono i d. di persecuzione e quelli di gelosia a fornire spunto per azioni criminali, specialmente per delitti (uccisioni, ferimenti, assassinio del coniuge); è particolarmente la famiglia del delirante a trovarsi in pericolo.

La questione di base è: sviluppo di una personalità o processo? Nel primo caso non parliamo di uno sviluppo patologico ma soltanto di uno sviluppo abnorme. L'alternativa: sviluppo abnorme di personalità o processo patologico, per noi, riguarda ancora in pieno il problema moderno della paranoia. Invero, in certe personalità psicopatiche, fanatiche, espansive, diffidenti, insicure di sé, sensitive, si danno a volte sviluppi che portano a « intuizioni » altamente alienanti, davvero « pazze ». Tuttavia noi (con Kolle) non siamo dell'opinione che da questi casi fino alla paranoia psicotica sia possibile tracciare una semplice linea continua, e manteniamo fondamentalmente separata la paranoia psicotica da quella del tipo « sviluppo psicopatico ». Se ancor oggi parliamo in generale di paranoia, intendiamo con questo termine uno stato psicotico. Non dimentichiamo, comunque, che ci sono casi (specie alcuni con « intuizione » di gelosia) che restano insolubili anche al criterio nosodromico, cioè anche dopo un lungo decorso. Ciò si oppone al fatto che vi sono anche casi di paranoia psicotica i quali non sono caratterizzati altro che da « intuizioni » deliranti e che non possono essere in altro modo colti.

Anche gli aspetti nosodromici non aiutano molto. Nella paranoia pura, come del resto anche nelle schizofrenie, si possono verificare guarigioni complete senza difetto; ma il d. può ripresentarsi, spontaneamente o per influenze puramente psicologiche. In altri casi manca la lenta progressività, e la personalità permane pienamente conservata, senza i segni di una destrutturazione. Non si possono mantenere validi i criteri nosodromici di Kraepelin circa la paranoia. In generale, la correzione e la completa scomparsa del d., anche dopo un decorso di decenni, non possono più costituire prova a sfavore di una malattia delirante pura (Huber, 1955).

Secondo noi non esiste alcuna prova clinica in favore della concezione di Gaupp; per questo A., accanto alle due possibilità, di processo e di sviluppo, ve n'è una terza, cioè una forma particolare di paranoia, che non appartiene né ai processi schizofrenici né agli sviluppi abnormi di personalità. Ad evitare equivoci, sarebbe meglio non parlare più di paranoia. Le forme psicotiche le chiamiamo parafrenie, quelle non-psicotiche le chiamiamo sviluppi paranoidi di personalità.

Queste parafrenie trapassano, senza netti limiti, in altre forme paranoidi delle schizofrenie. Anche il d. di nocumento presenile di Kraepelin o la paranoia d'involuzione di Kleist costituisce per noi un tipo non nettamente delimitabile dall'ambito schizofrenico.

Anche se nel singolo caso non si può sempre chiarire se si tratti di uno sviluppo paranoide o di un processo parafrenico, tuttavia questa alternativa va sempre posta, e nella maggior parte dei casi si finisce per arrivare ad una soluzione. La presenza di una parafrenia non è mai deducibile dalla personalità e dalle sue esperienze; tuttavia spesso i suoi contenuti, i suoi temi, mostrano ancora stretti legami con la struttura premorbosa della personalità e con la situazione di vita; e ciò in modo più comprensibile di quanto invece accada per il d. schizofrenico. I temi riguardano o la propria persona (ipocondria, genealogia) o gli altri (persecuzione, danneggiamento, gelosia) o gli oggetti (invenzioni, scoperte).

Psicologicamente, nella parafrenia si urta contro un limite insuperabile. Né l'interpretazione psicoanalitica né quella analitico-esistenziale possono qui condurre oltre. Non ci possiamo rappresentare come semplicemente alterato o modificato l'esserci del delirante; è *tutta* la sua presenza nel mondo che è completamente cambiata, trasformata (Kunz). Però non si può comprendere come da una simile totale trasformazione dell'esserci derivi proprio un *d.* Resta qui il problema fondamentale: questa trasformazione dell'esserci è la conseguenza di una malattia (somatica) oppure è da intendere metodologicamente nel senso della psicoanalisi, come « neurosi » condizionata dalle esperienze vissute? La pura analisi esistenziale di Ludwig Binswanger presuppone la psicosi come tale, mentre altri AA. prescindono dall'ipotesi dell'insorgenza della psicosi e del d., interpretabile antropologicamente. In ogni caso, la trattazione analitico-esistenziale e antropofenomenologica del d., pur focalizzando singolarmente molte cose esatte, non conduce oltre dal punto di vista psicopatologico (Huber, 1964 b). Si urta contro un muro. Con buone ragioni si ammette che dietro questo muro sia in gioco un accadere patologico somatico, cui però di sicuro sul piano psichico non consegue — in modo immediato e ininterrotto — il d. Fino ad ora non è stato

Digitized by Google

possibile dimostrare la malattia; d'altro canto, anche un'interpretazione psicogenetica del d., cioè un'interpretazione analitico-costruttiva, non è confutabile nelle sue linee generali. Particolarmente in quei deliranti i quali mostrano solo « intuizioni » deliranti (con il loro corteo di elaborazioni), ci si può sempre domandare se effettivamente qui si abbia a che fare con una malattia somatica, cioè con una malattia che un giorno sarà possibile cogliere e conoscere, o dal punto di vista istopatologico o da quello fisiopatologico. Certo qui sono giustificati i più seri dubbi e qui però termina anche l'indagine empirica sul d.

Terapia

Che non esista una *terapia* specifica per il d. risulta dalle sovraesposte considerazioni cliniche. Il trattamento elettroconvulsivante e quello psicofarmacologico possono ricacciare indietro l'esperienza delirante, fino a farla scomparire del tutto. Però possono anche attivarla o addirittura farla manifestare per la prima volta. Numerosi sono i contributi concernenti le modificazioni della struttura del d. indotte dal trattamento con psicofarmaci (cfr. Huber, 1964 b). Nel d. acuto e subacuto la terapia neurolettica può esercitare un buon effetto, con dissolvimento dei temi deliranti e comparsa di una buona critica, allorquando si riesce a spegnere lo stato d'animo delirante (che però talvolta può ritornare quando si riducano le dosi: Janzarik, 1956 a). La terapia con psicofarmaci può evidenziare differenze di struttura psicopatologica nelle formazioni deliranti schizofreniche: nelle forme deliranti acute la trasformazione dell'esperienza vissuta dipende dall'irruzione della psicosi nella sfera emotiva; invece nelle forme deliranti croniche (i cui tratti fondamentali non si dissolvono con i farmaci) la trasformazione dell'esperienza vissuta appare già saldamente ancorata nei tratti della personalità.

Episodi paranoidi con percezioni deliranti possono essere provocati dal trattamento con elettroshock nelle sindromi depressive ciclotimiche (von Baeyer, 1957). Anche l'effetto stimolante aspecifico della *pneumoencefalografia* può condurre alla scomparsa di esperienze psicotiche deliranti acute, in immediato rapporto con l'intervento; ma può anche condurre ad un « rivelatore aumento dei sintomi » (von Baeyer), all'insorgere, per la prima volta, di esperienze deliranti e di altre esperienze schizofreniche (Huber, 1957 a).

In seguito a una *lobotomia* o ad una *leucotomia* il d. e le allucinazioni possono scomparire immediatamente, oppure persistere con le stesse modalità formali, tematiche ed emotive, oppure perdere la loro tormentosa penetranza e il riferimento personale (Freeman). In ca. 1/3 dei casi i temi deliranti scompaiono, in 1/3 persistono in forma indebolita, emozionalmente disattualizzata, in 1/3 però persistono invariati (Miller). Indubbiamente questo effetto, che non dipende dal metodo operatorio (topectomia, talamotomia, leucotomia, unilaterale o transorbitaria) si basa — nella sua azione antidelirante, antiallucinatoria e antiossessiva — sull'ottundimento dell'affettività e sullo sdifferenziamento e la primitivizzazione della vita affettiva. Una simile modificazione del quadro di stato di una sindrome delirante che dura da lungo tempo si può osservare dopo un intercorrente danno del lobo temporale, per trauma cerebrale o embolia cerebrale (Oldham).

Un accadere simildelirante che riposa su stati d'animo acuti o cronici scompare con la modificazione della situazione di base. Qualcosa di simile vale anche per la maggior parte delle altre esperienze deliranti secondarie, di ogni specie e su ogni terreno, anche allucinatorio. La prognosi del d. (primario) schizofrenico, anche senza terapia, non è così cattiva come in passato si era inclini ad ammettere.

In circa la metà di tutte le schizofrenie, con stadio iniziale paranoide o paranoide-allucinatorio, il d. va regredendo sempre più negli stati di mezzo e in quelli tardivi; in tal modo nelle catamnesi di lunga durata, nel 52,7% di tutti i decorsi schizofrenici si osserva una caduta di tutti i sintomi psicoticoproduttivi; si hanno tipi aspecifici di remissione, di cui un buon 20% è costituito da remissioni complete (Gross, Huber e Schüttler).

Buona prognosi del d. significa sempre capacità di autocritica. Questa *insight* mostra, negli schizofrenici, gradi diversi.

La soluzione più incompleta sarebbe la seguente: si è appreso che la gente si urta con il proprio d., che si viene in conflitto, che gli altri non ci credono, che si viene presi per « pazzi » e si viene internati. Ne consegue che si tace, non si parla, solo per ragioni esteriori. Si recita la commedia. Ma ciò non riesce sempre e, comunque, non può durare molto. La dinamica, la potenza di quanto accade dentro, prima o poi, torna a manifestarsi, ad apparire all'esterno.

Una seconda possibilità è la seguente: il d. col tempo viene a perdere di valore, di realtà e di efficacia. Può essere accaduto così o così, lo si lascia ormai in dubbio, non si prende più posizione, la cosa ormai non è più così importante, ci si ritira da ciò.

La terza possibilità, il grado massimo della guarigione, sarebbe la vera e propria presa di coscienza con correzione completa, obiettivante, comportante una soluzione convinta: non c'era nulla di vero, mi sono sbagliato. Non vi è dubbio che, nel d. schizofrenico, un tale tipo di soluzione esiste, anche se raramente. Questo tipo di esito ci autorizza a parlare di un d. schizofrenico guarito.

Bibliografia

Anderson M., Guerra A., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1956, **19**, 3.
Baeyer W. v., *Nervenarzt*, 1955, **26**, 369.
Baeyer W. v., *Nervenarzt*, 1957, **28**, 100.
Benedetti G., *Die Alkoholhalluzinosen*, 1952, Thieme, Stuttgart.
Benet J., *Encéphale*, 1960, **49**, 177.
Bilikiewicz T., Sulestrowski W., Wdowiak L., *Ann. Médicopsichol. (Paris)*, 1957, **115**, 52.
Binswanger L., *Schizophrenie*, 1957, Neske, Pfullingen.
Birnbaum K., *Der Aufbau der Psychose*, 1923, Springer, Berlin.
Bleuler M., Willi J., Bühler H. R., *Akute psychische Begleiterscheinungen körperlicher Krankheiten. Akuter exogener Reaktionstypus*, 1966, Thieme, Stuttgart.
Callieri B., *Riv. Sper. Freniat.*, 1959, **83**, 86.
Callieri B., Priori R., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1962, **23**, 109.
Callieri B., Semari A., *Acta Neurol.*, 1960, **15**, 351.
Connell P. H., *Amphetamine-psychosis*, 1958, Chapman & Hall, London.
Conrad K., *Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns*, 1958, Thieme, Stuttgart.
Delay J., Deniker P., Alby J.-M., *Ann. Médicopsychol. (Paris)*, 1956, **114**, 135.
Elsässer G., Thewalt W., *Nervenarzt*, 1952, **23**, 81.
Freeman W., *Amer. J. Psychiat.*, 1957, **113**, 877.
Gaupp R., *Z. Neurol. Psychiat.*, 1942, **174**, 762.
Gross G., Huber G., Schüttler R., *Nervenarzt*, 1971, **42**, 292.
Gruhle H. W., *Nervenarzt*, 1951, **22**, 125.
Hormia A., *Encéphale*, 1957, **46**, 245.
Huber G., *Nervenarzt*, 1952, **23**, 283.
Huber G., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1955, **23**, 6.
Huber G., *Nervenarzt*, 1956, **27**, 440.
Huber G., *Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen*, 1957 a, Springer, Berlin.
Huber G., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1957 b, **25**, 491.
Huber G., *Nervenarzt*, 1961 b, **32**, 491.
Huber G., *Neuroradiologie und Psychiatrie*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, I, B, 1964 a, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
Huber G., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1964 b, **32**, 429.
Huber G., *Bibl. Psychiat. Neurol.*, 1968 b, **137**, 43.
Huber G., *Klinik und Psychopathologie der organischen Psychosen*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, II, 1972, Springer, Berlin.
Huber G., *Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten Aerzte*, 1974, Schattauer, Stuttgart.
Huber G., Penin H., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1968, **36**, 641.
Huber G., Penin H., *Psychische Dauerveränderungen und Persönlichkeit der Epileptiker*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, II, 1972, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
Janzarik W., *Arch. Psychiat. Z. Neurol.*, 1950, **183**, 328.
Janzarik W., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1951, **19**, 85.
Janzarik W., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1955, **23**, 533.
Janzarik W., *Encéphale*, 1956 a, **45**, 635.
Janzarik W., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1956 b, **81**, 61.
Janzarik W., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957, **80**, 173.
Janzarik W., *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. Ein Beitrag zur Differentialtypologie der Wahnphänomene*, 1959, Springer, Berlin.
Jaspers K., *Allgemeine Psychopathologie*, 1913, 1 ed., Springer, Berlin; 1946, 4 ed., Springer, Berlin.
Kehrer F. A., *Nervenarzt*, 1951, **22**, 121.
Kisker K. P., *Der Erlebniswandel der Schizophrenen*, 1960 a, Springer, Berlin.

Digitized by Google

Kisker K. P., *Nervenarzt*, 1960 b, **31**, 481.
Kolle K., *Der Wahnkranke im Lichte alter und neuer Psychopathologie*, 1957, Thieme, Stuttgart.
Kranz H., *Fortschr., Neurol. Psychiat.*, 1955 a, **23**, 58.
Kranz H., *Die paranoide Fehlhaltung*, in *Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie*, **II**, 1959, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin.
Kranz H., *Der Begriff des Autismus und die endogenene Psychosen*, in *Psychopathologie heute*, 1962, Thieme, Stuttgart.
Kretschmer E., *Der sensitive Beziehungswahn*, 1950 a, 3 ed., Springer, Berlin,.
Kretschmer E., *Nervenarzt*, 1950 b, **21**, 1.
Kretschmer E., *Z. Psychother. Med. Psychol.*, 1957, **7**, 183.
Kulenkampff C., Bauer A., *Nervenarzt*, 1962, **33**, 289.
Kunz H., *Z. Neurol.*, 1931, **135**, 671.
Landolt H., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1962, **87**, 446.
Lenz H., *Wien. Med. Wschr.*, 1957, 528.
Lunn V., *Nord. Med.*, 1953, **49**, 831.
Martin-Santos L., *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiat.*, 1952, **11**, 322.
Martin-Santos L., *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiat.*, 1953, **12**, 320.
Matussek P., *Nervenarzt*, 1948, **19**, 372.
Matussek P., *Wahnwahrnehmung, Halluzination und Wahn*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, **1**/2, 1963, Springer, Berlin.
Mayer-Gross W., *Psychopathologie des délires*, I Congr. Int. Psychiatrie, 1950, Paris.
Minkowski E., *Note Riv. Psichiat.*, 1956, **49**, 25.
Morselli G. E., *Psychopathologie des délires*, I Congr. Int. Psychiatrie, 1950, Paris.
Müller-Suur H., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1950, **18**, 44.
Münch F., *Arch. Psychiat. Z. Neurol.*, 1951, **186**, 390.
Oldham A. J., *J. Ment. Sci.*, 1953, **99**, 580.
Orelli A. v., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1954, **73**, 217.
Panse F., Klages W., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1964, **206**, 69.
Peters U. H., *Bibl. Psychiat. Neurol.*, 1967, **131**.
Predescu V. I., *Zh. Nevropat. Psikhiat.*, 1959, **59**, 1299.
Puchstein G., *Nervenarzt*, 1956, **27**, 117.
Roder-Kutsch T., Scholz-Wolfing J., *Z. Neurol. Psychiat.*, 1941, **173**, 702.
Sarteschi P., Marcheschi M., Pfanner P., *Rass. Studi Psichiat.*, 1961, **50**, 387.
Scheid W., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1960, **28**, 131.
Schimmelpenning G. W., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1959, **199**, 138.
Schmidt G., *Zhl. Neurol. Psychiat.*, 1940, **97**, 113.
Schmidt G., *Z. Neurol. Psychiat.*, 1941, **171**, 570.
Schneider K., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1949, **17**, 26.
Schneider K., *Nervenarzt*, 1950, **21**, 193.
Schneider K., *Klinische Psychopathologie*, 1967, 8 ed., Thieme, Stuttgart.
Schnizer, *Z. Neurol. Psychiat.*, 1914, **8**, 313; 417.
Schulte W., *Nervenarzt*, 1954, **25**, 401.
Storch A., *Nervenarzt*, 1959, **30**, 49.
Walther-Büel H., *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1968, **101**, 121.
Weitbrecht H. J., *Depressive und manische endogene Psychosen*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, **II**, 1960, Springer, Berlin.
Weitbrecht H. J., *Psychiatrie im Grundriss*, 1963, Springer, Berlin.
Wieck H. H., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1956, **81**, 1345.
Wieck H. H., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1957, **25**, 2.
Wyrsch J., *Die Person der Schizophrenen. Studien zur Klinik, Psychologie, Daseinweise*, 1949, Haupt, Bern.
Yoshimoto Ch., *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 1959, **13**, 174.
Zutt J., *Über verstehende Anthropologie*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, **1**/2, 1963, Springer, Berlin.
Zutt J., Kulenkampff C., *Das paranoide Syndrom in anthropologischer Sicht, Sympos. II Int. Kongr. für Psychiatrie, Zurich* 1957, 1958, Springer, Berlin.

KURT SCHNEIDER E GERD HUBER

DELIRIUM TREMENS: v. ALCOLISMO (I, 1051); DELIRI.

DELMAS, PARTO ALLA

È lo svuotamento rapido dell'utero nella seconda metà della gravidanza, ottenuto in seguito all'anestesia lombare e mediante la dilatazione manuale, tutte le volte che insorge la necessità impellente di liberare la donna per un reale pericolo materno o fetale, e la dilatazione della bocca uterina non lo permette. E siccome l'utero, prima dell'intervento, può essere, o ancora silente, oppure già in travaglio, bisogna distinguere, nel parto alla Delmas (e la distinzione è di capitale importanza ai fini pratici), un *parto forzato in rachianestesia*, da un *parto solamente accelerato*.

Invero l'esperienza clinica dimostra che è ben altra cosa, dal punto di vista delle difficoltà e dei pericoli, il dilatare un collo impreparato, rispetto ad una bocca uterina ormai in via di dilatazione. Del resto, si ricordi la definizione di *parto forzato* e di *parto accelerato*: nell'uno, per estrarre il feto, si dovrebbe forzare il collo dell'utero, conservato e chiuso, nel silenzio delle contrazioni uterine; mentre nell'altro si viene a forzare il collo, quando già la donna è in travaglio, e quindi già sono iniziati quei fenomeni dinamici che portano alla comparsa del segmento inferiore, alla scomparsa del collo ed alla formazione e dilatazione della bocca uterina. Ci si deve però ben intendere sul significato di *forzata* nel p. alla D., perchè in questo non si tratta di *forzare*, cioè di penetrare con forza nel collo non preparato e superare delle resistenze, ma di *vincere prima le resistenze naturali del collo con l'azione della rachianestesia*, così che alle dita operanti nel collo non rimane che un'azione secondaria molto blanda e mite. E dove la dilatazione blanda e mite non riesce, bisogna saper rinunciare alla forza, per non cadere nel parto forzato vero e proprio, con tutti quei pericoli che, per l'appunto, lo hanno fatto abbandonare, e saper sostituire altri metodi o altre vie.

In tal modo si vengono ad escludere dal p. alla D. i *casi di intervento nel parto normale*, dove l'atto fisiologico è pur sempre di gran lunga migliore e superiore ad ogni intervento; vale a dire nel p. alla D. non si tratta del *parto indolore e od ora fissa* ottenuto mediante la rachianestesia, come erroneamente è stato in un primo tempo creduto.

Nello stesso tempo, si debbono pure escludere dal p. alla D. i casi di parto forzato vero e proprio, e tutti quei casi di parto artificiale in rachianestesia che vengono eseguiti a dilatazione già completa, ad es.: con un'applicazione di forcipe o con un'estrazione podalica. In sostanza, l'essenza del p. alla D. è quella di saper utilizzare tutti quei vantaggi che può dare la rachianestesia nel travaglio di parto, ed è grande merito del Delmas l'avere saputo combinare insieme in un tutto unito *rachianestesia, dilatazione manuale, estrazione*.

Da notare che l'anestesia lombare, nella donna in gravidanza o in travaglio, deve essere fatta con dosi minime per i particolari pericoli della rachianestesia nella donna gravida.

V. anche: PARTO.

LUIGI CATTANEO

DEMENZA

F. *démence*. - I. *dementia*. - T. *Schwachsinn*; *Dementia*. - S. *demencia*.

Concetto di demenza

Fino al principio del sec. XIX la parola *demenza*, come la parola *amenza*, indicava qualunque stato di alienazione mentale. Ma già Chiarugi (1794) distingueva dall'*amenza attiva* un'*amenza difettiva*, caratterizzata essenzialmente da un indebolimento della memoria. Spetta comunque ad Esquirol (il cui trattato di psichiatria venne tradotto in italiano nel 1827) il merito di avere attribuito il nome di d. alla « debolezza o abolizione più o meno evidente di tutte le facoltà sensitive, intellettuali e morali ». Spetta allo stesso A. anche la differenziazione precisa fra la d. e l'insufficienza originaria dello sviluppo psichico, cioè la « imbecillità o idiozia che si ami chiamarla ». Egli infatti scrisse che « l'imbecille non ebbe mai facoltà intellettuali

Digitized by Google

che bastassero a ben ragionare e il demente le aveva e le ha perdute in gran parte », sintetizzando poi questa diversità nella metafora che « il demente è un ricco diventato povero e l'idiota è stato sempre povero ». Modernamente il Biondi preferisce quest'aforisma: « L'oligofrenico è un diseredato; il demente è un fallito ».

AA. successivi hanno poi stabilito un'altra caratteristica fondamentale della d.: la sua inguaribilità (Séglas, Ravault D'Allones, Heilbronner, Jasper, Bumke, Gruhle, etc.). Sono state avanzate, tuttavia, a questo proposito, da altri AA. (Binet e Simon, Toulouse e Mignard, Stertz, Schilder, etc.) due principali obiezioni: 1) la possibilità di remissioni, almeno temporanee e parziali, della sintomatologia demenziale di alcune psicopatie considerate come tipiche d. (ad es., la d. senile); 2) l'impossibilità d'identificare con certezza, in alcune fasi di quelle psicopatie, nei singoli sintomi il marchio dell'irreversibilità. Pertanto Vermeylen e Vervaek ritengono che la vera d. rappresenti uno stadio finale, preceduto da un altro stadio (*frenolepsia*), in cui l'abbassamento della capacità mentale è discontinuo ed è provocato da fenomeni d'intoppo psichico prevalentemente funzionali, che non sfociano obbligatoriamente nella vera d. Questa *teoria dinamica della d.* è stata sviluppata ulteriormente da Viè, secondo le cui vedute il concetto di d. dovrebbe venire sostituito da quello più estensivo di *insufficienza cerebrale*, intesa come una particolare sospensione, più o meno completa, transitoria o duratura, di attività psichiche non localizzate nella parte anteriore del cervello e che troverebbe nella d. la sua espressione più grave, ma che potrebbe manifestarsi anche in condizioni morbose cerebrali suscettibili di reversione.

Ma seppure, come sostengono Simon e Larivière, ogni abbassamento definitivo della capacità mentale può manifestarsi dapprima con sintomi ancora discontinui ed incerti, ciò non infirma la saldezza della definizione, corrispondente al pensiero della maggioranza degli psichiatri che la *d. è un decadimento globale e progressivo delle funzioni psichiche senza possibilità di completa reversione e che s'inizia generalmente da quella della memoria.* Essa può chiudere il corso di svariate malattie mentali, costituendo di talune fra esse la caratteristica nosologica essenziale; è inoltre un'alterazione psichica di carattere quantitativo, che non è necessariamente accompagnata da alterazioni psichiche di carattere qualitativo (ad es. allucinazioni, deliri, etc.).

Restando così ribadita anche la nozione originaria che, per d., s'intende il deperimento di un patrimonio intellettuale già acquisito, non possono logicamente sussistere (contrariamente alla nomenclatura ancora usata da qualche A. tedesco ed inglese) né la dizione *d. congenite* né la necessità di distinguerle dalle *d. acquisite*, perché, per definizione, le d. sono sempre acquisite.

È stato altresì discusso se la d. colpisca tutte le funzioni psichiche ed in uguale misura, ovvero se non si tratti, più che della perdita, di una deficiente utilizzazione dei materiali di costruzione del pensiero. Gruhle voleva distinguere una *d. amnestica* (avente per prototipo la d. senile), una *d. aprasessica* (avente per prototipo la d. epilettica) e una *d. strutturale* (avente per prototipo la paralisi progressiva), a seconda che il difetto primario sembri colpire la memoria o l'attenzione o le correlazioni intrapsichiche. Ma, prescindendo dalla cosiddetta *d. precoce* (v. SCHIZOFRENIA) in cui si verifica l'ultima delle tre evenienze e circa la quale il nome di d. è oggi ritenuto improprio, per tutte le altre d. è largamente dimostrato dall'esperienza clinica ed è notorio *ab antiquo* che la prima funzione psichica a mostrare segni palesi e primari d'indebolimento è quasi sempre quella mnemonica, specialmente nella *rievocazione dei ricordi meno antichi e meno ricchi di colorito affettivo* (che non rappresentano *idee-valari*, secondo la concezione di Cardona). E poichè la memoria è la chiave di volta dell'intelligenza, alla quale fornisce appunto i materiali consci e inconsci, è facile comprendere come ben presto decada anche l'intelligenza e non tanto quella pratica o di adattamento, quanto quella immaginativa o creatrice. Più vario appare nelle d. il comportamento dell'affettività, ma essa pure, talvolta parallelamente all'intelligenza e alla volontà (Ribot), talvolta con parziali ritardi e isolate sopravvivenze (*d. lacunare* di Samuchin), finisce col partecipare in pieno, con i segni di un'apatia profonda, all'immiserimento della personalità.

Il decorso della d. è progressivo, ma la rapidità e la continuità di questo declino sono variabili in rapporto con la psicopatia generatrice della d. e con la struttura psichica costituzionale. Nè si può stabilire, come vorrebbe Trochine, una specie di regola, conforme alla dottrina jacksoniana, di dissoluzione della mente di livello in livello, secondo una progressione inversa a quella della stratificazione ontogenetica dello sviluppo mentale. Giustamente ha obiettato Tronconi che perfino nella d. senile, accanto ad una grave compromissione della facoltà di eseguire calcoli elementari o di esprimere semplici giudizi, può persistere un discreto grado di psichismo superiore e notarsi una commistione di sintomi riferibili a diversi strati mentali.

Le principali *malattie demenziali* sono le seguenti: le d. infantili, la d. precocissima, la d. precoce (con le riserve che vedremo sul concetto di d. precoce), la d. epilettica, la d. traumatica, la d. paralitica, la d. arteriosclerotica e quella afasica, le d. presenili, la d. senile.

Demenze infantili

L'ammettere l'esistenza di d. infantili non contrasta con la negazione dell'esistenza di d. congenite. Si tratta sempre della perdita di un capitale psichico già acquisito, ancorché scarso. Ma non si può disconoscere peraltro che questa d. impedisca al soggetto di completare il normale processo evolutivo della mente, cosicché, in pratica, si ravvisa allora una mistione di oligofrenia e di d.

La più tipica è la *dementia infantilis* di Heller, nella quale il decadimento mentale progressivo compare generalmente nel 3° o 4° anno di vita ed eccezionalmente più tardi (*regressia mentis infanto-juvenilis* di Corberi) con perdita della facoltà di parlare e di comprendere il linguaggio altrui, eccitamento psicomotorio, perdita del controllo sfinterico; da alcuni AA. si tende ad ammetterne l'identità con le cosiddette schizofrenie infantili (v. SCHIZOFRENIA). S. De Sanctis descrisse nel 1916 una *frenastenia aparetico-afasica tardiva*, che si può forse considerare come una particolare varietà della d. infantile, nella quale la perdita della parola (con i caratteri dell'afasia motoria) precede la comparsa della d. L'irrequietezza di questi piccoli dementi li distingue dai *dementi precocissimi*, che sono invece apatici, spesso catatonici, e non presentano fenomeni di afasia, bensì di mutacismo.

Demenza precocissima

Vengono compresi sotto il nome di *d. precocissima* (De Sanctis, 1906) o, più recentemente, di *schizofrenia prepuberale* (Tarozzi, 1923), i casi di quella schizofrenia che s'inizia prima della pubertà (Forni-Brambilla e Ruggeri, Weigandt, Vitello, etc.). Essi non si distinguono clinicamente dalla schizofrenia postpuberale se non per l'insolita frequenza della sindrome catatonica. Inoltre si

Digitized by Google

suole osservare, in questi casi, allorché la sopravvivenza lo consente, la comparsa, assai più rapida e più frequente che nella stessa ebefrenia, di quell'aspetto di grave deterioramento mentale, che forse merita davvero l'appellativo di d. (la cosiddetta *d. precoce tipo Morel*).

Il quadro istopatologico della schizofrenia prepuberale risulta soltanto da scarsi contributi anatomoclinici (Haushalter, 1912; De Giacomo, 1938) e da alcune biopsie (Cerletti e Corberi, 1925; Weigandt, 1923). Nelle sue grandi linee s'identifica con quelli, peraltro aspecifici (Guirand, 1955), della schizofrenia degli adulti e non con quelli riscontrabili nelle oligofrenie: assenza di reperti infiammatori, fenomeni sclerotici e degenerativi delle cellule nervose del 5° e specialmente del 3° strato, aree di sparizione di queste cellule (*Ausfälle*), piccole chiazze di demielinizzazione, zolle di disintegrazione a grappolo (di Buscaino), ipertrofia macrogliare e, in minor grado, microgliare, lipoidosi delle cellule nervose corticali e talamiche, precoce calcificazione dei plessi corioidei.

Demenza precoce e demenza schizofrenica

Quest'argomento sarà svolto alla voce SCHIZOFRENIA. Basterà accennare che, con accordo ormai quasi completo fra gli psichiatri di ogni paese, l'etichetta kraepeliniana di *d. precoce* (1893) è stata sostituita da quella bleuleriana di *schizofrenia* (1911) essendo chiaro, specialmente dopo l'avvento delle moderne terapie, che la cosiddetta d. precoce, nella sua generalità, non merita la qualifica di d., poiché fra l'altro è suscettibile in qualunque stadio di remissioni totali o parziali.

Resta, però, tuttora controversa la questione se la schizofrenia presenti, in una parte più o meno larga dei casi inveterati, esito in d. (*d. schizofrenica*). Da Bleuler fino a Cerletti, Tronconi, etc., questa eventualità è stata molto criticata e perfino recisamente negata. Non si può escludere tuttavia l'esistenza di una esigua minoranza di schizofrenici cronicissimi nei quali sembra essersi instaurato un vero stato demenziale. Ma, talvolta, questo stato si mostra sostenuto da lesioni anatomopatologiche insolitamente gravi (come nei casi recentemente descritti da Ferraro, Roizin, Tedeschi e Holt, etc.), oppure dal concorso anticipato dei processi involutivi presenili e della cosiddetta *d. manicomiale*, che aggrava (con l'ozio forzato e con l'isolamento dall'ambiente sociale) i danni funzionali della primitiva psicopatia. Infine anche il bilancio dei moderni sistemi curativi, mostrando alcune resurrezioni psichiche insperate in individui affetti da schizofrenia annosa, tende a confermare che la cosiddetta *d. schizofrenica* non rappresenta un esito comune, nè tipico, né genuino, dell'usuale schizofrenia.

Demenza epilettica

Gli epilettici ad accessi convulsivi frequenti possono presentare, col passare degli anni, insieme ad una deformazione particolare del carattere, un indebolimento mentale, che può approfondirsi fino alla d. più grave. Nello stadio iniziale si nota soltanto un rallentamento dei processi psichici della sfera ideativa (percezioni, attenzione, memoria, ideazione), cioè un *bradipsichismo*, che si rispecchia in un rallentamento del linguaggio, per cui questi malati parlano stentatamente e faticosamente, con lunghe circonlocuzioni e digressioni, così da riuscire tremendamente noiosi. Se la sindrome s'aggrava, si cominciano a rilevare anche una riduzione del patrimonio ideativo e l'incapacità di acquisire nozioni nuove. Nell'ultimo stadio, il quale raramente viene raggiun o, si osserva anche un profondo disorientamento temporale e spaziale con regressione e dissoluzione del linguaggio.

I casi con più spiccati fenomeni demenziali sono quelli in cui è più costante e più vistosa la gliosi isomorfa marginale della corteccia cerebrale e in cui la struttura corporea diviene più grossa e più tozza (*degenerazione psicosomatica epilettica*).

Certamente allo sviluppo di questo stato demenziale può contribuire, in varia misura, l'eventuale cerebropatia che costituisce la causa *preparante* (Buscaino) delle convulsioni epilettiche; questo contributo è ancora più manifesto allorché si tratta di cerebropatie infantili (Tanzi e Lugaro, Tronconi, etc.).

Demenza traumatica

Negli individui che in seguito a grave traumatismo cranico abbiano sofferto di commozione cerebrale, può comparire, dopo alcuni mesi di apparente benessere o, più di rado, subentrando direttamente ai fenomeni postcommotivi, un lento e progressivo *decadimento mentale*. Questi individui divengono astenici, saltuariamente irritabili, spesso in preda al malumore, preoccupati, e si lamentano di cefalea gravativa, vertigini, acufeni, impotenza sessuale. Nelle forme più lievi o iniziali si accerta altresì un reale difetto della memoria. Nelle forme più gravi o più avanzate la dissoluzione mnemonica è assai più profonda e si aggiungono un evidente torpore intellettivo ed un contegno più o meno apatico ed abulico, che può arrivare fino all'indebolimento o perdita dell'istinto della pulizia. Però il decorso di questo decadimento, dopo un periodo di progressività, abitualmente si arresta.

Talora più che di d. nel senso di un decadimento globale, progressivo ed irreversibile delle funzioni psichiche, sarebbe peculiare delle d. traumatiche (cfr., ad es., Poppelreuter e Pleifer) un deficit di componenti psichiche isolate (attenzione, comprensione, memoria, capacità di sintesi). La sintomatologia, inoltre, può assumere aspetti particolari secondo la sede e la gravità della lesione; nel caso di lesioni frontali può prevalere la sintomatologia focale ed allora si osserva il quadro della sindrome prefrontale (v. PREFRONTALE SINDROME).

Spesso si associano *manifestazioni epilettiformi* e *sintomi neurologici*, che sono talvolta imponenti e del tipo pseudoparalitico, cioè simulanti la paralisi progressiva (*pseudoparalisi progressiva postraumatica*). Questa sindrome suole presentarsi più accentuata nei soggetti anziani (Tanzi e Lugaro), anche perché i traumi cranici tendono ad accelerare lo sviluppo dell'arteriosclerosi cerebrale (Colella). Ovviamente vanno distinte dalla d. traumatica, non solo le *psiconevrasi traumatiche*, ma anche la *pseudodemenza psicogena* (v. PSICOGENE REAZIONI), che appartiene essa pure al gruppo delle psiconevrosi (Beduschi e Corberi). Sono state descritte, infine, anche *schizofrenie postraumatiche* (Bergonzi, Giaconia, etc.) di controversa interpretazione.

Il quadro clinico della vera d. traumatica è causato da lesioni meningoencefalitiche croniche, lievi, ma diffuse (Benon), che, associandosi ad alterazioni idrocefaliche esterne ed interne, si rispecchiano spesso nelle immagini radiografiche ottenute con la pneumoencefalografia.

Demenza alcolica

Negli alcolisti inveterati si verifica dapprima un semplice arresto dell'evoluzione della personalità psichica e poi una più o meno manifesta involuzione di essa: rallentamento e restringimento della facoltà percettiva, debilitazione della memoria di fissazione e di rievocazione, superficialità dei giudizi, decadenza morale, etc. (v. ALCOLISMO). Nei casi più avanzati, specialmente con l'eventuale concorso di alterazioni cerebrali arteriosclerotiche e senili

Digitized by Google

(Bonfiglio), da questo lieve indebolimento mentale si passa gradatamente e subdolamente ad un vero stato demenziale: la *d. alcolica* (propriamente detta).

In molti casi però questa d. assume il particolare aspetto della *pseudoparalisi progressiva alcolica*, in applicazione di una legge generica della patologia mentale circa l'azione patogena delle intossicazioni (esogene ed endogene) sulle funzioni psichiche: alle intossicazioni acute corrisponde generalmente una sindrome arieggiante l'amenza e a quelle croniche ne corrisponde in genere una arieggiante la paralisi progressiva e cioè una *pseudoparalisi progressiva*. Quella alcolica è la più tipica di esse, non soltanto per le sue caratteristiche psicopatologiche (euforia, indebolimento della memoria e dell'ideazione, deliri paradossali di grandezza), ma altresì per la ricca associazione di sintomi neurologici simulanti la vera paralisi progressiva (disartria, disgrafia, tremori, atassia, talvolta anche pigrizia dei riflessi pupillari). Identificata per la prima volta da J. Falret nel 1853, creava molte perplessità diagnostiche (essendo infido il reperto pupillare) prima dell'avvento della sierodiagnostica e della liquordiagnostica nello studio clinico della neurosifilide, tanto più che gli alcolisti dissimulano spesso il loro vizio o presentano antecedenti luetici dubbi o accertati.

Altre volte, più di rado, la d. alcolica rappresenta invece l'esito di una *psicosi di Karsakaw* (v. ALCOLISMO) e allora prevale l'amnesia di fissazione, complicata con amnesia retrograda, anziché l'amnesia generale come nella pseudoparalisi progressiva alcolica. Però in pratica esistono tutte le possibili forme di transizione.

In tutte e tre le suddette varietà della d. alcolica esiste sempre, intorno al nucleo d'irreparabile difetto, un alone di reversibilità molto più vasto che in altre d.

Demenza arteriosclerotica e demenza afasica

Nell'ultimo decennio del secolo scorso venne individuata una d. dell'età involutiva in rapporto con lesioni arteriosclerotiche cerebrali. Soprattutto Binswanger (1894) e Alzheimer (1895) tracciarono una chiara distinzione clinica e anatomopatologica fra la d. arteriosclerotica e la d. senile (o d. senile parenchimatosa, indipendente dalle lesioni vasali). Questa diagnosi differenziale, ben tratteggiata da Bini, si basa su i seguenti dati, attestanti

Fig. 1. Corteccia frontale. Si notano numerose cellule nervose con evidenti fenomeni di sclerosi (malattia cronica di Nissl): prolungamenti cosiddetti a cavaturacciolo. Si osservano inoltre ombre cellulari e ampie aree di spopolamento. Metodo di Nissl. (*Lab. Isto-Patol. Osp. Psich., Roma*).

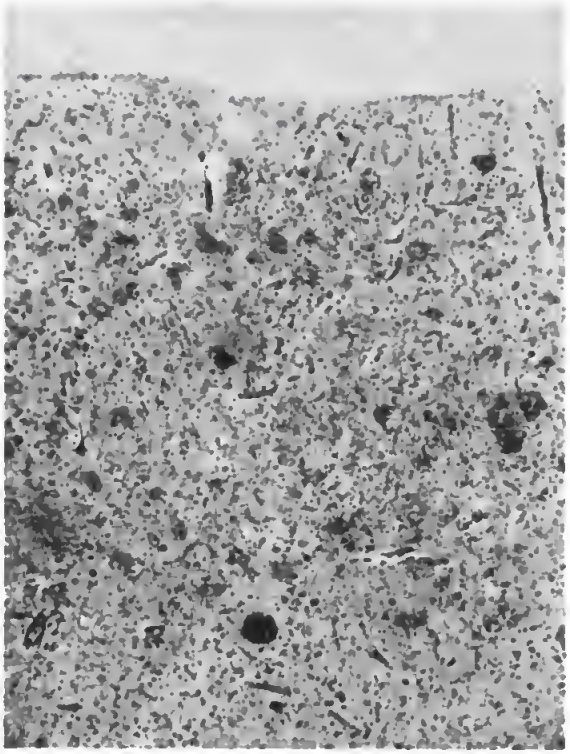


Fig. 2. Corteccia frontale. Sono evidenti numerosissime placche più o meno grandi diffuse nei vari strati della corteccia. Metodo Hortega. (*Lab. Isto-Patol. Osp. Psich., Roma*).

la natura arteriosclerotica della psicopatia: 1) l'instaurarsi, dopo una serie di insulti apoplettici lievi o gravi oppure di crisi vertiginose, con segni paretici o afasici, la cui brusca comparsa con successiva remissione, almeno parziale, rivela la genesi vascolare; 2) il rilievo dei segni periferici dell'arteriosclerosi e l'ipertensione arteriosa; 3) il decorso dell'indebolimento mentale, che non procede con progressione uniforme, bensì a tappe, *come se i malati scendessero gradini* (Rhein-Winkelmann e Patt); 4) il *tipo lacunare* della d., per cui il nucleo della personalità e il senso subiettivo di malattia persistono lungamente. Infatti è caratteristico l'aspetto nevrasteniforme di questi malati, che spesso si lamentano di astenia, cefalea, insonnia o sonnolenza, ronzii, fugaci sbandamenti nel camminare, difficoltà nel lavoro mentale, a causa soprattutto dell'indebolimento della memoria (e della mnemotecnica). Inoltre essi sono ipersensibili, iperemotivi, irritabili, e anche di ciò hanno una più o meno completa consapevolezza.

Una particolare forma della d. arteriosclerotica è la d. afasica, individuata da L. Bianchi come un indebolimento mentale consecutivo alla perdita delle immagini fonetiche delle parole e, pertanto, del patrimonio dei concetti astratti, per effetto di lesioni vascolari dell'area acustica del linguaggio, cioè della *zona di Wernicke* (1 circonvoluzione temporale di sinistra). Come scrisse lo stesso Bianchi, si tratta di una d. *sui generis*, perché questi malati riconoscono bene il mondo esterno e sono capaci di giudizi semplici e immediati. Viene a mancare, però, la successione logica delle frasi e dei periodi, necessaria per la composizione e per lo svolgimento di un pensiero

Digitized by Google

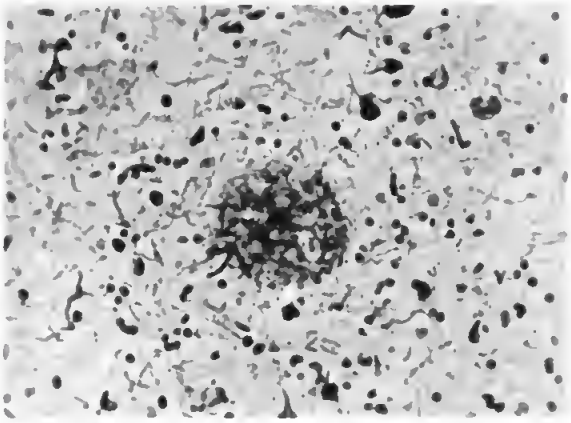


Fig. 3. Corteccia frontale. Placca senile. Si distingue una massa amorfa centrale, circondata da precipitati aghiformi. Metodo Hortega. (*Lab. Isto-Patol. Osp. Psich., Roma*).

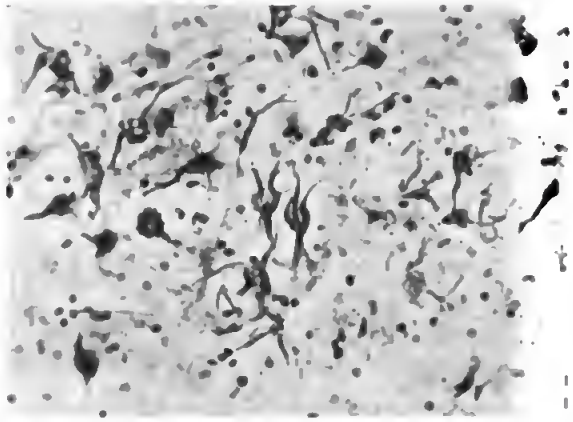


Fig. 4. Area dell'ippocampo. Gruppo di cellule con congluti-namento delle neurofibrille (alterazione fibrillare di Alzheimer). Metodo Hortega. (*Lab. Isto-Patol. Osp. Psich., Roma*).

complesso. La condotta è normale e rispondente alla conservazione dei sentimenti etici. Si nota, tuttavia, oltre all'espressione fatua del viso, un aumento dell'emotività. Nella fase iniziale non è rara la comparsa di una psicosi confusionale transitoria. La concezione della d. afasica fu accolta da Gomberz, P. Marie, etc., ma fu criticata da Giannulli, De Sanctis, Porta, etc. Posteriormente, Morselli (1943) l'ha esaminata anche in rapporto alla *psicologia della forma*. Comunque l'esperienza clinica tende a confermare l'esistenza di questo particolare quadro psicopatologico, anche se ne resta tuttora discutibile l'interpretazione completa.

Demenze presenili

Si chiamano d. presenili le sindromi di indebolimento mentale primario che compaiono fra i 40 e i 60 anni (Redlich, Jervis, etc.). Secondo Bini, sottraendo a questa casistica quanto appartiene *al morbo di Alzheimer-Perusini* (v. ALZHEIMER, MORBO DI) e al *morbo di Pick* (v. PICK, MORBO DI), residua pur sempre un gruppo, poco numeroso, di *d. presenili indifferenziate*, che probabilmente sono da considerare come d. senili ad inizio anticipato. Si distinguono in 2 tipi: la *d. presenile semplice* (analoga sintomatologicamente alla d. senile) e la *d. presenile o forma psicotica*. Quest'ultima si suddivide in 3 sottotipi: *melancolico*, *paralisiforme*, *schizofreniforme* (Bini).

Nella d. presenile semplice si determina nello spazio di 2-7 anni uno sfacelo mentale completo senza alcun sintomo di focolaio. Il reperto anatomico consiste in un'atrofia cerebrale diffusa con modica accentuazione frontale, generalmente con assenza di placche senili e di alterazioni fibrillari del tipo di Alzheimer.

Nel sottotipo melancolico la d. s'innesta sopra una sindrome depressiva delirante e spesso ansiosa. Nel sottotipo paralisiforme la d. s'innesta sopra una sindrome di eccitamento euforico con delirio di grandezza, intramezzato, però, da episodi di stupore o d'ansia o di confusione mentale. Nel sottotipo schizofreniforme la sindrome iniziale è paranoide o catatonica (per cui si avvicina alla *catatonia tardiva*) o dissociativo-schizofasica, ma senza neologismi e senza bizzarrie del contegno, il quale, invece, è quello proprio dei dementi. Il reperto anatomico di quest'ultimo sottotipo si accosta, però, generalmente, a quello che si osserva nella malattia di Alzheimer-Perusini.

Demenza senile

La *d. senile propriamente detta* o *d. senile parenchimatoso* è l'espressione clinica di un processo degenerativo primario del parenchima cerebrale e specialmente degli strati corticali, indipendente da ogni effetto di lesioni vascolari. Naturalmente la distinzione fra la d. senile e quella arteriosclerotica ha un significato soprattutto teorico e didattico, poiché in pratica abbondano le *forme miste* con una varia proporzione reciproca dei due meccanismi morbosi.

Tutti gli psichiatri, ormai, concordano altresì nel ritenere che non si tratti di una semplice accentuazione e anticipazione della fisiologica senilità cerebrale, come pensava Alzheimer, ma di una vera e propria malattia, che compare nel periodo dell'involuzione senile dell'organismo.

Però la patogenesi di questa malattia è concepita in modi diversi dai vari AA. Alcuni psichiatri (ad es., Tanzi e Lugaro), pensano che tutte le tossicosi esogene (a cominciare da quelle *voluttuarie*), il declinare delle funzioni emuntorie del fegato e dei reni, gli squilibri metabolici indotti dalle alterazioni della formula endocrinologica individuale nella vecchiaia (Brown-Séquard, Stein, Voronoff, etc.), e specialmente le insufficienze circolatorie di origine arteriosclerotica, finirebbero col riassumersi in un'*intossicazione complessiva*, la quale agirebbe diffusamente sulle cellule nervose in maniera più o meno precoce ed evidente. Altri AA. (Berze, Woster, Meggendorfer, Wenberg, etc.) ritengono, invece, che si tratti di una malattia eredodegenerativa, cioè abiotrofica, che si manifesta soltanto, sia pure in età senile, negli individui a ciò predestinati e che si trasmette secondo le leggi dell'ereditarietà dominante, senza alcuna necessità del concorso di fattori esogeni. Infine, un terzo gruppo di AA. (Verga, Friedmann, Pasqualini, Grünthal e Wegner) propongono una soluzione eclettica, ammettendo l'importanza dei fattori esogeni come concausali e comunque agenti sulla base di un terreno ereditariamente predisposto.

La d. senile consiste, comunque, in un decadimento psichico progressivo e totale, che s'inizia con un indebolimento della memoria e particolarmente della memoria di fissazione. Segue la dissoluzione dei ricordi a cominciare da quelli più recenti e meno ricchi di colorito affettivo (legge di Ribot), cosicché, sbiadendosi sempre più il

Digitized by Google

riconoscimento dei luoghi e delle persone, nonché la prospettiva cronologica degli eventi passati, possono comparire fenomeni di disorientamento spaziale e temporale. Talvolta il malato riempie le lacune mnemoniche con invenzioni fantasiose di avvenimenti non accaduti (v. CONFABULAZIONE). I giudizi divengono superficiali ed erronei, spesso inficiati da idee di danneggiamento, favorite a loro volta dalla trasformazione in senso egoistico dell'affettività con conseguenti manifestazioni di cupidigia e di avarizia, di permalosità, di ostinazione e di prepotenza. Il contegno diviene sempre più puerile, con fasi di malumore, d'irritabilità, di brontolamento, di facilità al pianto, oppure di sciocca euforia. Negli stadi terminali si dissolvono anche le abitudini igieniche e il pudore; si hanno fenomeni esibizionistici, e diviene molto frequente la sonnolenza diurna con irrequietezza notturna.

Alcuni psichiatri (Wernicke, Fischer, etc.) credettero di poter differenziare dalla comune d. senile una *d. presbiofrenica* (v. PRESBIOFRENIA), nella quale i fenomeni di amnesia (specie della memoria di fissazione), di confabulazione e di eccitamento psicomotorio verbale, più frequentemente nel sesso femminile, sarebbero particolarmente spiccati. Attualmente si tende a considerare (Bumke, Lange e Boestroem) la presbiofrenia, sia anatomopatologicamente che clinicamente, come una variante della d. senile, per quanto esistano rari casi in cui nel reperto anatomico prevalgono le alterazioni di altro genere (specie arteriosclerotiche). Ma Tanzi e Lugaro respinsero quella distinzione, ritenendola mal delimitata e tanto più superflua, in quanto era venuto a mancarle il fondamento anatomico, costituito da una pretesa esclusività nella presbiofrenia, della presenza di placche senili. Infatti queste particolari alterazioni microscopiche, come pure l'alterazione fibrillare di Alzheimer, sono un reperto che accompagna spesso, ma non necessariamente, la senilità e tutte le sue malattie mentali. Si trovano, infatti, anche in vecchi malati di altre psicosi senza sintomi presbiofrenici (ad es., nella paralisi progressiva: De Giacomo) e perfino in vecchi psichicamente normali (Cerletti, Oppenheim, Costantini, Perusini, Simchowicz, Fuller, etc.).

Fig. 5. Particolare della figura precedente. Cellule con evidente conglutinamento delle neurofibrille (a più forte ingrandimento). Metodo Hortega. (*Lab. Isto-Patal. Osp. Psich., Roma*).

Infine neppure il cosiddetto *delirio acuto senile*, cioè quelle crisi confusionali episodiche, di gravità variabile fino a quella del delirio acuto, che intramezzano o chiudono il decorso di alcuni casi di d. senile, merita, secondo Tanzi e Lugaro, autonomia nosologica, trattandosi generalmente di manifestazioni uremiche oppure di altra autointossicazione.

Il *quadro anatomapatologico* della d. senile è caratterizzato macroscopicamente da atrofia cerebrale diffusa (particolarmente frontotemporale) con idrocefalo secondario (*ex vacuo*) interno ed esterno, ispessimenti meningei, rammollimenti superficiali della corteccia (*état vermolu*), lacune di disintegrazione nei gangli della base. Microscopicamente sono predominanti l'atrofia sclerotica e la degenerazione pigmentaria delle cellule nervose, la rarefazione delle fibre nervose, la gliosi isomorfa (aumento della glia fibrosa nelle sue sedi ordinarie e secondo il tipo normale della sua struttura), la presenza di corpi amiloidi disseminati sotto la pia madre e intorno ai vasi. Frequentissimo è il già accennato reperto delle *placche senili* di Redlich-Fischer (precipitati rotondeggianti, amorfi o aghiformi, circondati da vivace reazione gliale) specialmente negli strati medi e profondi della corteccia frontale e nel corno di Ammone, e così pure l'*alterazione fibrillare di Alzheimer* (conglutinamento endocellulare delle neurofibrille). I vasi presentano tutta la gamma delle lesioni arteriosclerotiche, le quali, anche senza provocare veri rammollimenti, sono spesso responsabili della presenza di *zone spopolate*, cioè prive di cellule nervose, in corrispondenza dei vasi più alterati.

Il liquor è normale, tranne nei casi di rammollimento superficiale dell'encefalo.

I *tentativi di cura* di volta in volta proposti (estratti di tessuti embrionali, testosterone, innesti ghiandolari alla Voronoff, preparati polivitaminici, röntgenterapia della corteccia cerebrale a dosi stimolanti, impiego dei cosiddetti fattori lipotropi, siero di Bogomoletz, etc.) hanno mostrato effetti assolutamente negativi, com'era da attendersi, considerando la natura essenzialmente abiotrofica del processo morboso.

Bibliografia

Bini L., *Le demenze presenili*, 1948, Ed. Italiane, Roma.
Bini L., Bazzi T., *Psicologia medica*, 1971, Vallardi, Milano.
Biondi G., *Manuale di psichiatria*, 1950, Vallardi, Milano.
Campailla G., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1945, **6**, 262.
De Ajuriaguerra J., *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 1971, Masson, Paris.
De Giacomo U., *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 1932, **49**, 308.
De Giacomo U., *Schizofrenie*, 1938, **3**, 4.
De Sanctis S., *Neuropsichiatria infantile*, 1925, Stock, Roma.
Ey H., Bernard P., Brisset Ch., *Manuale di psichiatria*, 1972, UTET-Masson, Roma, Paris.
Tanzi E., Lugaro E., *Malattie mentali*, 1923, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Tronconi V., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1947, **8**, 289.
Weilbrecht H. J., *Psychiatrie im Grundriss*, 1963, Springer, Berlin.

UMBERTO DE GIACOMO*

DEMENZA PARALITICA PROGRESSIVA: v. PARALISI PROGRESSIVA.

DEMENZA PRECOCE: v. SCHIZOFRENIA; DEMENZA.

DEMETILCLORTETRACICLINA: v. TETRACICLINE.

Digitized by Google

DEMIELINIZZANTI MALATTIE

F. *maladies démyélinisantes.* - I. *demyelinating diseases.* - T. *Entmarkungskrankheiten.* - S. *enfermedades desmielinizantes.*

Con tale termine si intendono quei processi morbosi caratterizzati da un'alterazione primaria della sostanza bianca consistente in una degenerazione delle guaine mieliniche in zone più o meno regolari del nevrasse, a cui segue una reazione gliale con esito in sclerosi. L'inquadramento nosografico di tali malattie è tuttora causa di controversie e di confusione terminologica.

Fin dal 1928 Bielschowski ed Hemberg notarono che con il termine di malattia demielinizzante [m. d.] o con quello altrettanto in uso di sclerosi diffuse si intendeva definire un gruppo eterogeneo di varie entità morbose. Il problema della classificazione o differenziazione di tali varie malattie è poi complicato soprattutto dal fatto che è estremamente difficile in molti casi differenziare in ambito patologico così come in quello clinico una sclerosi o una demielinizzazione primaria da una parte, dalle demielinizzazioni secondarie a condizioni tossiche e vascolari dall'altra.

La distruzione della mielina o mielinoclasia è lontana dall'essere una condizione specifica, ma rappresenta semplicemente una reazione limitata con cui, insieme alla gliosi, il S.N.C. risponde ad una *noxa* patogena: demielinizzazione è la risposta caratteristica della sostanza bianca a stimoli patogeni non gravi abbastanza da causare la necrosi completa del tessuto. Qualsiasi evento traumatico, infettivo, o tossico, in particolari circostanze, dà luogo a distruzione della mielina. Sono stati espressi dubbi però, se taluni di questi processi costituiscano una malattia specifica che selettivamente previene, interrompe o modifica il processo di demielinizzazione.

La necessità quindi di una classificazione in questa confusa situazione neuropatologica e clinica fu sentita da numerosi AA. per cui fin dai primi del '900 vennero tentati vari inquadramenti nosografici. Più recentemente nel 1942 Greenfield per primo, separò le encefaliti dei bambini dal vasto gruppo delle sclerosi cerebrali diffuse, che a sua volta divise in base al tipo di catabolismo mielinico presente in tre gruppi: il primo gruppo in cui il catabolismo della mielina seguiva le linee consuete della sclerosi disseminata; il secondo gruppo delle leucodistrofie metacromatiche familiari o sporadiche, in cui i lipidi sudanofili sono trovati solo nelle pareti dei vasi sanguigni e vi è accumulo di materiale con le reazioni tipiche dei galattolipidi; e il terzo gruppo, più piccolo, caratterizzato dalla presenza di un'area di recente degenerazione, di grappoli o raggruppamenti di cellule epitelioidi o globoidi.

Nel 1957 Poser stabilì che potevano essere individuate due specie di malattie della guaina mielinica: il tipo mielinoclasico, costituito da una vera o primaria malattia demielinizzante che includeva le sclerosi diffuse tipo Schilder, la sclerosi diffusa disseminata o transizionale, la sclerosi concentrica di Von Balò e la neuromielite ottica; ed un secondo tipo che comprendeva essenzialmente le leucodistrofie ma che poteva includere altre condizioni morbose come le lipidosi e le aminoacidurie.

Nel 1961 Einasson e Strongren classificarono le sclerosi diffuse sotto un unico capitolo ma con 5 suddivisioni: 1) malattia di Pelizaeus-Merzbacher; 2) sclerosi diffusa di tipo reattivo infiammatorio; 3) sclerosi diffusa di tipo sudanofilo-ortocromatico; 4) sclerosi diffusa di tipo metacromatico; 5) sclerosi diffusa di tipo a cellule globoidi.

Nello stesso anno Adams e Richardson proposero di inquadrare il capitolo delle m. d. in tre gruppi:

a) m. d. infiammatorie perivenose multifocali che includono: 1) l'encefalomielite acuta disseminata, 2) la leucoencefalomielite acuta emorragica necrotizzante, 3) la sclerosi multipla acuta, 4) la sclerosi multipla cronica con remissioni, 5) la sclerosi diffusa di Schilder e Foix, 6) la sclerosi concentrica di Von Balò;

b) m. d. focali o multifocali di tipo non infiammatorio che comprendono: 1) la mielinolisi centrale pontina, 2) la malattia di Marchiafava-Bignami, 3) la leucoencefalite progressiva multifocale, 4) la encefalopatia da ossido di carbonio o ipossica;

c) malattie diffuse della sostanza bianca con distruzione diffusa della mielina che include le leucodistrofie.

Nel 1961 Poser, infine, ribadisce il concetto di una doppia affezione della guaina mielinica: la mielinoclasia o demielinizzazione in cui vi è distruzione della mielina normale costituita e la dismielinizzazione in cui vi è un difetto di mielinogenesi probabile risultato di un errore metabolico geneticamente determinato alla nascita (leucodistrofie).

Le malattie mielinoclasiche e quelle dismielinizzanti possono essere differenziate per peculiari caratteristiche istopatologiche oltre che cliniche.

Sulle basi di tali indicazioni, schematicamente, le cosiddette m. d. del S.N.C. sono per lo più oggi suddivise come nello schema seguente.

SCLEROSI DIFFUSE DI TIPO MIELINOCLASICO (DEMIELINIZZANTI)

1) Sclerosi diffusa mielinoclasica o malattia di Schilder
2) Sclerosi diffusa disseminata o transizionale
3) Sclerosi multipla o disseminata classica
4) Neuromielite ottica
5) Sclerosi concentrica di Von Balò
   cui possono associarsi:
6) Mielopatia necrotica progressiva
7) Leucoencefalopatia multifocale progressiva
8) Encefalomielite acuta disseminata (neuroencefalopatia allergica)

SCLEROSI DIFFUSE DI TIPO DISMIELINIZZANTE (LEUCODISTROFIE)

1) Leucodistrofia metacromatica di Scholz
2) Sclerosi cerebrale diffusa tipo Krabbe o a cellule globoidi
3) Leucodistrofia ortocromatica (sudanofila) isolata:
   forma diffusa (Hallenvorden, 1957);
   forma tigrata (Pelizaeus-Merzbacher, 1885);
   forma massiva (Seitelberger, 1954)
3, a) Leucodistrofia ortocromatica associata ad angiomatosi leptomeningea o ad altri disturbi metabolici
3, b) Leucodistrofia ortocromatica di tipo sintomatico
4) Leucodistrofie congenite di tipo megalencefalico o malattia di Alexander
5) Degenerazione spongiosa del cervello (Von Bogaert e Bertrand, 1949)

Per la descrizione particolareggiata delle singole malattie si rimanda alle voci specifiche: ENCEFALITI; LEUCODISTROFIE; SCLEROSI A PLACCHE DISSEMINATE; SCLEROSI CEREBRALI.

Di seguito descriviamo brevemente quei processi morbosi la cui inclusione nel gruppo delle malattie demielinizzanti è attualmente molto discutibile: la *mielopatia necrotica progressiva* la cui forma idiopatica, non vascolare, non è accettata come entità nosografica da molti AA.; la *leucoencefalopatia multifocale progressiva* e la *encefalo-*

Digitized by Google

mielite acuta disseminata di probabile origine virale la prima, e allergica o virale la seconda.

Mielopatia necrotica progressiva

È una sindrome che colpisce esclusivamente il midollo spinale, dando luogo ad una perdita progressiva delle funzioni motorie e delle sensibilità e che dal punto di vista anatomopatologico è caratterizzata da necrosi del tessuto, senza o con scarsa reazione infiammatoria.

Viene distinta in una forma idiopatica (non vascolare) ed in una forma angiodisgenetica con sviluppo anomalo della rete vasale sia extra- che intramidollare.

La forma idiopatica clinicamente consiste in una progressiva astenia e disturbi della sensibilità che iniziano nella porzione distale degli arti inferiori cui si aggiunge perdita del controllo degli sfinteri.

Successivamente vi è interessamento agli arti superiori ed infine delle attività bulbari. La malattia dura in media 1 o 2 anni ma può essere molto più breve (6 mesi).

La morte avviene per malattie intercorrenti.

L'esame del liquor può mostrare i segni del blocco per edema (ipotensione, xantocromia, aumento delle albumine, normo- o pleiocitosi).

Anatomopatologicamente vi è edema del midollo che può giungere fino a colliquazione e necrosi diffusa. Nei casi di lunga durata vi è sclerosi del tessuto nervoso.

Dal punto di vista microscopico vi sono zone di demielinizzazione e di necrosi, edema ed infiltrati, colliquazione.

Non sono presenti malformazioni vascolari e talune rinvenute sembra siano secondarie.

Per quanto riguarda la patogenesi, le ipotesi proposte sono diverse (vari AA. sostengono quelle tossico-tossiniche virali o discrasiche); malgrado ciò essa è ancora del tutto sconosciuta ed è probabile che tale quadro clinico possa essere prodotto da più cause.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Rara affezione del S.N.C. che si manifesta più frequentemente come complicanza terminale di un disordine proliferativo cronico del tessuto linfoide quale la malattia di Hodgkin e la leucemia linfoide cronica, linfosarcoma, plasmacitoma, sarcoma a cellule reticolari. La lesione caratteristica consiste di discreti e multipli *foci* di distruzione della guaina mielinica in cui l'assone è risparmiato.

Tali aree di demielinizzazione occupano la maggior parte dei lobi cerebrali e talora il midollo ed il sistema nervoso periferico.

La diagnosi viene posta per le caratteristiche lesioni microscopiche. La durata della malattia è breve. A volte è un reperto accidentale *post mortem*.

Di regola la malattia si manifesta con debolezza agli arti, alterazione della personalità, disturbi psichici, dell'equilibrio, disartria, alessia, disturbi visivi e negli stati avanzati vi è un grave stato demenziale e cecità.

Clinicamente i disturbi sono vari in relazione alla localizzazione delle aree di demielinizzazione.

All'EEG si riscontrano delle anormalità con onde δ asimmetriche. Il liquor è normale.

Dal punto di vista etiologico, viene posto in causa il gruppo dei virus papova anche se ciò non è perfettamente dimostrato.

Encefalomielite acuta disseminata

È una reazione infiammatoria del S.N.C. quasi esclusivamente della sostanza bianca del cervello e del midollo spinale, caratterizzata da infiltrazione multifocale o diffusa perivenosa di leucociti mononucleari e microglia.

È frequentemente accompagnata da demielinizzazione che di norma è strettamente perivenosa ma che può essere confluente o più o meno estesa.

Rappresenta una delle complicazioni neurologiche più comuni di diverse infezioni o vaccinazioni, ma può anche manifestarsi senza causa apparente.

Le tecniche immunologiche hanno suggerito che la base patogenetica immunologica della encefalomielite acuta sia spontanea, che postinfettiva o postvaccinica, è una reazione allergica con ipersensività a uno o a pochi antigeni S.N.C.-specifici.

Bibliografia

Vinken P. J., Bruyn C. W., *Handbook of Clinical Neurology*, IX, X, 1970, North Holland, Amsterdam.

ARMANDO BINI

DEMODEX GENERE
(gr. 'tarlo del grasso')

Genere di Acari appartenenti alla classe Aracnidi, ordine Acarini.

La specie *Demodex folliculorum* (Simon, 1842) è parassita dell'uomo e, più spesso, del cane e del gatto. Nell'uomo si trova nei follicoli sebacei, specialmente nella regione del naso e delle guance. Non ne è sicuramente accertata alcuna azione patogena sull'uomo, nel quale determinerebbe essenzialmente un eritema secco; secondo alcuni AA. potrebbe agire da vettore meccanico nella trasmissione della lebbra.

V. anche: ACARI (I, 114).

AEO.

DEMOGRAFIA

F. *démographie*. - I. *demography*. - T. *Demographie*. - S. *demografía*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2086). - **Sviluppo della demografia** (col. 2087). - **Evoluzione della popolazione** (col. 2088). - **Stato della popolazione** (col. 2092). - **Movimento della popolazione** (col. 2095). - **Teorie dello sviluppo della popolazione** (col. 2101). - **Applicazioni pratiche della demografia** (col. 2102).

Generalità

La demografia studia la morfologia e la dinamica delle popolazioni umane, considerate esclusivamente da un punto di vista collettivo, anche al fine di individuare le leggi che ne regolano lo sviluppo e le modificazioni.

Lo studio morfologico è compiuto sulla popolazione artificiosamente «fermata», come in una fotografia, ad un certo istante attraverso una rilevazione statistica che normalmente è il censimento; lo studio della dinamica della popolazione viene fatto sulle singole componenti (nascite, morti, matrimoni, migrazioni) che ne modificano la forma (o, più tecnicamente, la struttura) e/o la consistenza, mentre la popolazione nel suo insieme viene studiata nel tentativo di pervenire alla formulazione di una teoria globale che consenta di comprendere appieno il meccanismo del suo sviluppo.

Ricordando che una popolazione non è che un insieme di individui, che possono anche essere riguardati come unità elementari della società alla quale appartengono, ben si comprende come l'evoluzione demografica di una popolazione possa essere considerata l'effetto complesso e collettivo del comportamento demografico degli individui e delle famiglie, comportamento che non può non risentire della struttura e dell'organizzazione che la società ha storicamente in quel momento. È per questo che la d. può essere intesa come una scienza sociale, anche se non va dimenticata la circostanza che gli eventi che caratterizzano la vita dell'individuo e della famiglia, o più in generale della coppia, oltre che una natura strettamente sociale, com'è per i matrimoni e le migrazioni, hanno un fondamento biologico, com'è per le nascite e per le morti. Proprio questa caratteristica rende tipica la d., che perciò può essere considerata anche come una disciplina ponte fra le scienze biologiche e le scienze sociali. Al di là dell'intrinseco contenuto (biologico e sociale) dei fenomeni oggetto di studio della d., è infatti anche da considerare che il comportamento demografico individuale è influen-

Digitized by Google

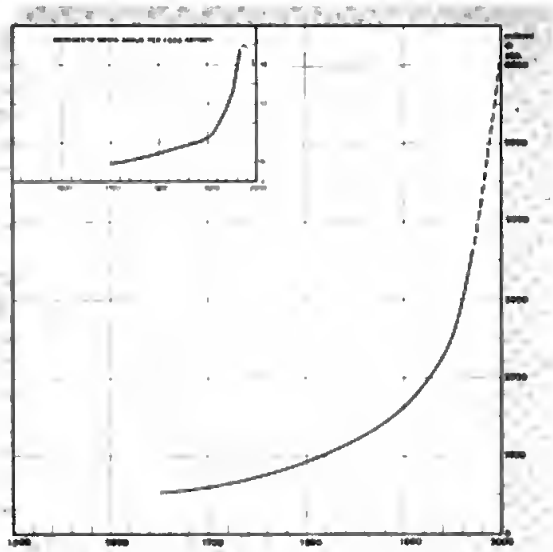


Fig. 1. Sviluppo della popolazione mondiale dal 1650 al 1970 e previsioni fino al 2000.

zato, in maniera diretta o indiretta, e in misura più o meno forte, tanto da fattori biologici (come ad es., la costituzione genetica) e dall'ambiente naturale, quanto dalle strutture socioeconomiche e dall'ambiente socioculturale. L'evoluzione demografica della popolazione poi, a sua volta, condiziona la struttura antropologica e quella nosologica delle popolazioni, lo sviluppo economico, le forme di insediamento e i modelli culturali attraverso una fitta rete di interferenze e interrelazioni di cui ancora poco si conosce quanto a verso e intensità.

Sviluppo della demografia

Sebbene le rilevazioni demografiche siano antichissime, la d. come scienza nasce solo nel XVII sec. in Inghilterra con gli studi, dedicati soprattutto alla mortalità, degli « aritmetici politici » (Graunt, Petty, Halley); prima infatti le rilevazioni e le eventuali conseguenti analisi descrittive venivano effettuate esclusivamente a scopo amministrativo, fiscale e militare in particolare. È solo a partire dal XVIII sec., che la d. trova la sua sistemazione scientifica attraverso l'opera del Süssmilch (1707-1767) e del Quételet (1796-1874), la sua denominazione attuale, proposta dal Guillard nel 1885, e la sua definizione più accettata, secondo cui essa può essere concepita come « la scienza della popolazione la quale ne accerta lo stato, ne studia i movimenti, principalmente nelle nascite, nei matrimoni, nelle morti e nelle migrazioni, e cerca di giungere fino alla conoscenza delle leggi che la governano » (Levasseur, 1889). D'allora in poi lo sviluppo della disciplina è stato continuo, ma si è particolarmente accentuato ed esteso, come per tutte le « scienze dell'uomo », dopo la II guerra mondiale e ciò per varie ragioni: *a)* anzitutto a causa dell'intensissimo accrescimento della popolazione mondiale (cfr. fig. 1 e tab. I) che si è avuto e si sta avendo e che va provocando da un lato una vera e propria « esplosione demografica » nei paesi in via di sviluppo (per i quali diventano sempre più drammaticamente attuali le profezie che il pastore anglicano Malthus [1766-1834] ebbe a formulare nel suo celebre « Saggio sul principio della popolazione »), e dall'altro una « inquietudine demografica » nei paesi economicamente progrediti (per effetto del deterioramento ambientale da qualcuno attribuito in buona parte all'eccessiva popolazione); *b)* in secondo luogo a causa dei fenomeni di ridistribuzione territoriale della pupolazione, fenomeni che interessano tutti i paesi del mondo, e in particolare quelli economicamente più progrediti, e che si manifestano con un massiccio, continuo e spesso indiscriminato esodo dalle zone montane e rurali verso le aree urbane e industrializzate; *c)* in terzo luogo perché va diffondendosi sempre più, a tutti i livelli territoriali (dalle aree comunali alle regioni continentali), l'esigenza della programmazione economica e della pianificazione urbanistica o, più in generale, del pubblico intervento che non può prescindere da una conoscenza approfondita delle variabili demografiche; *d)* infine perché l'approccio scientifico ai vari problemi studiati dalle scienze dell'uomo va facendosi necessariamente « globale » e pertanto l'analisi demografica acquista una preminenza o un risalto, quale finora non sempre ha avuto, anche negli studi e nelle ricerche di economia, sociologia, genetica, geografia, statistica sanitaria, etc.

Evoluzione della popolazione

Il primo e fondamentale dato che si ricava dai censimenti, attraverso i quali si rilevano, come si è accennato, tutte le unità, e le loro caratteristiche, che compongono una popolazione, al fine di avere la sua immagine ad un certo *determinato istante*, è l'ammontare della popolazione di un dato territorio. Il censimento della popolazione è un'operazione che si ripete ogni 10 anni (in qualche paese ogni 5), anche se, teoricamente, sarebbe sempre possibile conoscere il totale della popolazione di un paese in successivi istanti, purché sia stato effettuato un censimento iniziale e, per il periodo seguente, si sia tenuta esatta nota del movimento demografico. Infatti, aggiungendo alla popolazione di un determinato istante (tempo t) le nascite e le immigrazioni, verificatesi in un intervallo di tempo di durata s, e detraendo da essa le morti e le emigrazioni, verificatesi nello stesso intervallo di tempo, si ottiene l'ammontare della popolazione in un istante successivo (tempo $t+s$) mediante una semplice relazione che è detta *equazione della popolazione*:

$$P_{t+s} = P_t + N_{t \vdash t+s} - M_{t \vdash t+s} + I_{t \vdash t+s} - E_{t \vdash t+s} \quad [1]$$

nella quale P_t e P_{t+s} stanno ad indicare le popolazioni al tempo t e al tempo $t+s$ e $N_{t \vdash t+s}$, $M_{t \vdash t+s}$, $I_{t \vdash t+s}$, $E_{t \vdash t+s}$ indicano rispettivamente le nascite, le morti, le immigrazioni e le emigrazioni verificatesi fra il tempo t e il tempo $t+s$. Questo procedimento, che eviterebbe la periodica ripetizione dei censimenti, non può però essere esclusivo, perché, ogni qualvolta si siano eseguiti dei controlli, si sono sempre trovate divergenze fra la popolazione calcolata mediante la [1] e quella censita. Le differenze riscontrate derivano dall'accumularsi di una serie di numerosi e inevitabili errori che si commettono sia nell'esecuzione dei censimenti sia, principalmente, nella registrazione del movimento della popolazione (in particolare di quello migratorio); in molti casi poi (soprattutto in alcuni paesi in via di sviluppo) il procedimento non è proponibile giacché non si tiene alcuna nota del movimento della popolazione. In altri paesi, addirittura, non viene nemmeno effettuato il censimento, che è un'operazione tecnicamente complessa e assai costosa, e l'ammontare della popolazione viene valutato o attraverso inchieste campionarie effettuate su parte della popolazione o del territorio o attraverso rilevazioni indirette (ad es. fotografie aeree).

In base ai dati ricavati dai censimenti e dalle altre indagini, l'ONU valuta attualmente (1972) la popolazione mondiale in 3 miliardi 788 milioni, mentre si ritiene che fosse pari ad 1 miliardo 608 milioni all'inizio del secolo e a 545 milioni intorno alla metà del XVII sec. (fig. 1; tab. I). L'incremento della popolazione non è stato uniforme in tutti i continenti sicché è profondamente mutato il loro peso sul complesso della popolazione mondiale (tab. I) e molto diverso resta il grado di popolamento dei diversi continenti (tab. II). In particolare poi, la popola-

Digitized by Google

TAB. I. POPOLAZIONE DEI CONTINENTI E TASSO D'INCREMENTO PER GLI ANNI DAL 1650 AL 1972

Continenti	Cifre assolute (in milioni)								Proporzioni per 1000 abitanti							
	1650	1750	1800	1850	1900	1950	1960	1972	1650	1750	1800	1850	1900	1950	1960	1972
Africa	100	95	90	95	120	222	278	364	183	131	99	81	74	88	93	96
America	13	12	25	59	144	329	412	533	24	16	28	51	90	131	137	141
Asia	330	479	602	749	937	1417	1708	2216	606	668	664	639	583	563	568	585
Europa	100	140	187	266	401	536	591	655	183	192	207	227	249	213	197	173
Oceania	2	2	2	2	6	13	16	20	4	3	2	2	4	5	5	5
TOTALE	545	728	906	1171	1608	2517	3005	3788	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Tasso medio annuo di incremento della popolazione (%)	–	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,8	1,9								

Fonte: Federici (cfr. bibliografia) per gli anni 1650-1950 e ONU

TAB. II. POPOLAZIONE, TASSO D'INCREMENTO, SUPERFICIE, DENSITÀ DEL MONDO, DEI CONTINENTI E DELLE REGIONI GEOGRAFICHE PER GLI ANNI DAL 1965 AL 1972 *Fonte:* ONU

Continenti e regioni	Stima della popolazione a metà anno (in milioni)		Tasso medio annuo d'incremento della popolazione (%)	Superficie km² (in migliaia)	Densità (abit. per km²)
	1965	1972	1965-72	1972	1972
AFRICA	**303**	**364**	**2,6**	**30.320**	**12**
Africa occidentale	90	107	2,5	6142	17
Africa orientale	86	103	2,6	6338	16
Africa settentrionale	75	92	3,1	8525	11
Africa centrale	32	38	2,2	6613	6
Africa meridionale	20	24	2,4	2701	9
AMERICA	**460**	**533**	**2,1**	**42.083**	**13**
AMERICA SETTENTRIONALE	*214*	*233*	*1,2*	*21.515*	*11*
AMERICA LATINA	*246*	*300*	*2,9*	*20.567*	*15*
America sud-tropicale	130	160	3,0	13.700	12
America centrale (continentale)	57	72	3,4	2496	29
America sud-temperata	36	41	1,8	4134	10
Caraibi	23	27	2,2	238	113
ASIA	**1833**	**2154**	**2,3**	**27.655**	**78**
ASIA ORIENTALE	*852*	*962*	*1,8*	*11.757*	*82*
Regione continentale	700	792	1,8	11.129	71
Giappone	98	106	1,1	370	287
Altri paesi	54	64	2,5	258	248
ASIA MERIDIONALE	*981*	*1191*	**2,8**	*15.898*	**75**
Asia meridionale-centrale	655	806	2,8	6771	119
Asia del sud-est	249	304	2,9	4621	66
Asia del sud-ovest	67	82	2,9	4506	18
EUROPA	**445**	**469**	**0,8**	**4936**	**95**
Europa occidentale	143	151	0,7	995	151
Europa meridionale	123	131	0,9	1315	99
Europa orientale	100	106	0,8	990	107
Europa settentrionale	79	82	0,6	1636	50
OCEANIA	**17,5**	**20,2**	**2,1**	**8510**	**2**
Australia e Nuova Zelanda	14,0	16,0	1,9	7955	2
Melanesia	2,5	2,9	2,5	524	6
Polinesia e Micronesia	1,1	1,3	3,1	30	44
URSS	**231**	**248**	**1,0**	**22.402**	**11**
INSIEME DEL MONDO	**3289**	**3782**	**2,0**	**135.906**	**28**

Digitized by Google

zione italiana, all'ultimo censimento del 1971, è risultata pari a 54,137 milioni, mentre era pari a 37 milioni ca. all'inizio del secolo e a 26 milioni ca. all'atto dell'unificazione (tab. III).

Sarebbero occorsi, perciò, diversi milioni di anni, dalla comparsa dell'uomo sulla terra fino al 1650, perchè la popolazione mondiale arrivasse a 550 milioni ca. di unità; a partire dal 1650 la popolazione mondiale è raddoppiata prima in 200 anni ca. e poi di nuovo in ca. 100 anni; dovrebbe raddoppiarsi ancora entro il 1985, cioè in soli 35 anni, per raggiungere i 4 miliardi e 500 milioni di unità.

Già da queste semplici osservazioni si ricava facilmente la constatazione di quanto rapido sia attualmente l'accrescimento della popolazione mondiale; tale concetto normalmente si quantifica ricorrendo al calcolo del *tasso media annuo d'incremento della popolazione*, con il quale si ottiene una misura comparabile nel tempo e nello spazio. Facendo riferimento alla popolazione al tempo t (P_t) e a quella al tempo $t + s$ (P_{t+s}), il tasso d'incremento che si è avuto nel periodo s (espresso in anni) si calcola mediante l'espressione:

$$r = \frac{P_{t+s} - P_t}{\frac{1}{2}(P_t + P_{t+s})s} \cdot 1000$$

che indica di quante unità si è accresciuta mediamente la popolazione considerata *ogni anno e ogni 1000 abitanti*. Quella citata è una delle formule più semplici e approssimate per il calcolo del tasso d'incremento, ma è fra le più adoperate soprattutto se il periodo s non è eccessivamente lungo (in pratica fino a 10-15 anni); naturalmente, la formula è largamente e frequentemente utilizzata anche in problemi analoghi quando si abbia, ad es., da misurare l'incremento di qualsiasi collettività (popolazione scolastica, popolazione assistita, popolazione ospedaliera, etc.). Così calcolato, l'incremento della popolazione mondiale è risultato pari al 3‰ fra il 1650 e il 1750 e al 20‰ fra il 1965 e il 1972.

Nel periodo più recente la quota più consistente di tale incremento è dovuta ai paesi in via di sviluppo, mentre i paesi economicamente progrediti sono attualmente caratterizzati da un incremento piuttosto ridotto avendo invece avuto un sensibile aumento nella seconda metà del secolo scorso o nei primissimi decenni del nostro.

Questi fenomeni di incremento di popolazione tanto differenziato e tanto sfasato temporalmente trovano la spiegazione più convincente nella cosiddetta *teoria della transizione demografica* secondo la quale, nella vita delle popolazioni, si ha — in un sistema economico basato sull'agricoltura e a basso reddito *pro capite* — una *prima lunghissima fase* di « d. naturale » nella quale si registra un ridotto o nullo incremento di popolazione a causa dell'alta natalità e dell'alta mortalità. Ad essa, con l'industrializzazione e con l'evoluzione del sistema economico verso un'economia di mercato, fa seguito una *seconda fase*, quella della « transizione », di lunghezza variabile fra i 150 e i 20 anni ca., in cui si registra dapprima una riduzione della mortalità per effetto del miglioramento dell'organizzazione igienicosanitaria e dell'aumento del tenore di vita e dell'istruzione e soltanto in seguito una riduzione della natalità per effetto della diffusione, accettazione e attuazione del controllo delle nascite; in questa fase, la più anticipata e rapida discesa della mortalità provoca una dilatazione dell'incremento naturale della popolazione che si accrescerà pertanto ad un ritmo molto più intenso di quanto accadesse prima e di quanto accadrà in seguito, nella *terza fase*, detta di « d. controllata »,

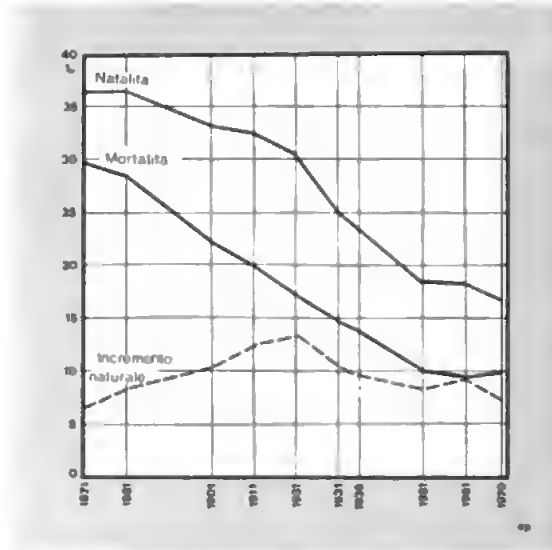


Fig. 2. Movimento naturale della popolazione in Italia dal 1871 al 1970. Si noti che, al fine di evidenziare meglio le tendenze di fondo, nel grafico sono riportati soltanto i valori del movimento naturale della popolazione intorno ai censimenti; pertanto, le curve non rappresentano nei singoli anni il reale andamento delle variabili considerate.

nella quale bassi livelli di mortalità, caratteristici delle società economicamente più progredite, ad alto reddito *pro capite*, ad elevato livello d'istruzione e con una efficiente organizzazione igienicosanitaria, si associano a bassi livelli di natalità, frutto di una ormai generalizzata attuazione del controllo delle nascite.

Essendo l'evoluzione demografica strettamente collegata allo sviluppo socioeconomico, diverso è lo stadio dell'evoluzione demografica nel quale si trovano i diversi paesi; quelli economicamente progrediti hanno ormai superato la fase di transizione e si trovano da tempo, più o meno lungo, in quella di d. controllata (cfr. sulla fig. 2 l'evoluzione demografica italiana), mentre quelli in via di sviluppo si trovano ancora in piena fase di transizione avendo visto discendere sensibilmente la mortalità e perdurare su alti livelli la natalità. È questa situazione che provoca attualmente l'elevato incremento della popolazione mondiale e che ha favorito tutta una serie di iniziative e di interventi atti a diffondere tecniche e mezzi anticoncezionali nei paesi in via di sviluppo, con risultati piuttosto scarsi finora, giacché si è constatato che ben difficilmente si acquisisce una mentalità neomalthusiana, e se ne attuano i principi, se non si eleva prima il tenore di vita delle popolazioni; né d'altra parte questo sembra poter avvenire se non si riduce il ritmo di sviluppo della popolazione. Si è instaurato, pertanto, in questi paesi un drammatico circolo vizioso che forse abbisogna dello sforzo dell'intera collettività umana per essere spezzato.

Stato della popolazione

Questa intensa evoluzione demografica che ha portato, o va portando, le popolazioni da alti livelli di natalità (che comportano un continuo forte afflusso di giovani) e di mortalità (che impediscono ad un'ampia parte della popolazione di pervenire alle età più anziane) verso bassi livelli di natalità (per cui le nuove leve hanno scarsa consistenza) e bassi livelli di mortalità (che consentono,

Digitized by Google

TAB. III. POPOLAZIONE RESIDENTE ITALIANA AI CENSIMENTI DAL 1861 AL 1971

Fonte: ISTAT

Censimenti	Popolazione residente (in migliaia di abitanti)		Tasso medio annuo di incremento (‰) (confini attuali)
	nei confini alla data dei censimenti	nei confini attuali	
1861	22.014	26.328	—
1871	27.059	28.151	6,7
1881	28.953	29.791	5,7
1901	32.966	33.778	6,6
1911	35.845	36.921	8,6
1921	38.449	37.856	2,5
1931	41.652	41.043	8,6
1936	42.994	42.399	6,5
1951	47.516	47.516	7,4
1961	50.624	50.624	6,4
1971	54.137	54.137	6,7

attraverso una lunga sopravvivenza, a frazioni sempre più consistenti di pervenire alle età più anziane) ha comportato, e comporta, una profonda modificazione nella *struttura per età* delle popolazioni, cioè nella composizione della popolazione secondo l'età (cfr. fig. 3).

Variando intensamente quasi tutti i fenomeni biologici, economici e sociali col variare dell'età, ben s'intende quale importanza abbia per una popolazione la sua struttura per età. In una popolazione in cui le classi giovani siano largamente rappresentate (e che perciò ellitticamente è detta «giovane») il numero di studenti, il numero di persone economicamente attive, il numero di persone in età feconda, il numero di morti, la struttura nosologica degli eventi morbosi e delle cause di morte, l'atteggiamento e il comportamento politico e sociale saranno infatti ben diversi da quelli che si potranno riscontrare in una popolazione in cui siano invece le classi anziane o senili ad essere largamente rappresentate. Proprio dalla stretta dipendenza della fenomenologia demografica, sanitaria, economica e sociale dalla composizione per età della popolazione deriva la sua importanza nello studio di tutti questi fenomeni e ben s'intende quindi come essa possa costituire un rilevante elemento perturbatore quando si debbano analizzare le manifestazioni degli stessi fenomeni in popolazioni che abbiano strutture per età profondamente diverse.

L'analisi quantitativa della struttura per età viene compiuta generalmente sintetizzando i dati ricavati dallo spoglio dei censimenti in indici che forniscano la misura del «grado di invecchiamento» della popolazione; il più frequentemente adoperato è l'*indice di vecchiaia*, che si basa sulla tripartizione della popolazione in grandi classi di età (0-15 anni, 15-60, 60-ω) e che è pari a:

$$I_v = \frac{P_{60-\omega}}{P_{0-15}} \cdot 100$$

cioè al rapporto fra numero di anziani e di vecchi (persone con 60 anni e più) e numero di giovanissimi (persone di età 0-15 anni) esistenti in una popolazione: l'indice fornisce la misura di quanti vecchi si hanno per ogni 100 giovanissimi e cresce col crescere dell'importanza relativa dei vecchi. Il fatto che nell'indice non figuri la popolazione in età centrale non ne altera la significatività giacché le età centrali pesano in misura non troppo diversa nelle

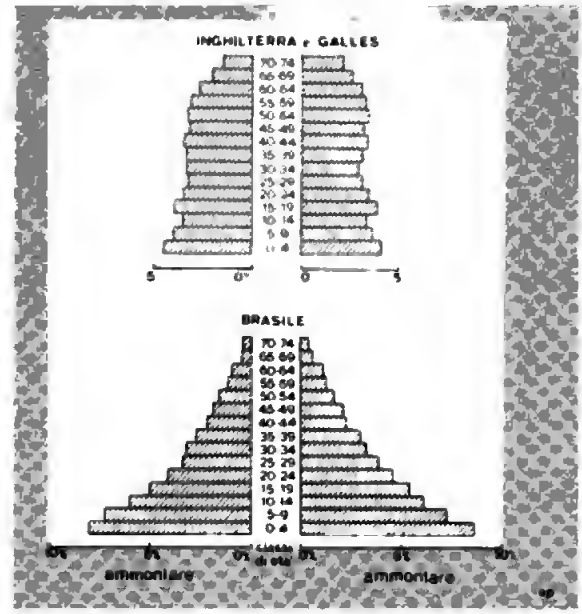


Fig. 3. Popolazione per classi di età e sesso in Inghilterra e Galles ed in Brasile (1960). *A sinistra*: maschi; *a destra*: femmine.

varie popolazioni. La loro consistenza in ogni caso può essere misurata mediante il rapporto: $\frac{P_{15-60}}{P} \cdot 100$, cioè fra popolazione in età centrale e il complesso della popolazione; il rapporto indica quante persone in età demograficamente riproduttiva ed economicamente produttiva esistono per ogni 100 abitanti. Un indice, infine, che misura il carico ed il grado di *dipendenza economica* delle età non produttive su quelle produttive è dato da:

$$\frac{P_{0-15} + P_{60-\omega}}{P_{15-60}} \cdot 100$$

Strettamente legata alla composizione per età di una popolazione è la sua *struttura per sesso*; anzi si può dire che ove non intervengano fattori di perturbazione (guerre e migrazioni) la struttura per sesso dipende esclusivamente da quella per età giacché l'eccedenza di maschi che si ha alla nascita (nascono infatti 105-106 maschi per ogni 100 femmine) e nelle prime età viene progressivamente ridotta e annullata durante la vita dalla supermortalità maschile, che è un fenomeno ormai generalizzato, che va anzi accentuandosi e che provoca una larga eccedenza femminile nelle età più anziane. Il confronto quantitativo dell'eventuale squilibrio dei sessi alle varie età può farsi mediante l'*indice di mascolinità*:

$$\frac{m_x}{f_x} \cdot 100$$

dato dal rapporto fra numero di maschi di una determinata età x e il corrispondente numero di femmine; il rapporto assumerà valori pari a 100 in caso di eguaglianza numerica dei sessi, valori superiori in caso di eccedenza maschile e, al contrario, inferiori in caso di eccedenza femminile. Per la popolazione nel suo complesso l'indice ragguaglierà il totale dei maschi (M) al totale delle femmine (F); nella realtà, in popolazioni «normali», quest'ultimo

Digitized by Google

TAB. IV. COMPOSIZIONE PERCENTUALE DELLA POPOLAZIONE ITALIANA PER GRANDI CLASSI DI ETÀ

Fonte: ISTAT

Anni di censimento	0-15 anni	15-60 anni	60 anni e oltre	Totale
1861	34,2	59,3	6,5	100
1871	32,5	58,8	8,7	100
1881	32,2	58,9	8,9	100
1901	34,4	56,0	9,6	100
1911	34,0	55,8	10,2	100
1921	31,2	58,3	10,5	100
1931	29,7	59,5	10,8	100
1936	30,6	58,4	11,0	100
1951	26,1	61,7	12,2	100
1961	24,6	61,5	13,9	100
1971	24,4	58,9	16,7	100

indice assume un valore prossimo a 100, valore che si ha anche sostanzialmente nelle età centrali ad attestazione dell'esistenza di una eguaglianza numerica dei sessi, che è certamente elemento socialmente favorevole nelle società moderne nelle quali prevale il regime matrimoniale monogamico.

Oltre alla struttura per sesso ed età, particolare rilievo hanno in una popolazione, per le immediate ed evidenti conseguenze d'ordine demografico ed economicosociale, anche la *struttura per stato civile* (che è il riflesso della frequenza al coniugio ed è il presupposto principale della intensità della natalità), la *struttura per condizione professionale* (che è il riflesso del grado di partecipazione alla vita produttiva di cui costituisce, a sua volta, uno dei presupposti) e poi ancora la *struttura per grado di istruzione, per origine etnica, per religione*, etc.

Movimento della popolazione

La consistenza e la composizione della popolazione secondo le caratteristiche citate vengono continuamente modificate e alterate dai fenomeni di flusso (nascite, morti, che costituiscono il *movimento naturale*, migrazioni, che costituiscono il *movimento migratorio*, e, infine, matrimoni) che in essa si verificano e dei quali statisticamente si tiene conto attraverso le registrazioni di stato civile (in Italia più specificamente attraverso quelle anagrafiche) che vengono fatte in quasi tutti i paesi del mondo.

Normalmente questi fenomeni di flusso, salvo che per fini extrademografici (ad es.: costruzione di scuole, reclutamento delle leve, etc.), non vengono studiati facendo riferimento alle cifre assolute, che sono incomparabili territorialmente e temporalmente giacchè risentono della dimensione della popolazione dalla quale provengono. A fini comparativi è quindi necessario ricorrere a frequenze relative dette *quozienti demografici*, che si ottengono rapportando la consistenza di un fenomeno (matrimoni [M], nascite [N], decessi [D], immigrazioni [I] ed emigrazioni [E]) verificatosi in un determinato anno all'ammontare medio della popolazione (P) dell'anno stesso e moltiplicando poi il risultato per 1000. I quozienti sono detti di *nuzialità* (dato perciò da $\frac{M}{P} \cdot 1000$), di *natalità* ($\frac{N}{P} \cdot 1000$), di *mortalità* ($\frac{D}{P} \cdot 1000$), di *immigrazione* ($\frac{I}{P} \cdot 1000$) e di *emigrazione* ($\frac{E}{P} \cdot 1000$), e indicano quanti matrimoni o nascite o morti, etc., si sono avuti in un anno per ogni 1000 abitanti. Questi rapporti, che sono i più largamente adoperati per la misura *di fatto* della dinamica demografica, sono però misure di prima approssimazione del *comportamento demografico* giacché risultano largamente influenzati dalla struttura per età della popolazione; è ben evidente infatti come, in una popolazione « vecchia » (in cui cioè le persone con più di 60 anni di età siano largamente rappresentate), si troveranno una mortalità maggiore e una natalità minore di quelle che, *a parità di altre condizioni*, si riscontreranno in una popolazione più « giovane ».

Così, le sensibili differenze di natalità riscontrabili attualmente nelle varie regioni del mondo (tab. V) sono attribuibili sia alla diversa volontà e capacità riproduttiva delle popolazioni considerate sia, in parte, alla loro diversa struttura secondo varie caratteristiche, la più importante delle quali è l'età.

Una misura più accurata della propensione ad avere bambini impone, dunque, che si tenga conto dell'età; per tale misura normalmente si fa, per maggiore comodità,

TAB. V. NATALITÀ E MORTALITÀ NEL MONDO, NEI CONTINENTI E NELLE REGIONI GEOGRAFICHE PER GLI ANNI DAL 1965 AL 1972

Fonte: ONU

Continenti e regioni	Quozienti di natalità (‰)	Quozienti di mortalità (‰)
AFRICA	**47**	**21**
Africa occidentale	49	24
Africa orientale	47	22
Africa settentrionale	47	17
Africa centrale	45	24
Africa meridionale	41	17
AMERICA	**29**	**10**
AMERICA SETTENT.	*18*	*9*
AMERICA LATINA	*38*	*10*
America sud-tropicale	40	10
America centrale (continentale)	44	10
America sud-temperata	26	9
Caraibi	35	11
ASIA	**38**	**15**
ASIA ORIENTALE	*32*	*14*
Regione continentale	33	15
Giappone	18	7
Altri paesi	35	10
ASIA MERIDIONALE	*44*	*17*
Asia meridionale-centrale	44	17
Asia del sud-est	45	16
Asia del sud-ovest	44	16
EUROPA	**17**	**10**
Europa occidentale	16	11
Europa meridionale	19	9
Europa orientale	17	10
Europa settentrionale	17	11
OCEANIA	**25**	**10**
Australia e Nuova Zelanda	21	9
Melanesia	42	18
Polinesia e Mieronesia	40	9
URSS	**18**	**8**
INSIEME DEL MONDO	**34**	**14**

Digitized by Google

riferimento alle sole madri, calcolando il *quoziente specifico di fecondità per età* che, per l'età x, è dato da:

$$f_x = \frac{n_x}{p^f_x} \cdot 1000$$

cioè dal rapporto fra il numero di nati vivi da donne di età x verificatosi in un certo anno di calendario e il numero medio di persone di sesso femminile (p^f) di età compiuta x presente in quell'anno; f_x indica pertanto a quante nascite hanno dato luogo, in un determinato anno di calendario, 1000 donne di età x (l'andamento della fecondità della donna in Italia al 1961 è rilevabile nella fig. 4).

Normalmente le statistiche, oltre che l'ammontare e la distribuzione secondo l'età della madre, forniscono anche la distribuzione delle *nascite*, secondo molteplici altre variabili (sesso, ordine di nascite, filiazione, durata del matrimonio, professione del padre e della madre, etc.), distribuzione che consente di valutare il comportamento dei vari gruppi umani nel campo della riproduttività, nel tentativo di misurarne le differenze di fecondità e di individuare l'influenza dei fattori (fisiologici, ambientali, sociali, culturali, economici, etc.) che le determinano.

Le nascite che ogni anno si verificano possono essere riguardate anche come una *generazione* le cui vicende demografiche (decessi, matrimoni, figli, migrazioni) si possono seguire nell'arco di un centinaio di anni, che sono quelli necessari alla sua estinzione. L'analisi condotta sulle generazioni, che è la più corretta e la più valida scientificamente, presuppone, però, lunghissimi tempi di osservazione e dati molto analitici, che non sempre è possibile avere.

Si fornisce di seguito un esempio di analisi condotta su una generazione, per l'importanza che tale analisi ha e per la frequente utilizzazione che ne viene fatta anche in medicina.

Se di una data generazione di 100.000 individui si osservano fra la nascita (età 0) e il 1° compleanno (età 1) 15.270 decessi, d (0,1), fra le età 1 e 2, 5253 decessi, d (1,2), fra le età 2 e 3, 2941 decessi, d (2,3), e così via, sarà possibile calcolare il numero di sopravviventi (che normalmente sono indicati con la notazione l_x) che restano in vita alle varie età successive e il rischio di morte (indicato con q_x) al quale sono andati incontro nei vari anni di vita. Sarà pertanto:

l_0 = Nascite; $l_0 = 100.000$;
$l_1 = l_0 - d\,(0,1)$; $l_1 = 100.000 - 15.270 = 84.730$;
$l_2 = l_1 - d\,(1,2)$; $l_2 = 84.730 - 5.253 = 79.477$;
$l_3 = l_2 - d\,(2,3)$; $l_3 = 79.477 - 2.941 = 76.536$;

e così via. In generale sarà:

$$l_{x+1} = l_x - d\,(x, x+1).$$

Il *rischio di morte* (o probabilità di morte) sarà misurato, com'è facilmente intuibile, dal rapporto fra il numero di morti che si è avuto in una certa età e il numero di persone che erano ancora in vita all'inizio di quella età e, in quanto tali, esposti a morire. Così la probabilità di morire fra l'età 0 ed 1 sarà data da:

$$q_0 = \frac{d\,(0,1)}{l_0} \cdot 1000; \qquad q_0 = \frac{15.270}{100.000} \cdot 1000 = 152{,}7‰$$

e quella di morire fra l'età 1 e 2 da:

$$q_1 = \frac{d\,(1,2)}{l_1} \cdot 1000; \qquad q_1 = \frac{5253}{84.730} \cdot 1000 = 62{,}0‰$$

e così via; in generale sarà:

$$q_x = \frac{d\,(x, x+1)}{l_x} \cdot 1000$$

la probabilità di morire fra l'età x e l'età $x + 1$.

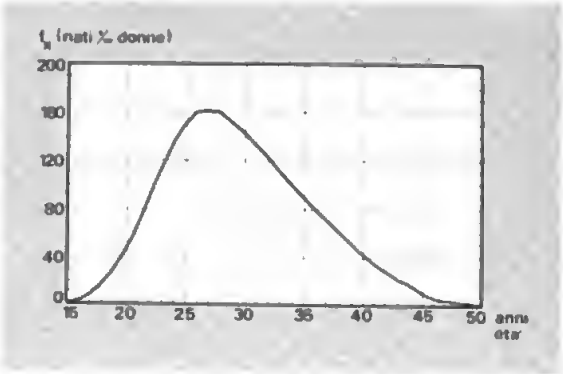


Fig. 4. Fecondità delle donne in Italia al 1961.

La serie dei valori l_x, d_x, q_x, s'iscrive normalmente in una tabella statistica che è detta *tavola di mortalità*, nella quale compare anche, per ciascuna età x, la *speranza di vita* corrispondente: e_x, che è la media aritmetica delle durate di vita di coloro che raggiungono l'età x. Pertanto la speranza di vita alla nascita e_0 indica quanti anni in media si può attendere di vivere un neonato di quella generazione e si calcola mediante l'espressione:

$$e_0 = \frac{0{,}5\,d\,(0,1) + 1{,}5\,d\,(1,2) + 2{,}5\,d\,(2,3) + \ldots +}{l_0}$$

$$\frac{x + 0{,}5\,d\,(x, x+1) + \ldots + \omega - 0{,}5\,d\,(\omega - 1, \omega)}{l_0}$$

La tavola di mortalità completa ha, pertanto, la forma della tabella seguente:

Età x	Sopravviventi alle varie età l_x	Morti nelle varie età $d\,(x, x+1)$	Probabilità di morte nelle varie età $q_x \cdot 1000$	Vita media alle varie età (in anni) e_x
0	100.000	15.270	152,7	41,0
1	84.730	5.253	62,0	47,3
2	79.477	2.941	37,0	49,4
...	...	...	...	...

Poiché in sostanza la tavola illustra le modalità di eliminazione di una generazione, è detta anche *tavola di eliminazione*; essa costituisce uno degli strumenti più importanti ed efficaci per l'analisi demografica di tutti i fenomeni di movimento della popolazione, ma è valida anche, *mutatis mutandis*, in generale per la misura dei fenomeni di flusso. Così, ad es., attraverso questo strumento si può studiare correttamente la sopravvivenza di individui operati (la « nascita » sarà costituita dall'atto operatorio e l'età sarà computata, a partire da questo evento, attraverso gli anniversari) o la mortalità di ammalati, o di animali da laboratorio, sottoposti ad un certo trattamento terapeutico, o all'azione di certi agenti patogeni, etc.

Non sempre, però, è possibile costruire tavole di mortalità per generazioni e d'altra parte spesso è interessante valutare le caratteristiche della mortalità di un determinato periodo storico piuttosto che quelle di una generazione, che vive la sua vita in un lungo lasso di tempo; per costruire una tavola riferita ad un certo periodo, che in generale è costituito da uno o più anni di calendario, s'immagina una

Digitized by Google

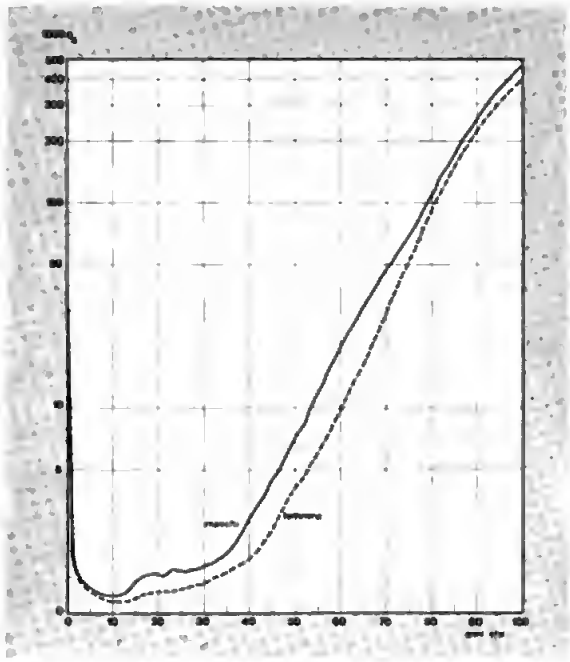


Fig. 5. Probabilità di morte secondo l'età ed il sesso in Italia (1964-1967).

generazione fittizia alla quale si fanno percorrere tutte le età della vita facendole subire, a ciascuna età, le condizioni di mortalità osservate sulle diverse generazioni reali, cioè sulle persone di diversa età durante l'anno considerato (cfr. fig. 5). Anche le condizioni di mortalità di contemporanei delle diverse età (dai neonati ai vegliardi) si misurano attraverso la probabilità di morte, per il cui calcolo sono necessarie, però, statistiche dettagliate delle morti, per almeno 2 anni consecutivi; più semplicemente, perciò, per valutare in via approssimata il *rischio di morte alle varie età* si fa riferimento al *quoziente specifico di mortalità per età e sesso*, che per l'età x è dato da:

$$m_x = \frac{d\,(x,\ x+1)}{p_x} \cdot 1000$$

cioè dal rapporto fra il numero di decessi maschili (o femminili) di età $x \mapsto x + 1$ verificatisi in un determinato anno di calendario e il numero medio di persone di sesso maschile (o femminile) di età compiuta x presenti in quell'anno.

La formula sopra indicata ci dice perciò quanti morti di un certo sesso si hanno in quell'anno di calendario per ogni 1000 abitanti dello stesso sesso.

Quando le statistiche correnti sulle morti tengano distinti, come succede nei paesi economicamente progrediti, oltre che il sesso e l'età anche altre variabili come lo stato civile, la professione, la residenza e la causa di morte, è possibile misurare e confrontare, attraverso i quozienti specifici, la mortalità differenziale dei vari gruppi umani e l'incidenza delle varie cause di morte, analisi questa che, mirando a individuare e a mettere in luce i fattori influenti sulla mortalità, riveste particolare importanza anche e soprattutto ai fini dello studio epidemiologico delle cause di morte.

Molto dettagliate sono, in quasi tutti i paesi, le statistiche della mortalità del 1° anno di vita, per l'importanza di questa mortalità che è detta *infantile* e che normalmente viene misurata mediante il rapporto:

$$m_i = \frac{d\,(0,1)}{NV} \cdot 1000$$

fra il numero di morti nel 1° anno di vita e il numero di nati vivi; particolare risalto ha di frequente nelle indagini demografiche, e soprattutto in quelle medicosanitarie, la *mortalità perinatale*, che misura il numero di nati morti e dei morti nella 1ª settimana di vita per ogni 100 nascite:

$$m_{pn} = \frac{NM + d\,(0,7\ \text{giorni})}{NM + NV} \cdot 100$$

Particolarmente intensa e abbastanza rapida è stata nei paesi economicamente progrediti la diminuzione della mortalità infantile (e la conseguente crescita della speranza di vita, o vita media) che è ora meno di 1/100 di quanto fosse cento anni fa (fig. 6), mentre tuttora su livelli molto elevati si mantiene nei paesi in via di sviluppo.

Ancora relativamente poco numerose e poco approfondite, a causa dell'estrema difficoltà di reperire dati cospicui e attendibili, sono le ricerche sulla *morbosità*, cioè sull'incidenza delle varie malattie, sulla letalità e sulle complesse, e tuttora abbastanza indefinite, relazioni esistenti fra morbosità e mortalità.

Anche per le *migraziani* esistono grossi, e pressoché insormontabili, problemi di rilevazione, che si sono acuiti con l'accresciuta mobilità territoriale della popolazione di quasi tutti i paesi del mondo, mobilità favorita sia dalla più consapevole presa di coscienza individuale della propria situazione e delle possibilità di mutarla attraverso l'emigrazione, sia dell'aumentata economicità, rapidità e sicurezza dei trasporti. Sicché un fenomeno che va acquisendo una sempre maggiore importanza, e per la massa delle persone coinvolte e per le varie e profonde implicazioni che comporta, è destinato ad essere sempre meno conosciuto nella sua consistenza, nella sua struttura e nelle sue conseguenze, sia sulle aree di esodo sia su quelle di arrivo.

Facendo riferimento alla classica partizione delle migrazioni in *migrazioni con l'estero*, che sono spostamenti di popolazione da uno stato all'altro, e *migrazioni interne*, si può affermare che le prime, che nei tempi passati hanno spesso avuto un ruolo fondamentale nella vita di alcune nazioni (si pensi, ad es., che il popolamento degli Stati Uniti d'America è dovuto interamente all'immigrazione), vanno oggi perdendo d'importanza, mentre ne vanno acquisendo una sempre maggiore quelle interne non solo nei paesi economicamente progrediti, ma anche in quelli in via di sviluppo. Questo comporta una serie di enormi problemi, non solo demografici, ma naturalmente, anche e soprattutto sociali, economici ed ecologici, legati all'eccessivo, indiscriminato e spesso ingiustificato afflusso di popolazione nelle aree urbanizzate e al deflusso da quelle montane e rurali.

A determinare flussi tanto consistenti si è infatti aggiunta alla tradizionale causa delle migrazioni, cioè allo squilibrio tra lo sviluppo demografico e quello economico, una causa che trova le sue radici in motivazioni d'ordine psicosociologico; in particolare nel rifiuto di un certo tipo di vita, caratteristico delle zone rurali e montane, e nell'aspirazione ad un altro tipo di vita, caratteristico dei centri urbani i quali sono i soli, attualmente, ad assicurare servizi (scolastici, sanitari, commerciali, per l'impiego del tempo libero, etc.) che diventano via via sempre più importanti.

Digitized by Google

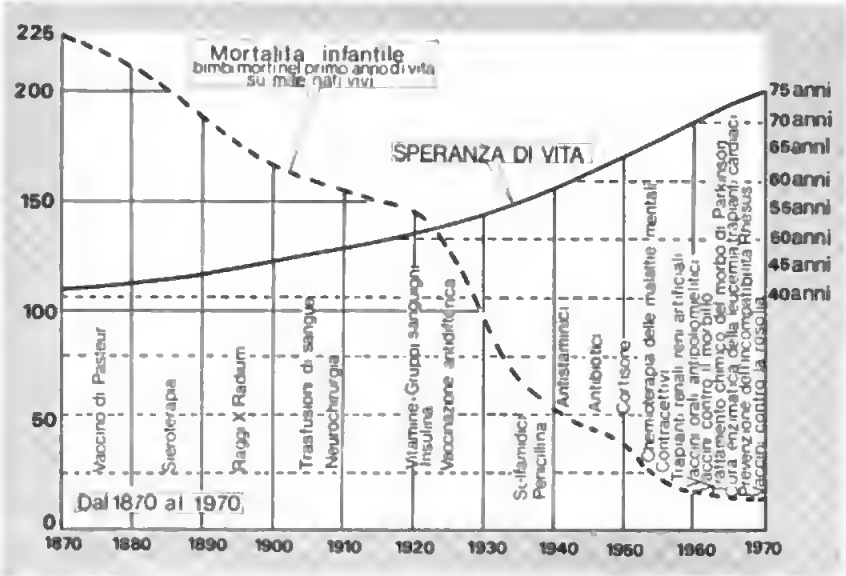


Fig. 6. Schema dell'evoluzione della mortalità infantile e della speranza di vita nei paesi economicamente più progrediti. (*Da «La Stampa», 12 marzo 1970, modificata*).

Teorie dello sviluppo della popolazione

Numerosi, e finora parzialmente infruttuosi, sono stati i tentativi di formulazione di teorie della popolazione che possano considerarsi come modelli dinamici dell'evoluzione demografica. Nessuna teoria infatti, nè fra quelle biologiche nè fra quelle economiche nè fra quelle miste, è riuscita a tener conto di tutti i fattori interni e di tutti i fattori esterni (e delle loro complesse e ancora, in buona parte, oscure interrelazioni) dell'evoluzione demografica e ad analizzare contemporaneamente e compiutamente le modificazioni quantitative e quelle qualitative che in una popolazione si hanno.

Trascurando i modelli più semplici, che sono ad un tempo anche i più semplicistici, di sviluppo delle popolazioni (modello aritmetico, secondo cui l'accrescimento è in funzione soltanto del tempo; modello geometrico, secondo cui l'accrescimento è proporzionale all'entità numerica della popolazione), si può ricordare la «teoria logistica» che tiene conto oltre che del potere riproduttivo della specie umana anche del condizionamento di variabili esterne non accidentali (limitazione di territorio, di risorse, etc.) e la cui espressione analitica è: $P(t) = P(O) + K/(1 + C\,e^{-ht})$, in cui $P(t)$ e $P(O)$ rappresentano l'ammontare della popolazione al tempo t e al tempo O e K, C e h sono costanti da determinare mediante metodi di interpolazione ed e è la base dei logaritmi naturali. La curva risultante è crescente, ha la forma di una S allungata e tende asintoticamente ad un limite superiore. La logistica risulta idonea a descrivere soltanto brevi tratti dell'evoluzione demografica delle popolazioni (v. fig. 7 per la popolazione italiana), ma non può essere considerata una «legge» in quanto l'uomo interviene continuamente a modificare l'ambiente nel quale vive; come tale invece può essere giudicata nei confronti di «popolazioni» di insetti o di cellule per le quali più facilmente si verificano le condizioni che ne sono alla base.

Una teoria molto più complessa, che oltre allo sviluppo della popolazione complessiva determina anche la sua composizione per età, è la «teoria della popolazione stabile»; la popolazione stabile è caratterizzata da una struttura per età costante (che rappresenterebbe la forma limite alla quale ogni popolazione concreta *tenderebbe* qualunque sia la sua struttura attuale per età se si stabilizzassero le sue attuali condizioni di fecondità e di mortalità) e da un accrescimento secondo un tasso r (che può essere positivo, nullo o negativo) che rimane costante nel tempo. Anche questa teoria ha un valore eminentemente descrittivo, giacché nella realtà è estremamente improbabile che si realizzino le condizioni che costituiscono le ipotesi della teoria.

Moderne teorie infine suppongono, con modelli detti stocastici, che il volume della popolazione, il numero delle nascite, il numero delle morti, etc., siano assimilabili a variabili aleatorie che possano assumere per lo stesso istante valori diversi secondo date leggi di probabilità. La teoria, però, non ha ancora raggiunto una generalità che le consenta di tener conto di tutti gli elementi che entrano in gioco nello sviluppo dei gruppi umani.

Applicazioni pratiche della demografia

Sempre più frequenti si vanno facendo, per svariati usi pratici, le ricerche di d. applicata. Infatti alle tradizionali applicazioni demografiche nel campo delle assicurazioni sulla vita (per le quali è necessaria la conoscenza dettagliata delle probabilità di morte secondo il sesso, l'età

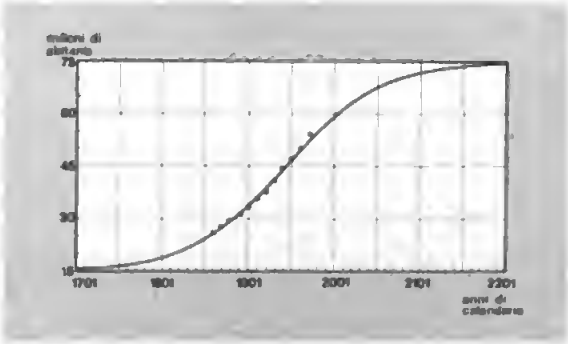


Fig. 7. Interpolazione con una curva logistica della serie storica dell'ammontare della popolazione italiana dal 1861 al 1971.

Digitized by Google

TAB. VI. POPOLAZIONE DELLE REGIONI E TASSO D'INCREMENTO PREVISTO PER GLI ANNI 1975-2000

Fonte: ONU

Regioni	Cifre assolute (in milioni)						Tasso medio annuo d'incremento della popolazione (%)				
	1975	1980	1985	1990	1995	2000	1975 1980	1980 1985	1985 1990	1990 1995	1995 2000
Asia orientale	1011	1095	1182	1265	1346	1424	1,6	1,5	1,4	1,2	1,1
Asia meridionale	1296	1486	1693	1912	1234	2354	2,7	2,6	2,4	2,2	2,0
Europa	479	497	515	533	551	568	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6
URSS	256	271	287	302	316	330	1,1	1,2	1,0	0,9	0,8
Africa	395	457	530	616	713	818	2,9	3,0	3,0	2,9	2,8
America settentrionale	243	261	280	299	317	333	1,4	1,5	1,3	1,1	1,0
America latina	327	377	435	500	572	652	2,9	2,8	2,8	2,7	2,6
Oceania	22	24	27	30	32	35	2,2	2,2	2,0	1,8	1,6
Regioni più progredite	*1147*	*1210*	*1275*	*1336*	*1396*	*1454*	*1,1*	*1,0*	*0,9*	*0,9*	*0,8*
Regioni meno progredite	*2874*	*3247*	*3658*	*4102*	*4565*	*5040*	*2,4*	*2,4*	*2,3*	*2,1*	*2,0*
Totale mondiale	**4022**	**4457**	**4933**	**5438**	**5961**	**6494**	**2,1**	**2,0**	**1,9**	**1,8**	**1,7**

e lo stato civile) e nel campo delle analisi di mercato (per le quali è di grande utilità la conoscenza della struttura della popolazione e dei suoi spostamenti territoriali), si sono aggiunte in tempi più recenti le applicazioni utili per la programmazione economica e territoriale. L'analisi della situazione e delle manifestazioni demografiche di una popolazione costituisce infatti l'indispensabile fase preliminare di studio in tutti i casi in cui si debbano impostare e attuare programmi d'intervento di natura sociale e di natura economica, sia generali, sia settoriali; se, infatti, la popolazione, secondo una certa prospettiva, si riguarda come un insieme di bisogni, ne discende che ad essi dovrà corrispondere una disponibilità di beni e di servizi la cui quantità e la cui composizione è proprio in funzione della struttura demografica e socio-professionale della popolazione (si pensi, ad es., alla determinazione del futuro fabbisogno di posti-letto in ospedali distinti secondo la qualifica e il tipo d'istituto di cura).

Da qui la necessità di accurate analisi e di previsioni dell'accrescimento, delle modificazioni strutturali e degli spostamenti territoriali della popolazione. Né va dimenticato che le previsioni assolvono anche i compiti, particolarmente importanti, sia di saggiare la validità e le conseguenze di obiettivi programmatici alternativi, sia d'indicare quali potrebbero essere, in termini demografici, le conseguenze del proseguimento, in futuro, di tendenze osservate nel passato perché si possa tempestivamente intervenire a sostenere o a contrastare le variabili che tali tendenze determinano. Infatti, la metodologia più frequentemente adoperata per le previsioni demografiche consiste nella extrapolazione, meccanica o analogica, nel futuro di tendenze osservate nel passato; è in base a calcoli basati su tale metodologia che l'ONU ha, a più riprese, valutato il futuro ammontare della popolazione mondiale (tab. VI).

V. anche: STATISTICA SANITARIA.

Bibliografia

Boldrini M., *Demografia*, 1956, Giuffrè, Milano.
Cox P. M., *Demography*, 1970, Cambridge Univ. Press, London.
Federici N., *Lezioni di demografia*, 1965, Ed. Universitarie De Santis, Roma.
Landry A., *Traite de démographie*, 1949, Payot, Paris.
Pressat R., *L'analyse démographique*, 1969, P. U. F., Paris.
Shryock H. S., Siegel J. S., *The Methods and Materials of Demography*, 1973 U. S. Government Printing Office, Washington.

ANTONIO GOLINI

DENATURAZIONE DELLE PROTEINE

F. *dénaturation des protéines*. - I. *denaturation of proteins*. - T. *Denaturierung der Proteine*. - S. *desnaturación de los proteinas*.

SOMMARIO

Definizione del processo di denaturazione e dello stato nativo delle proteine (col. 2104). - **Agenti denaturanti fisici** (col. 2104). - **Agenti denaturanti chimici** (col. 2105). - **Additività e competitività dell'azione degli agenti denaturanti** (col. 2106). - **Variazioni delle proprietà delle proteine a seguito del processo di denaturazione** (col. 2108). - **Reversibilità del processo di denaturazione** (col. 2110). - **Interpretazione teorica del processo di denaturazione** (col. 2111).

Definizione del processo di denaturazione e dello stato nativo delle proteine

S'intende per denaturazione proteica « qualsiasi modificazione della struttura secondaria, terziaria o quaternaria della molecola proteica che non derivi dalla rottura dei legami peptidici ».

Non rientrano, quindi, fra i processi di denaturazione le drastiche modificazioni delle molecole proteiche causate dai processi proteolitici che coinvolgono la rottura dei legami covalenti fra i residui degli aminoacidi componenti la proteina.

La surriportata definizione della denaturazione proteica presuppone l'introduzione di un sistema di riferimento rispetto a cui valutare le modificazioni della molecola proteica. È stato raggiunto un generale accordo nello scegliere come conformazione di riferimento quella dello « stato nativo » della proteina, che corrisponde alla molecola proteica nella materia vivente. Poiché, ovviamente, le determinazioni chimicofisiche necessarie per caratterizzare una proteina non possono essere fatte *in situ*, si assume convenzionalmente come stato nativo quello della proteina isolata con il procedimento più blando.

Agenti denaturanti fisici

1. *Calore*. – Uno dei metodi più comuni per denaturare le proteine consiste nel riscaldarne le soluzioni. Solo poche proteine possono sopportare temperature superiori ai + 60 °C per un tempo abbastanza lungo. Raramente, tuttavia, una tale denaturazione può essere considerata

Digitized by Google

esclusivamente termica. Bisogna infatti considerare anche il contributo del pH e degli ioni presenti, poiché questi fattori hanno una parte determinante nei processi di aggregazione molecolare che seguono le modificazioni strutturali causate dal calore.

Anche le brusche diminuzioni di temperatura che causano il congelamento delle soluzioni possono esercitare un'azione denaturante. La maggior parte delle proteine, tuttavia, è resistente a tali trattamenti.

2. *Pressione.* – Pressioni molto elevate (ca. 6000 kg/cm²) denaturano efficacemente le proteine, mentre pressioni poco elevate (ca. 7 kg/cm²) possono stabilizzare le soluzioni proteiche. Le elevate pressioni, analogamente al calore, agiscono favorendo i processi di aggregazione. Infatti da soluzioni di sieroalbumina equina si può ottenere, in opportune condizioni, la separazione di coacervi.

3. *Trattamenti meccanici.* – Le modificazioni strutturali causate dai trattamenti meccanici rientrano pienamente nella definizione di denaturazione.

L'allungamento dei capelli sottoposti a trazione è connesso, ad es., ai cambiamenti nella struttura dell'α-cheratina sottoposta alla sollecitazione meccanica.

4. *Ultrasuoni.* – Per quanto sia noto che gli ultrasuoni (v.) spesso degradano notevolmente le proteine, causando sia reazioni chimiche sia rottura dei legami covalenti, esistono anche numerosi casi in cui essi hanno un'attività essenzialmente denaturante.

5. *Invecchiamento.* – Tipici processi di denaturazione si verificano durante lunghi periodi di conservazione delle soluzioni proteiche.

Analoghe modificazioni nella composizione elettroforetica della sieroalbumina equina sono evidenziabili sia dopo 2 mesi di conservazione della preparazione a temperatura ambiente sia dopo riscaldamento di poche ore a temperatura relativamente elevata.

6. *Denaturazione superficiale.* – Numerosi tipi di proteine, anche molto solubili in acqua, formano alla superficie delle soluzioni sottilissime pellicole proteiche completamente insolubili. Le proteine, quindi, se si trovano finemente disperse su di una superficie si denaturano. Per denaturazione superficiale s'intendono appunto le modificazioni subite da una molecola proteica che si trova stratificata a un'interfacie gas-liquido, liquido-liquido e solido-liquido.

7. *Radiazioni.* – Le radiazioni (v.) di bassa lunghezza d'onda (radiazioni U.V., raggi X e raggi γ) hanno un'efficacia nel causare danni chimici alle molecole proteiche inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda. Sembra che l'effetto primario delle radiazioni sia quello di causare una disorganizzazione strutturale della molecola mediante la rottura dei legami non covalenti conseguente all'introduzione di cariche elettriche per ionizzazione. Le modificazioni chimiche dei gruppi ionizzati si verificherebbero solo dopo la distruzione della struttura secondaria.

Agenti denaturanti chimici

1. *Solventi e acidi organici.* – L'aggiunta di solventi organici (etanolo, acetone, etc.), a temperatura ambiente, a soluzioni proteiche di opportuna concentrazione induce fenomeni di gelificazione. Se il pH è sufficientemente vicino al punto isoelettrico della proteina si verifica la precipitazione. I processi in questione sono reversibili se l'aggiunta del solvente viene effettuata a bassa temperatura (−5 °C) per il fatto che a freddo le proteine sono meno sensibili all'azione denaturante.

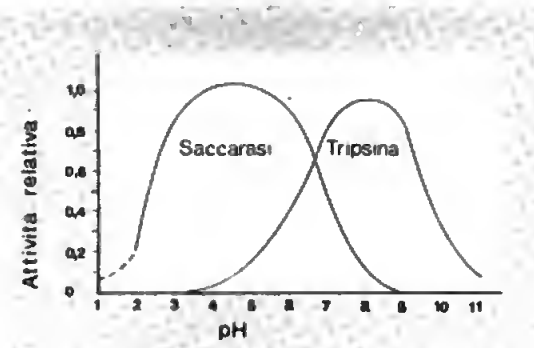


Fig. 1. Dipendenza dell'attività enzimatica dal pH. (*Da P. Karlson*).

Su questa proprietà si basa il metodo di E. Cohn e coll. per il frazionamento delle proteine del sangue. Secondo questo metodo le diverse frazioni proteiche (fibrinogeno, globuline, lipoproteine e albumine) vengono precipitate con successive aggiunte di alcol etilico dopo aver fissato opportunamente il valore del pH. Tutto il processo viene condotto a temperature comprese fra −2 °C e −5 °C.

Gli acidi organici (acetico, tricloroacetico, etc.) sono fortissimi agenti denaturanti e, in genere, vengono usati insieme al calore per ottenere una precipitazione quantitativa delle proteine da una soluzione (deproteinizzazione).

2. *Urea e cloridrato di guanidino.* – L'urea e il cloridrato di guanidina si differenziano dagli agenti denaturanti finora descritti per il fatto che hanno allo stesso tempo attività denaturante e solubilizzante.

3. *Detergenti.* – Gli agenti tensioattivi frequentemente mostrano un potere denaturante che, anche a basse concentrazioni, è maggiore di quello dell'urea e del cloridrato di guanidina.

4. *Idrogenioni e ossidrilioni.* – Quasi tutte le proteine sono modificate da elevate concentrazioni di idrogenioni (H^+) e di ossidrilioni (OH^-). Per quanto non sia possibile generalizzare il comportamento delle proteine ai trattamenti acidi e alcalini, tutte le proteine ad un pH eguale al punto isoelettrico hanno un minimo di solubilità e precipitano se la soluzione è sufficientemente concentrata.

Ad es., nella fig. 1 è descritto l'effetto del pH sull'attività enzimatica della saccarasi e della tripsina.

5. *Ioni metallici.* – La presenza di ioni metallici multivalenti, sotto opportune condizioni di pH e di concentrazione, porta alla formazione di aggregati che non precipitano. La sieroalbumina, ad es., si associa come dimero in presenza di nitrato di rame.

6. *Sali.* – Anche in assenza di ioni metallici l'azione di vari sali è spesso paragonabile ad una denaturazione. Ad es. il peso molecolare della sieroglobulina aumenta sensibilmente in presenza di ammonio solfato a pH 4.

Additività e competitività dell'azione degli agenti denaturanti

L'elevato numero degli agenti denaturanti e la notevole complessità dei sistemi in cui si verificano i processi di denaturazione rendono spesso difficile accertare se l'azione denaturante sia dovuta ad uno o a più agenti che operano contemporaneamente. È perciò utile descrivere quali siano

Digitized by Google

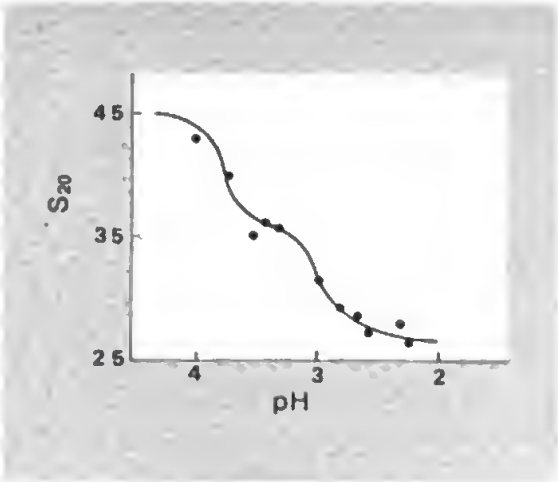


Fig. 2. Dipendenza della costante di sedimentazione dal pH, per la sieroalbumina. (*Da Kromman e Foster, Arch Biochem. Biophys.*, 63, *40, 1956*).

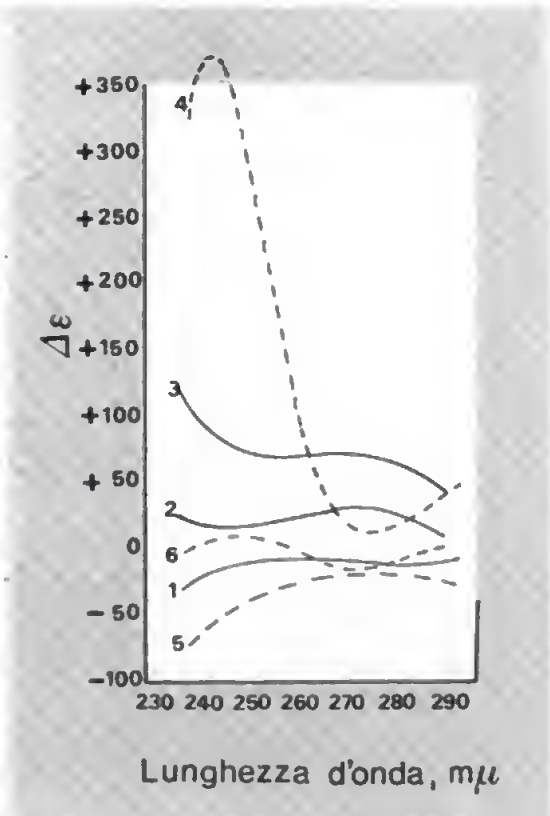


Fig. 3. Differenze negli spettri di assorbimento di proteina nativa e proteina riscaldata per 10 min a 65 °C (1), 85 °C (2), 100 °C (3) relative ad albumina di siero di coniglio. Differenze negli spettri di assorbimento di proteina nativa e proteina a pH 11,4 (4), pH 2,8 (5), pH 7,2 (6) relative ad albumine di siero di cavallo. Δε in unità arbitrarie. (*Da L. Segre, Acta biol. med. germ.*, 10, *488, 1963*).

gli effetti prodotti dall'azione simultanea di più agenti denaturanti. La più comune associazione di agenti denaturanti è quella del calore con un altro agente. Tale associazione in genere causa un aumento dell'attività della denaturazione.

L'importanza del pH e dei sali nella denaturazione termica è stata precedentemente discussa. La termostabilità dell'ovoalbumina è, inoltre, notevolmente ridotta dopo esposizione ai raggi X. L'esposizione ai raggi X aumenta anche la sensibilità di soluzioni di tripsina alla denaturazione ureica.

Esistono, al contrario, altri casi in cui l'azione simultanea di due agenti denaturanti causa un effetto minore di quello causato da ciascun agente separatamente. In questi casi si verifica una specie d'incompatibilità fra il meccanismo di denaturazione di un agente rispetto a quello dell'altro.

Ad es., le proteine muscolari sottoposte ad estensione esibiscono una maggiore resistenza alla denaturazione termica rispetto a quando si trovano in posizione di riposo. Uno dei più evidenti tipi di antagonismo è quello fra il riscaldamento e la compressione. Ad es., la velocità di denaturazione termica della sieroglobulina umana a 65 °C e pH 6,0 è considerevolmente diminuita da pressioni idrostatiche fino a 350 kg/cm²; una pressione di 700 kg/cm², inoltre, stabilizza almeno per 1 h le soluzioni di sieroglobulina.

Variazioni delle proprietà delle proteine a seguito del processo di denaturazione

1. *Grandezza e forma delle molecole.* – In molti casi i trattamenti denaturanti causano modificazioni della configurazione delle proteine in soluzione. Questi cambiamenti nella geometria delle particelle proteiche possono essere agevolmente evidenziati dalle variazioni di alcuni parametri sperimentali caratteristici, quali la velocità di sedimentazione, la mobilità elettroforetica, la viscosità intrinseca, etc.

Nella fig. 2 è riportata la variazione della costante di sedimentazione della sieroalbumina in funzione del pH.

2. *Proprietà ottiche.* – Le proprietà ottiche di una proteina (diffusione della luce, indice di rifrazione, spettri di assorbimento, fluorescenza, rotazione ottica, etc.) dipendono dall'intima struttura della molecola e sono, perciò, estremamente sensibili ai processi di denaturazione.

Le differenze negli spettri di assorbimento di preparazioni di sieroalbumina sottoposte a diversi trattamenti denaturanti sono descritti nella fig. 3.

3. *Proprietà elettrochimiche.* – Poiché le proteine sono macromolecole polielettrolitiche e anfotere, il loro comportamento elettrochimico dipende dalla configurazione molecolare. Durante i processi denaturanti si verificano sostanziali cambiamenti in queste proprietà dovuti al fatto che la denaturazione rende disponibili, a causa dei cambiamenti di struttura, gruppi ionici normalmente mascherati nella proteina nativa.

Una stringente evidenza di quanto predetto è fornita dalla variazione di pH osservabile in soluzioni di ovoalbumina sottoposte per 15 min alla temperatura di 100 °C, come mostra la tab. I.

L'osservato spostamento del pH deve essere attribuito alla liberazione dei gruppi ionici nascosti, prima della denaturazione, all'interno della molecola.

4. *Associazione, polimerizzazione, aggregazione e coagulazione.* – Si parla di *associazione* di molecole proteiche per indicare quelle modificazioni nella struttura quaternaria delle proteine che producono complessi polimole-

Digitized by Google

TAB. I. VARIAZIONI DEL pH NELLA DENATURAZIONE TERMICA DELL'OVOALBUMINA

pH prima del riscaldamento	pH dopo il riscaldamento	Variazioni del pH
6,85	7,45	+0,60
8,00	8,00	0,00
9,55	8,55	—1,00
10,20	9,20	—1,00
10,55	9,90	—0,65
11,55	10,85	—0,70

colari definiti e noti. Si usa il termine *polimerizzazione* quando si verifica la formazione reversibile di complessi comprendenti un notevole numero di unità molecolari. In alcuni casi, quindi, l'associazione e la polimerizzazione possono differire anche solo per il numero di molecole presenti in ciascun complesso. Entrambi i processi sono osservabili a seguito di blandi trattamenti denaturanti, mentre per effetto di quelli drastici si verificano l'*aggregazione* e la *coagulazione*. Per *aggregazione* delle molecole proteiche s'intende la formazione di particelle submicroscopiche che restano in soluzione, mentre si parla di *coagulazione* quando le particelle che si formano raggiungono grandezze microscopiche e precipitano. L'associazione e la polimerizzazione delle proteine indotte da trattamenti denaturanti debbono essere attribuite, come altri fenomeni precedentemente descritti, alla liberazione di gruppi funzionali nascosti all'interno della molecola nella conformazione nativa. La liberazione di questi gruppi può, infatti, svolgere una parte determinante nel cambiare l'energia d'interazione fra le molecole e, quindi, lo stato di dispersione della soluzione proteica.

Ad es., la miosina può formare polimeri di ca. 1 μ in lunghezza quando la forza ionica e il pH della soluzione vengono diminuiti. In una soluzione 0,2*M* di KCl ad un pH 6,5 la miosina A è completamente polimerizzata.

5. *Solubilità*. – La solubilità in acqua delle proteine globulari generalmente diminuisce a seguito della denaturazione. La correlazione fra denaturazione e diminuzione della solubilità è talmente stretta che spesso una diminuzione della solubilità è adottata come criterio di denaturazione. Anche la perdita di solubilità delle proteine denaturate viene attribuita ai cambiamenti conformazionali a cui la molecola proteica è sottoposta nella denaturazione. Infatti, è stato constatato da tempo che le proteine native sono solubili poiché molte delle catene laterali non polari sono protette all'interno della molecola.

6. *Reattività e capacità legante*. – Tutte le blande reazioni chimiche che possono verificarsi fra le proteine e numerosi reattivi chimici sono influenzate dalla denaturazione nel senso di un incremento della reattività della proteina.

Ad es., ad un pH 6, a cui la pepsina è inattivata, è possibile evidenziare un aumento dei gruppi capaci di legare acidi. È generalmente accettato che questo incremento di gruppi titolabili è dovuto alla rottura di ponti idrogeno fra i gruppi carbossilici che agiscono da donatori e altri che agiscono da accettori. Anche la reazione del biureto avviene più rapidamente con la sieroalbumina e l'ovoalbumina riscaldate che con le proteine native. Infine bisogna ricordare che la digestione delle proteine ad opera della tripsina e della chimotripsina è grandemente facilitata dal riscaldamento preliminare del substrato proteico. Questa considerazione permette di comprendere la maggiore digeribilità degli alimenti ben cotti rispetto a quelli crudi o semicrudi. Senza dubbio l'aumentata digeribilità da parte degli enzimi proteolitici delle proteine denaturate è una conseguenza della comparsa, a seguito della denaturazione, di legami peptidici non evidenziabili nella conformazione nativa.

7. *Attività biologica*. – Numerose molecole proteiche (enzimi, ormoni, etc.) sono dotate di attività biologiche che sono intimamente connesse all'integrità della conformazione molecolare. Queste attività sono generalmente molto ridotte dalla denaturazione e la perdita di attività biologica viene considerata un sensibile criterio per accertare la denaturazione di una proteina.

Per quanto ci si aspetterebbe un'importante influenza del processo di denaturazione sul comportamento immunologico delle proteine, l'interpretazione dei risultati che si ottengono in questo campo è spesso influenzata dalla interferenza di effetti secondari della denaturazione (cambiamenti della solubilità e dello stato di aggregazione) che a loro volta possono controllare la specificità della reazione antigene-anticorpo.

Reversibilità del processo di denaturazione

1. *Estensione della reversibilità*. – La questione della reversibilità della denaturazione proteica è una delle più controverse della chimica delle proteine. Per stabilire, infatti, la completa reversibilità della denaturazione bisogna provare che qualsiasi proprietà (chimica, fisica e biologica) della proteina nativa è stata ristabilita dopo la rimozione dell'agente denaturante. In molti casi sembra che la denaturazione sia reversibile solo rispetto ad alcune proprietà.

Le fibrille d'insulina denaturate mediante trattamento con alcali danno un prodotto cristallino che non differisce significativamente dall'insulina nativa per quanto riguarda la sua possibilità di cristallizzare in presenza di Zn^{2+}, l'attività biologica, il comportamento all'ultracentrifugazione e l'accessibilità dei gruppi aminici e disolfuri. Molto diverso è il caso della conalbumina denaturata termicamente a +62 °C per 8 min e rigenerata sottoponendola a 2000 kg/cm² per 20 h; in questo caso, infatti, le proprietà della conalbumina sono rigenerate solo in parte e la nuova proteina differisce sia dalla conalbumina nativa che da quella denaturata termicamente. Un caso di denaturazione parzialmente reversibile è quello della sieroalbumina equina denaturata mediante urea. Allontanando l'agente denaturante mediante dialisi, si ottiene una proteina che ha peso molecolare, forma e potere rotatorio identici a quelli della proteina nativa, ma che è diversa per quanto riguarda la solubilità in sodio solfato, la cristallizzabilità e le proprietà elettroforetiche e antigeniche.

Quanto predetto dimostra che la denaturazione non è « un tutto o niente ». Infatti, benché una proteina possegga generalmente un'unica e ben definita struttura allo stato nativo, dopo denaturazione essa può avere numerose strutture non specifiche in relazione al tipo e alla durata del processo denaturante. È generalmente ammesso che queste strutture sono più disorganizzate della molecola nativa.

2. *Equilibria fra molecole proteiche native e denaturate*. – I casi di reversibilità apparentemente completa di alcuni cambiamenti nelle proprietà di una proteina a seguito di denaturazione forniscono l'evidenza per l'esistenza di un equilibrio fra proteine native e denaturate. Ne consegue che la limitatezza della reversibilità è d'attribuire all'esistenza di due reazioni simultanee di cui una è di equilibrio e l'altra è irreversibile.

Ad es. la condizione: proteina nativa ⇄ proteina reversibilmente denaturata → proteina irreversibilmente denaturata è quella che esprime l'inattivazione alcalina della tripsina,

Digitized by Google

che è completamente reversibile solo per breve tempo, mentre quella: proteina reversibilmente denaturata ⇄ proteina nativa → proteina irreversibilmente denaturata descrive la denaturazione della chimotripsina sottoposta ad inattivazione mediante pressione che non è mai del tutto reversibile.

Interpretazione teorica del processo di denaturazione

Il processo di denaturazione è la trasformazione di una struttura altamente specifica in un'altra più disorganizzata. Questa trasformazione si verifica quando la stabilità dei legami chimici responsabili delle strutture secondaria, terziaria e quaternaria è in qualche modo alterata dagli agenti denaturanti. I legami chimici responsabili della configurazione sterica di una proteina sono essenzialmente di tre tipi: legame idrogeno, legame salino e interazioni idrofobiche (forze di Van der Waals). Questi legami differiscono da quello covalente (responsabile della struttura primaria) per la loro minore energia. Essi, quindi, possono essere distrutti dagli agenti denaturanti anche nel corso di blande reazioni chimiche. In tal modo gli agenti denaturanti finiscono con l'alterare la configurazione nativa della proteina e con il favorire la formazione di nuove configurazioni energeticamente più vantaggiose rispetto alle mutate condizioni ambientali. Diversi livelli di denaturazione possono essere distinti a seconda che nel processo di denaturazione siano coinvolte principalmente la struttura quaternaria, quella terziaria o quella secondaria.

1. *Agenti fisici.* – La denaturazione termica è essenzialmente dovuta all'aumento dell'energia cinetica della molecola conseguente all'aumento della temperatura. Quando l'energia cinetica supera le energie dei legami non covalenti presenti nella molecola nativa, questi si rompono e si stabilizza una nuova conformazione energeticamente più favorita dalle nuove condizioni ambientali. La sequenza delle modificazioni connesse alla denaturazione termica può, in opportune condizioni, rendersi particolarmente distinta e risulta, allora, formata di tre stadi progressivi. Il primo stadio consiste nel riarrangiamento intramolecolare che rappresenta la denaturazione vera e propria. Il secondo stadio corrisponde all'*aggregazione* delle molecole denaturate e l'ultimo alla *coagulazione*, che porta alla formazione di un coagulo insolubile.

Le molecole di acqua svolgono spesso una parte importante nella denaturazione termica. Infatti, le strutture mantenute dai legami idrogeno hanno solo una relativa stabilità in soluzione acquosa a causa della considerevole attitudine delle molecole di acqua a partecipare esse stesse ai legami idrogeno. Può accadere, quindi, che, nel corso della denaturazione, ponti idrogeno intramolecolari della proteina siano sostituiti da legami idrogeno fra molecole di acqua e la molecola proteica.

La rottura dei ponti idrogeno è un processo che porta ad una riduzione del volume molecolare, poiché i legami idrogeno sono fortemente orientati e quindi creano delle strutture rigide. Le elevate pressioni, pertanto, favorendo i processi di contrazione di volume, tendono a rompere le strutture simmetriche e cristalline stabilizzate dai legami idrogeno e, quindi, a denaturare le proteine.

2. *Agenti chimici.* – L'efficacia denaturante degli agenti chimici sembra correlata alla capacità di formare legami idrogeno. Anche a questo proposito è da sottolineare il ruolo dell'acqua nei processi di denaturazione in soluzione acquosa. Al contrario molti solventi organici, riducendo la quantità di acqua presente, aumentano la stabilità dei ponti idrogeno e, quindi, possono favorire la formazione di una struttura più ordinata.

Per lungo tempo è stato ammesso che l'urea e il cloridrato di guanidina dovessero la loro attività denaturante essenzialmente alla possibilità di rompere i ponti idrogeno intramolecolari formando numerosi ponti idrogeno con la proteina. Tuttavia le elevate concentrazioni necessarie per ottenere effetti significativi e la possibilità di restaurare lo stato nativo della proteina dopo l'allontanamento dell'agente denaturante non sono perfettamente in accordo con tale interpretazione. Più recentemente, infatti, è stato dimostrato che le soluzioni di urea producono lo srotolamento della molecola proteica anche riducendo le forze idrofobiche intramolecolari, in quanto forniscono un ambiente di gruppi non polari, che è meno favorevole per queste forze di quello fornito dall'acqua.

I detergenti e gli agenti tensioattivi esplicano l'attività denaturante penetrando nella parte idrofobica della molecola proteica mediante la parte non polare della loro molecola.

Infine anche l'attività denaturante dell'etanolo è funzione del contributo relativo dei legami idrogeno e delle forze idrofobiche all'energia coesiva intramolecolare della proteina. Infatti, quando la concentrazione dell'acqua viene ridotta per aggiunta di etanolo, la miscela idroalcolica risulta meno efficace dell'acqua nel rompere i legami idrogeno e, d'altra parte, i legami idrofobici intramolecolari risultano sensibilmente meno stabili che in acqua pura a causa della maggiore solvatazione da parte dell'alcol delle catene non polari.

Bibliografia

Anson M. L., *Advances in Protein Chemistry*, **11**, 1945, Academic Press, New York, p. 361.
Beranal J. D., *Discuss. Faraday Soc.*, 1958, **25**, 7.
Foster J. F., Samsa E. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3187.
Joly M., *A Physico-chemical Approach to the Denaturation of Proteins*, 1965, Academic Press, London, New York.
Lumry R., Eyring H., *J. Phys. Chem.*, 1954, **58**, 110.
Mirsky H. E., Pauling L., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1936, **22**, 439.
Neurath H., Greenstein J. P. *et al.*, *Chem. Rev.*, 1944, **34**, 157.
Rice S. A., Wada A., Geidushek E. P., *Discuss. Faraday Soc.*, 1958, **25**, 130.
Timasheff S. N., Gibbs R. J., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1957, **70**, 547.

VITTORIO SILANO

DENDRITE: v. NERVOSO TESSUTO.

DENGUE

[sp. *dengue* assunto modernamente dallo swahili]

Malattia infettiva acuta non contagiosa, a decorso benigno, causata da un virus trasmesso da alcune specie di zanzare. Fu individuata e descritta alla fine del sec. XVIII.

I virus della dengue sono prevalentemente diffusi in aree tropicali del sud-est asiatico, dell'America centrale e dell'Africa. Nell'area mediterranea è stata descritta un'epidemia nel 1927.

Etiologia

I virus responsabili del quadro clinico noto come d. sono quattro e furono isolati da pazienti nel corso di episodi epidemici. Il tipo 1 e il tipo 2 furono isolati nel 1944 da Sabin e coll. dal sangue di pazienti affetti da una malattia con il tipico quadro clinico della d., rispettivamente alle Hawaii e in Nuova Guinea. I tipi 3 e 4 furono invece isolati da Hammon e coll. nel 1957 nelle Filippine dal sangue di bambini affetti da una febbre emorragica. In ogni caso tutti e quattro i tipi sierologici sembrano essere implicati nell'etiologia sia dei casi con quadro clinico tipico sia di quelli con complicanze emorragiche. I quattro virus della d., che considerati insieme sono chiamati «complesso dengue», sono classificati come

Digitized by Google

togavirus (v.) basandosi sulle caratteristiche strutturali della particella virale, e appartengono al gruppo degli arbovirus per le loro caratteristiche epidemiologiche. Le determinazioni delle dimensioni della particella virale sono state effettuate per filtrazione su membrana di gradocol e il diametro è risultato essere tra 17 e 25 mμ. L'osservazione al microscopio elettronico ha confermato tali misure. Dal virione dei tipi 1 e 2 è stato estratto RNA infettante. I quattro virus della d. hanno una emoagglutinina che ha la capacità di agglutinare le emazie di oca (*Anser cinereus*), come altri 149 dei 261 arbovirus attualmente noti. I quattro sierotipi si distinguono facilmente con le prove di neutralizzazione e di fissazione del complemento. Essi risultano correlati tra loro con la prova d'inibizione dell'emoagglutinazione in misura maggiore che non gli altri arbovirus del gruppo B, a cui appartengono. Tali virus sono distrutti con il riscaldamento a 54 °C per 10 min e sono inattivati dalla formalina al 0,05%; come gli altri arbovirus, si conservano bene a temperatura di —70 °C o liofilizzati. I virus della d. sono stati isolati, oltre che da pazienti, anche dalla zanzara *Aedes aegypti*, che ne è il principale vettore nelle aree urbane, e dalla zanzara *Aedes albopictus*, che ne è il vettore nelle aree extraurbane (foreste tropicali). In queste foreste abbondano scimmie, che insieme all'uomo sono gli unici ospiti noti in natura per tali virus. I virus della d. sono stati adattati in laboratorio a crescere nel topo neonato, nel quale provocano, come gli altri arbovirus, un'encefalite conseguente all'inoculazione intracerebrale.

Quadro clinico

Il quadro clinico della d. è molto vario; la malattia infatti si può manifestare nelle seguenti sindromi:

a) *febbre indifferenziata*: è una malattia febbrile molto lieve, di breve durata, che normalmente si verifica in bambini piccoli ed è frequentemente del tipo detto « simil-influenzale »;

b) *sindrome tipica della d.*: si verifica in bambini più grandi o in adulti ed è usualmente caratterizzata da febbre, mialgia, artralgia e leucopenia con o senza *rash* e linfadenopatia. Inoltre possono essere presenti: febbre a tipo bifasico, forte cefalea, dolore nel movimento dei bulbi oculari, alterazioni nel gusto, positività della prova del laccio, lieve trombocitopenia, poche petecchie spontanee o altri lievi sintomi di fragilità capillare;

c) *febbre emorragica*: ne sono più frequentemente affetti i bambini; si manifesta senza alcuno dei sintomi tipici della d., con febbre alta sin dai primi giorni. Sono invece presenti: petecchie spontanee ed estese, porpore, ecchimosi, epistassi, ematemesi, melena, trombocitopenia, aumentato tempo di emorragia, elevato tempo di protrombina, ipoproteinemia, ematocrito aumentato, arresto di maturazione dei megacariociti. La sindrome emorragica può anche essere accompagnata da shock.

Patogenesi della sindrome emorragica

L'ipotesi che ha guadagnato più credito, sulla base delle constatazioni e delle ricerche eseguite, è che la malattia assuma la forma emorragica per un meccanismo immunologico. Infatti il danno dei capillari, che per conseguenza porta ad un'estrema permeabilità, avviene quando grandi quantità di virus si legano in grossi complessi con notevoli quantità di anticorpi. Ciò è quello che sembra accada in una persona sensibilizzata ad un antigene che il virus della d., responsabile dell'infezione in corso, ha in comune con un precedente virus infettante, cioè un altro tipo di d. Dai dati epidemiologici si è anche evidenziato che tra l'infezione di d. da considerare sensibilizzante (primaria) e quella scatenante (secondaria) deve trascorrere un periodo di almeno 3 mesi e al massimo di 5 anni, perché la seconda infezione determini una grave malattia emorragica.

Diagnosi di laboratorio

Il metodo diagnostico più specifico è l'isolamento del virus. I virus della d. sono tra quegli arbovirus che possono essere isolati con minore difficoltà dai pazienti nel corso della malattia. Il virus infatti è presente ad alto titolo nel sangue durante i primi giorni di febbre. Le prove di diagnosi sierologica si effettuano su doppi campioni di siero, dei quali il primo prelevato in fase precoce di malattia e il secondo in fase di convalescenza. Per la diagnosi sierologica si usano prevalentemente le reazioni d'inibizione dell'emoagglutinazione e di neutralizzazione. L'interpretazione dei risultati è facile in caso di una prima infezione da virus d., che provoca un significativo ed elevato rialzo di anticorpi per uno dei quattro tipi di virus. Nelle zone tropicali, invece, oltre alle infezioni primarie sono frequenti le reinfezioni con risposta anticorpale anamnestica e perciò la determinazione del virus infettante (o addirittura di quale virus del gruppo B degli arbovirus abbia determinato l'infezione) diventa molto difficile.

Terapia, controllo dei vettori, vaccinazione

Sfortunatamente, come in pratica per tutte le altre malattie da virus, non vi è un trattamento terapeutico specifico capace di arrestare la replicazione dell'agente etiologico. In compenso si può fare qualcosa per prevenire o alleviare la sindrome da shock. Comunque ciò richiede considerevole cooperazione tra i reparti clinici e i laboratori incaricati dell'esame diagnostico. Si deve aver cura di mantenere l'equilibrio elettrolitico, di compensare la grande perdita di proteine dal sistema vascolare e mantenere il volume del plasma e il numero delle emazie a livelli validi. Si deve anche somministrare ossigeno. I corticosteroidi non hanno dimostrato di avere un'efficacia significativa. Si preferisce effettuare il controllo delle epidemie, quando possibile, tramite il controllo dei vettori. Infatti il controllo mediante vaccinazione delle malattie determinate dal « complesso dei virus d. » presenta molte difficoltà, che non si incontrano in altre malattie da arbovirus.

I tentativi effettuati per immunizzare la popolazione umana con virus della d. inattivati sono risultati inefficaci. Infatti vi sono quattro distinti tipi antigenici del virus della d. e probabilmente molti altri sottotipi e varianti tra essi. Ciò probabilmente dovrebbe richiedere diversi tipi di vaccino da usare nelle aree endemiche. L'unico metodo alternativo oggi conosciuto come probabilmente efficace sarebbe quello di usare ceppi di virus vivo attenuato, ma purtroppo, poiché la malattia più grave è proprio dovuta ad un meccanismo immunologico, l'infezione prodotta dal vaccino potrebbe determinare una sensibilizzazione con la conseguenza che l'infezione naturale provocherebbe proprio la febbre emorragica, che si desiderava prevenire con la vaccinazione. Quindi la vaccinazione potrebbe usarsi per speciali gruppi di popolazioni in circostanze del tutto particolari, ma non può essere applicata con criteri di massa in aree di grande endemia, dove proprio sarebbe più richiesta.

V. anche: ARBOVIRUS (II, 623).

Bibliografia

Taylor R. M., *Catalogue of Arthropod-borne Viruses of the World*, 1967, 1 ed., US Public Health Service, publ. n. 1760, Washington.
WHO Scientific Group, *Arboviruses and Human Diseases*, 1967, WHO Techn. Rep. Ser. n. 369.
Yale J. Biol. Med., 1970, 42, 261.

MARCO BALDUCCI

67 - IV.

Digitized by Google

DENSITÀ

F. *densité*. - I. *density*. - T. *Dichte*. - S. *densidad*.

Si definisce come *densità* (ρ) di un corpo la massa dell'unità di volume di esso, cioè il rapporto:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

tra la massa *m* del corpo (solido, liquido o aeriforme) e il suo volume, *V*. La d. così definita costituisce la cosiddetta *d. assoluta* e si misura in g/cm³, g/ml, g/l, kg/l, etc., a seconda dei sistemi di unità prescelti. Le sue dimensioni sono: $[ml^{-3}]$.

La d. dipende dalla temperatura per tutti i corpi per i quali si può avere una dilatazione termica, in quanto, allora, *V* varia con la temperatura. In generale la d. diminuisce al crescere della temperatura. Inoltre, per quei corpi che, come gli aeriformi, hanno un volume che dipende anche dalla pressione oltre che dalla temperatura, di solito ci si riferisce alla temperatura di 0°C e alla pressione di 760 mmHg.

Al posto della d. assoluta si considera spesso la *d. relativa* (*d*), definita come rapporto tra la massa del corpo e quella di un egual volume di acqua pura, in determinate condizioni di temperatura. Se questa temperatura è quella di + 4 °C alla quale, per definizione, 1 cm³ di acqua ha la massa di 1 g, e quindi ρ = 1, la d. relativa così definita è numericamente eguale alla d. assoluta: s'identifica, inoltre, anche col *peso specifico relativo*, non però con quello assoluto (v. PESO SPECIFICO).

Alquanto diversa è la definizione di d. relativa nel caso degli aeriformi (gas e vapori): torna comodo, in tal caso, fare riferimento all'aria in eguali condizioni di temperatura e pressione, e perciò la d. relativa degli aeriformi è data dal rapporto tra la massa di un dato volume del gas, o vapore, considerato e quella di un egual volume di aria nelle stesse condizioni di pressione e temperatura.

Molti sono i metodi di misura della d.; ricordiamo, ad es., quelli del *picnometro* e della *bilancia idrostatica*, che servono per liquidi e solidi, quelli *aerometrici*, impiegati principalmente per i liquidi, mediante i vari tipi di densimetro ad immersione (aerometri a peso costante), quelli di *Meyer e Dumas* per i vapori non saturi, e quello dell'*effusiometro di Bunsen*, per i gas. Per certi corpi solidi, porosi o polverulenti, o che non possono essere bagnati, può servire anche il *volumenometro*, ad es. quello di Regnault o quello di Say.

Tecniche speciali sono usate in casi particolari, ad es. per il rilievo immediato della d. e del gradiente della d. in preparati sottoposti a centrifugazione. In tal caso sono assai utili i metodi ottici.

Molto spesso la d. si trova ancora espressa in *gradi Baumé*, il che si ottiene con appositi aerometri a peso costante la cui scala è costituita da divisioni equidistanti. Per passare dai gradi (*n*) Baumé alla d., ρ, serve la relazione:

$$\rho = \frac{128}{118 + n}$$

se si tratta di liquidi meno densi dell'acqua, e la relazione:

$$\rho = \frac{145}{145 - n}$$

se si tratta di liquidi più densi dell'acqua.

Bibliografia

Drigo A., Alocco G., *Fisica pratica*, 1962, Zannoni, Padova.
Daniels F., Mathews J. H. *et al.*, *Experimental Physical Chemistry*, 1962, 6 ed., McGraw-Hill, New York.
Kohlrausch F., *Praktische Physik*, I, II, 1954, Teubner, Stuttgart.
Moore D. H., *Physical Techniques in Biological Research*, II, 1968; IIb, 1969, 2 ed., Academic Press, New York, London.
Weissberger A., *Techniques of Organic Chemistry*, 1959, 3 ed., Interscience, New York.

ANGELO ORIGO

DENSITOMETRIA: V. FOTOMETRIA.

DENTALI FOCI

F. *foyers dentaires*. - I. *dental foci*. - T. *Foci dentales*. - S. *focos dentarios*.

L'opinione che le infezioni dentali e parodontali possano essere causa di malattie diffuse o localizzate in organi lontani dal campo stomatologico ha dato origine all'espressione *focus dentale*, intendendosi per tale qualsiasi infezione cronica gengivodentaria capace di determinare una batteriemia, una tossiemia o una tossicobatteriemia, discontinue, ma ripetute, con conseguenti manifestazioni morbose in altre sedi dell'organismo.

Già nel 1801 B. Rusch consigliava l'estrazione dei denti cariati ad evitare gli insuccessi nella terapia delle malattie croniche, riferendosi particolarmente ai casi di reumatismo articolare e ad altre affezioni ad andamento cronico guarite dopo l'estrazione dei denti compromessi.

Sono lontani i tempi in cui l'anglosassone Hunter parlava di sepsi orale, chiamata poi infezione focale, e ancora tossicosi focale; oggi prudentemente si parla di malattia focale o di infezioni focali. L'argomento, per quanto concerne gli aspetti patogenetici, è svolto sotto la voce FOCALI INFEZIONI.

Il riscontro all'esame obiettivo e dopo ricerca radiografica di eventuali foci dentali, in soggetti affetti da malattie di possibile origine focale, non deve affrettare il giudizio sul rapporto etiologico diretto poiché cosiddetti f. d. sono presenti in una grandissima percentuale di individui clinicamente sani.

Dal problema della dipendenza della malattia dal *focus* nasce il quesito sulla necessità dell'eliminazione dei *foci*. Tale bonifica ha avuto sostenitori entusiasti e detrattori altrettanto documentati; da una ricerca statistica di Von Conta inerente alla poliartrite reumatica è risultato il 27% di recidive in soggetti bonificati e il 24% di recidive in soggetti non bonificati. In altre ricerche i risultati si sono bilanciati.

Wuhrmann e Frech, controllando 6700 cartelle cliniche, riscontrarono che in 138 di esse i rispettivi pazienti furono sottoposti alla bonifica dei *foci*, ma in nessuno di essi fu osservato con certezza un effetto benefico.

Non bisogna infine dimenticare che il valore del *focus* in molte malattie è stato sopravvalutato e che non esistono reali coerenze etiologiche tra *focus* e malattie. Le principali forme cliniche dei *foci* gengivodentali sono rappresentate da:

1. *Pulpite cronica ulcerosa*. – È caratterizzata dall'esi-

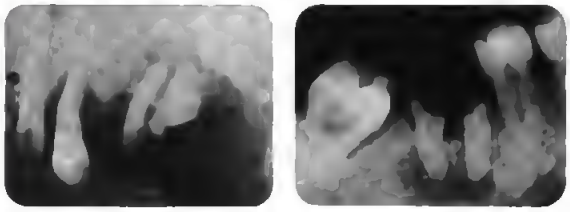


Fig. 1. Residui radicolari che sostengono un processo flogistico cronico dell'osso alveolare.

Digitized by Google

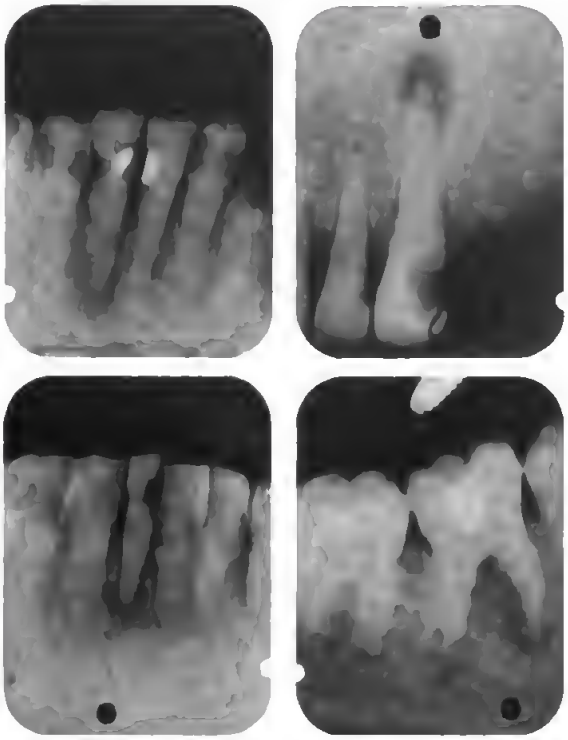
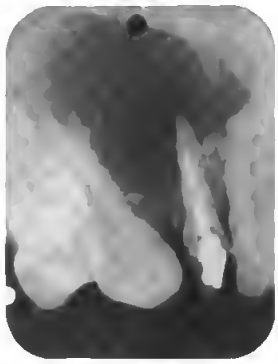


Fig. 2. Foci odontogeni rappresentati da granulomi apicali in denti affetti da carie non trattata o trattata in modo inappropriato.

Fig. 3. Cisti radicolare infetta originata in sede periapicale da un dente inadeguatamente trattato a fini protesici.



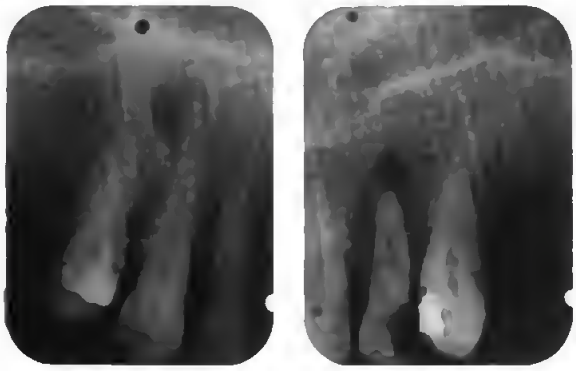


Fig. 4. Cisti radicolari infette che hanno origine da granulomi apicali.

stenza di una zona esposta ed infiammata della polpa che continuamente cerca di opporsi alla penetrazione dei germi provenienti dal cavo orale, difendendosi con una reazione subiettiva di dolore dagli occasionali stimoli termici o compressivi. La sintomatologia può essere altrimenti scarsa. Gli stessi disturbi si realizzano anche se la polpa ulcerata è ricoperta da una inappropriata otturazione.

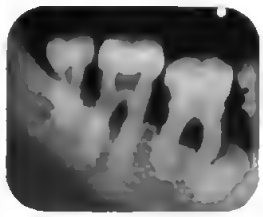
2. *Pulpite cronica iperplastica.* – Interessa prevalentemente i molari e i premolari con grandi carie destruenti la corona; la zona pulpare, ampiamente comunicante con l'ambiente orale, assume un carattere prevalentemente produttivo e vegetante con la formazione di un bottone carnoso di tessuto di granulazione circoscritto dai residui della corona che facilmente si ulcera e sanguina e che è costituito da uno stroma connettivale ricco di vasi e povero di fibre nervose rivestite di epitelio di derivazione gengivale. Tale tessuto di derivazione ha un significato riparatore, destinato però a fallire per i continui insulti meccanici, chimici e microbici che gli si arrecano nell'ambiente orale.

3. *Gangrena.* – In seguito a subitanea interruzione traumatica del fascio neurovascolare in sede apicale o in seguito a stimoli chimici come quelli rappresentati da otturazioni con silicati (ac. ortofosforico), possono intervenire fenomeni di necrosi asettica e di mortificazione della polpa. Il decorso resta asintomatico se si eccettuano il colore grigiastro del dente e le risposte negative delle prove di vitalità; ma con il sopraggiungere di germi anaerobi in una camera pulpare che presenta tali caratteri si instaura un processo gangrenoso che può determinare l'insorgenza di una parodontite acuta che successivamente si cronicizza. La gangrena pulpare è anche, e soprattutto, l'esito di pulpiti acute essudative e purulente secondarie a carie penetrante ed è dovuta all'impianto di una flora microbica prevalentemente anaerobica, che porta gradualmente ad una colliquazione totale dei tessuti pulpari. Tale situazione può permanere per anni con progressivo e asintomatico smantellamento della corona e dei residui radicolari se non sopraggiunge la complicanza rappresentata da una parodontite acuta.

4. *Parodontiti croniche apicali.* – Derivano generalmente da parodontiti acute e sono dovute in gran parte al permanere dei germi nel canale radicolare, che si comporta come un vero tubo di coltura in perfette condizioni di umidità, temperatura e fattori nutritivi. Da tale *habitat* i germi tentano di aprirsi la strada verso il forame apicale e

Fig. 5. Foci odontogeni costituiti da processi alveolitici cronici postestrattivi.

Digitized by Google



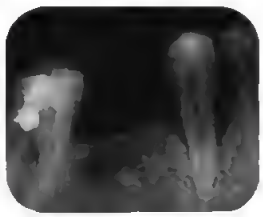


Fig. 6. Stadio avanzato di malattia parodontale con presenza di tasche infraossee sedi di processi cronici purulenti.

verso le pareti dell'alveolo stimolando, da parte dell'organismo, una reazione prevalentemente essudativa e purulenta o prevalentemente proliferativa; quest'ultima rappresenta uno dei principali f. d. e va sotto il nome di *granuloma apicale* (v. PARODONTITI).

Nella parodontite purulenta cronica apicale si ha la migrazione della piccola raccolta purulenta attraverso il canale radicolare o, in caso di ostacolo al deflusso in tal senso, attraverso i tessuti sani circostanti osteomucosi aprendosi un tragitto fistoloso lingualmente o vestibolarmente al dente interessato, dove persiste un orificio fistoloso secernente pus. La via che il pus segue per esteriorizzarsi può affacciarsi anche lontano dal dente interessato, sulla cute delle guance e del mento o nei seni mascellari e nelle cavità nasali.

5. *Tasca parodontale.* – Per stimoli di varia natura il cercine gengivale che circonda il colletto del dente è soggetto ad irritazioni ripetute, tanto che si è parlato per questa zona di una gengivite cronica latente che occasionalmente si manifesta con i caratteri più decisi di una gengivite marginale. Tale infiammazione, progredendo nel suo ulteriore decorso, invade il paradenzio sottostante determinando una parodontite cronica che interessa anche il legamento alveolodentario e l'osso alveolare.

La prima manifestazione clinica di tale stato di cose è la proliferazione in sede apicale dell'attacco epiteliale con approfondimento del solco fisiologico gengivale e creazione di uno spazio virtuale che tende ad aumentare sempre più (tasca), pieno di germi, detriti alimentari, cellule reattive o di desquamazione o corpuscoli del pus. Tale formazione patologica è di frequente riscontro nella patologia focale.

6. *Disodontiasi del dente del giudizio.* – Le lesioni infiammatorie croniche che si accompagnano alla difficoltosa eruzione del III molare rappresentano anch'esse dei f. d. di frequente riscontro (v. OTSODONTIASI).

Bibliografia

Benagiano A., *Manuale di patologia odontostomatologica*, 1972, UTET, Torino.
Franke von J., *Deutsch. Zahnaerztl. Z.*, 1954, 9, 461.
Hunter W., *Brit. Med. J.*, 1900, 215.
Parade von G. W., *Deutsch. Zahnaerztl. Z.*, 1954, 9, 434.
Roccia B., *Odontostomatologia e chirurgia maxillo-facciale*, 1967, UTET, Torino.
Uchlinger E., *Riv. Ital. Stomat.*, 1971, 1, 33.
Vorlander K. O., in *Ursache Rheumatischer Krankheiten*, Bd. III, 1966, Huber, Bern, p. 16.
Wuhrmaun F., Frech W., *Schweiz. Med. Wsrhr.*, 1949, 43, 1023.

GUIDO GRIPPAUDO

DENTI

F. *dents.* - I. *teeth.* - T. *Zähne.* - S. *dientes.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Adamantinomi	DENTI
Amalgama	AMALGAMA (I, 1371)
Anatomia	DENTI
Carie dentale	CARIE DENTALE (III, 1066)
Cementi	CEMENTI (III, 1508)
Cemento dentale	DENTI
Cisti odontogenetiche	DENTI
Combaciamento	DENTI; MALOCCLUSIONE; ORTOGNATODONZIA
Denti decidui	DENTI
Denti inclusi	DENTI
Denti permanenti	DENTI
Dentifrici	DENTIFRICI
Disodontiasi	DISODONTIASI
Displasie e distrofie	DENTI
Embriologia	DENTI
Epulide	DENTI
Eruzione	DENTI
Estrazioni dentali	DENTI
Fisiologia	MASTICAZIONE
Fluoro	DENTI; FLUORO
Foci dentali	DENTALI FOCI
Gengive	GENGIVE
Gengiviti	GENGIVITI
Granuloma apicale	PARODONTITI
Guttaperca	GUTTAPERCA
Infiammazioni	DENTI; PARODONTITI; v. anche FACCIA; BOCCA (III, 46)
Intarsio	INTARSIO
Istologia	DENTI
Malocclusione	MALOCCLUSIONE
Odontalgia	ODONTALGIA
Odontomi	DENTI
Ortognatodonzia	ORTOGNATODONZIA
Otturazioni dentali	OTTURAZIONI DENTALI
Paradenzio	PARADENZIO
Parodontopatie	PARODONTOPATIE; PARODONTITI; PIORREA ALVEOLARE
Piorrea alveolare	PIORREA ALVEOLARE
Polpa dentale	POLPA DENTALE
Protesi	PROTESI DENTALE; IMPLANTOLOGIA DENTALE
Semeiotica	DENTI
Traumi	DENTI
Tumori	DENTI

SOMMARIO

Generalità (col. 2121). - **Morfologia dei denti** (col. 2121). - **Combaciamento dei denti e fisiopatologia del combaciamento dei denti** (col. 2128). - **Istologia dei denti** (col. 2133). - **Embriologia** (col. 2137). - **Eruzione e caduta dei denti decidui** (col. 2144). - **Eruzione dei denti permanenti** (col. 2146). - **Disturbi della 1ª dentizione** (col. 2147). - **Semeiotica odontoiatrica** (col. 2148). - **Denti inclusi** (col. 2149). - **Displasie e distrofie dei denti** (col. 2150). - **Patologia del cemento** (col. 2153). - **Flogosi di origine dentale** (col. 2154). - **Tumori di origine dentale** (col. 2156). - *Classificazione.* - *Adamantinoma.* - *Odontoma.* - **Epulide** (col. 2162). - **Cisti odontogenetiche** (col. 2164): *Definizione.* - *Cisti primordiali a cheratocisti.* - *Cisti dentigere.* - *Cisti periodontali.* - *Diagnosi differenziale.* - *Terapia.* - **Traumatismi dei denti** (col. 2174). - **Anestesia per gli interventi sui denti** (col. 2176). - **Estrazioni dentali** (col. 2181): *Indicazioni.* - *Controindicazioni.* - *Strumentario e tecnica.* - *Incidenti e complicazioni.* - **Profilassi stomatologica** (col. 2187).

Digitized by Google

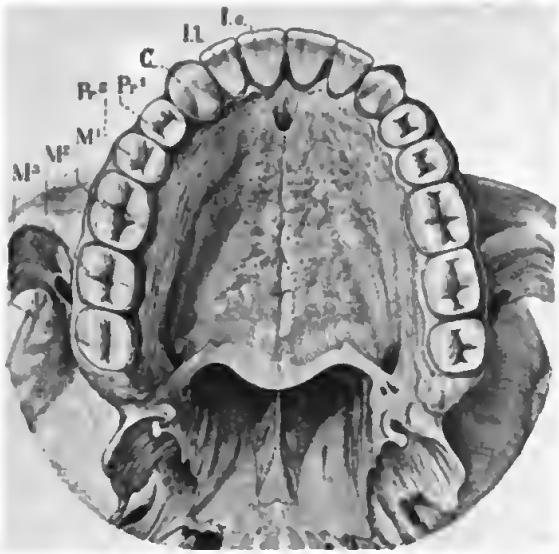


Fig. 1. Volta palatina e arcata dentale superiore (d. permanenti superiori). (*Da Testut e Latarjet*).

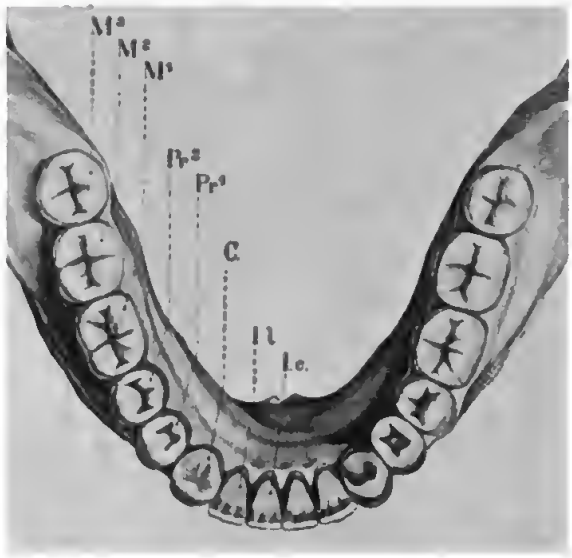


Fig. 2. Arcata dentale inferiore (d. permanenti). (*Da Testut e Latarjet*).

Generalità

I denti sono gli organi destinati in modo precipuo alla funzione masticatoria e costituiscono, nel loro insieme, l'articolato dentario, destinato all'incisione e triturazione dei cibi solidi (v. MASTICAZIONE). In ciascun d. si distinguono: una parte coronale (*carono*), che resta libera al disopra della gengiva, e una radicolare (*radice*) inclusa nel processo alveolare, separate dalla zona del *colletto* o *lineo cervicale* del d. Nel d. si distingue inoltre una cavità interna: *camera pulpare*, divisa anch'essa in coronale e radicolare; la parte radicolare prende anche il nome di *canale radicolare* e termina all'apice della radice con un foro: *forame apicale*. Nella camera pulpare e nel canale radicolare è racchiusa la *polpa dentale*.

Nella corona di ciascun d. si distinguono: una *faccia mesiale*, che guarda il d. che lo precede nell'arcata, una faccia *distale* (o *laterale*), che è *quella a contatto* con il d. successivo; una *faccia vestibolare* (o *labiale*), una *linguale*, e una *superficie di combaciamento* o *masticatorio*, o *triturante* che, nei d. *anteriori*, si riduce a un *margine incisivo* o *bordo libero*.

Mentre nei vertebrati inferiori la dentizione si può dire illimitata (polifiodontia), nei mammiferi e nell'uomo si ha una duplice dentizione (difiodontia); una 1ª *dentizione di latte* o *decidua* o *temporanea*, che comprende 20 d., in 2 arcate: una superiore e una inferiore di 10 d. ciascuna; e una 2ª *dentizione permanente* che si sostituisce alla prima e comprende 32 d., 16 per ciascuna arcata.

Tra i mammiferi solo eccezionalmente si riscontra un'unica dentizione (monofiodontia). È stata riscontrata qualche volta nell'uomo la comparsa di qualche d. dopo la caduta del corrispondente permanente e si è parlato di una 3ª dentizione successiva alla permanente. È più facile ammettere che si sia trattato di d. soprannumerario piuttosto che pensare a casi di parziale polifiodontia.

Morfologia dei denti

I d. si distinguono per la loro forma in: *incisivi*, *canini*, *premolari* e *molari*; sono situati simmetricamente, a partire dalla linea mediana, su ciascuna emiarcata superiore e inferiore. La dentatura decidua comprende per ciascuna emiarcata: 1 incisivo centrale, 1 incisivo laterale, 1 canino e 2 molari. La dentatura permanente è composta per ogni emiarcata da: 1 incisivo centrale, 1 laterale, 1 canino, 2 premolari e 3 molari (figg. 1 e 2). Caratteri morfologici che riguardano sia la parte coronale che la parte radicolare permettono di distinguere e differenziare ogni singolo d., e, tra d. omologhi, quelli di una o dell'altra emiarcata.

1. *Incisivi superiori*. – L'*incisivo centrale superiore* ha la corona che si può paragonare ad uno scalpello; la faccia vestibolare è convessa, in senso sia longitudinale che trasversale: la faccia linguale è concava a forma di pala e presenta al colletto un ispessimento, *cingulum*, dal quale si partono 2 pilastri verso gli angoli mesiale e distale. Tra il *cingulum* e i due pilastri vi è una fossetta più o meno pronunziata, sede frequente di processi cariosi.

Il margine incisivo si presenta dentellato quando il d. erompe nella cavità buccale, e diviene lineare con l'uso. L'angolo mesiale del bordo incisivo è quasi retto, l'angolo distale è arrotondato; la radice è unica a forma conica (fig. 3, *in alto*).

L'*incisivo laterale superiore* è il d. più delicato dell'arcata: assomiglia al centrale, ma ha dimensioni minori (fig. 3, *in basso*).

2. *Incisivi inferiori*. – Sono molto meno voluminosi dei superiori e più stretti in senso mesiodistale. La faccia vestibolare è triangolare con base sul bordo incisivo; la faccia linguale non presenta fossette. Hanno una sola radice appiattita in senso mesiodistale.

L'*incisivo centrale* è più piccolo del laterale; il bordo incisivo è perfettamente rettilineo nel centrale, invece, nel laterale è inclinato verso il margine distale che è smusso (fig. 4, *in alto e in basso*).

3. *Canini o monocuspidati*. – Hanno la corona a forma lanceolata, con la punta (*cuspide*) non situata nella parte mediana del bordo libero, ma spostata mesialmente. La faccia mesiale di ciascun canino a forma triangolare è più larga della parte distale. La faccia linguale dei canini superiori presenta una cresta che va dalla cuspide fino al colletto; tale cresta manca nei canini inferiori.

Digitized by Google

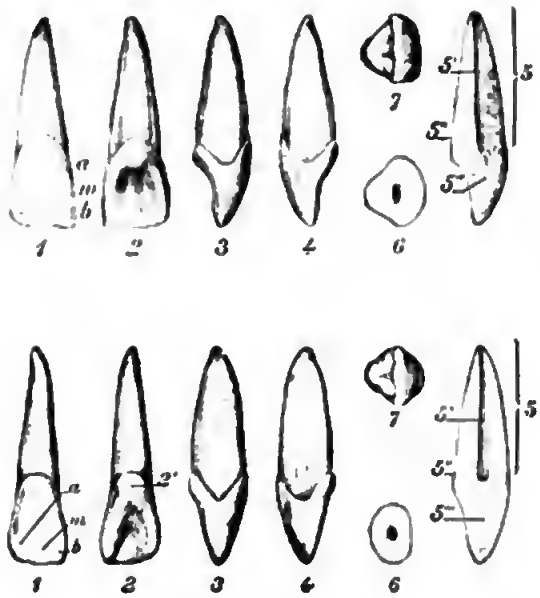


Fig. 3. Incisivi permanenti. *In alto*: incisivo centrale superiore destro. *In basso*: incisivo superiore laterale destro. 1) Faccia labiale, con *a*) lobo mediale; *b*) lobo laterale; *m*) lobo mediano. 2) Faccia linguale. 3) Faccia distale. 4) Faccia mesiale. 5) Radice, con 5') cavità del d.; 5") colletto; 5"') corona. 6) Sezione della radice. 7) Apice. (*Da Testut e Latarjet*).

L'angolo mesiale del bordo libero è più vicino alla cuspide che non l'angolo distale (questo particolare permette di distinguere il canino di destra da quello di sinistra). I canini inferiori hanno la corona meno voluminosa di quelli superiori. La radice dei canini è più lunga di quella di tutti gli altri d., ha forma decisamente conica nell'arcata superiore, mentre è un po' appiattita e presenta un solco longitudinale nei canini inferiori (fig. 5).

4. *Premolari*. – I *premolari* (fig. 6), chiamati anche *bicuspidati*, sostituiscono i molari di latte, e mancano nella dentatura decidua.

a) *Primo premolare superiore*. – La corona presenta due cuspidi sulla sua superficie masticatoria; la faccia vestibolare è molto simile a quella del canino, convessa a forma di lancia, con la cuspide situata più vicinn all'angnlo mesiale che al distale; la cuspide linguale è più piccola e più smussa. La superficie triturante ha, tra le due cuspidi, un solco profondo con direzione mesiodistale. Presenta 2 radici: una più delicata, disposta vestibolarmente, e un'altra più robusta, lingualmente. La cavità pulpare, in corrispondenza delle cuspidi, ha 2 piccoli diverticoli e 2 canali radicolari (uno vestibolare e l'altro linguale).

b) *Secondo premolare superiore*. – È anch'esso bicuspidato, si distingue dal I per la presenza di una sola radice e per avere la corona più schiacciata mesiodistalmente.

c) *Premolari inferiori*. – Hanno una sola radice appiattita mesiodistalmente; sulla superficie triturante il solco intercuspidale è interrotto da una specie di ponte di smalto che unisce due tubercoli, creando 2 fossette distinte. Mentre nel *I premolare* la cuspide linguale è sensibilmente più bassa di quella vestibolare, nel *II premolare* le due cuspidi sono di volume e di altezza uguali.

5. *Malari*. – Sono i più importanti per la funzione

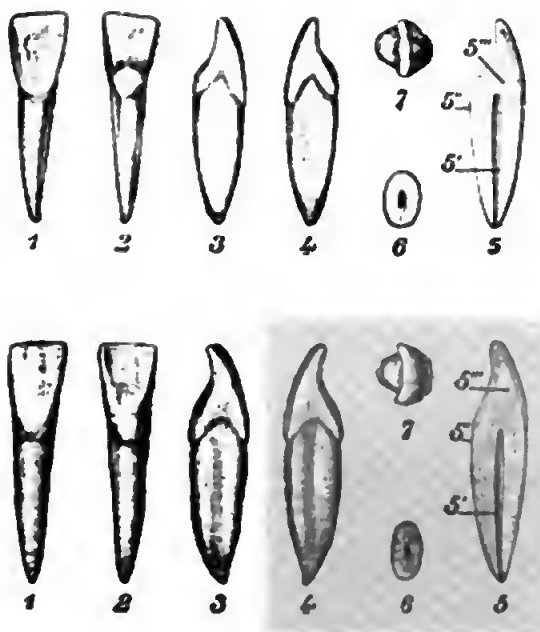


Fig. 4. Incisivi permanenti. *In alto*: incisivo centrale inferiore destro. *In basso*: incisivo inferiore laterale destro. 1) Faccia labiale. 2) Faccia linguale. 3) Faccia distale. 4) Faccia mesiale. 5) Radice, con 5') cavità del d.; 5") colletto; 5"') corona. 6) Sezione della radice. 7) Apice. (*Da Testut e Latarjet*).

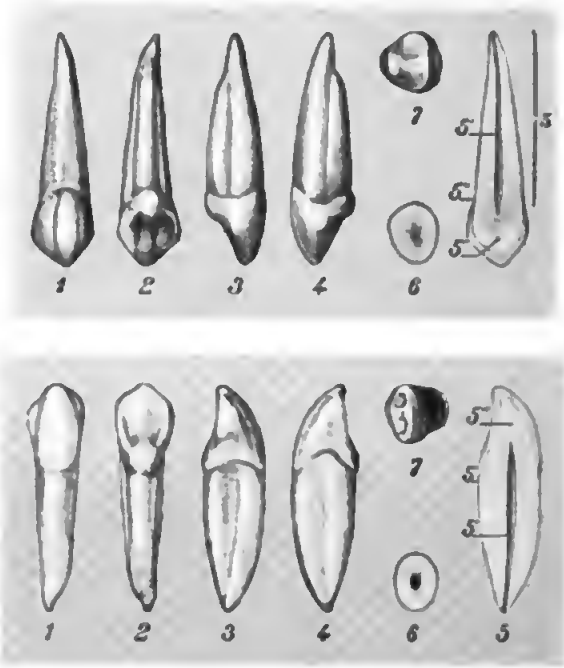


Fig. 5. Canini permanenti. *In alto*: canino superiore destro. *In basso*: canino inferiore destro. 1) Faccia labiale. 2) Faccia linguale. 3) Faccia distale. 4) Faccia mesiale 5) Radice, con 5') cavità del d.; 5") colletto; 5"') corona. 6) Sezione della radice. 7) Apice. (*Da Testut e Latarjet*).

Digitized by Google

masticatoria, non hanno predecessori e vengono indicati anche con il nome di *policuspidati*; il I viene anche chiamato d. dei 6 anni, il II d. dei 12 anni, per l'epoca in cui erompono, e il III d. del giudizio (fig. 7).

Il loro volume diminuisce considerevolmente dal I al III.

a) *Molari superiori.* – Hanno 3 radici: due vestibolari (mesiovestibolare e distovestibolare) e l'altra linguale (radice palatina). Queste sono più divaricate tra loro nel *I molare*, tendono a ravvicinarsi nel *II* e sono per lo più fuse nel *III*. Le facce vestibolari della corona dei molari sono simili e presentano un solco mediano verticale. Le facce linguali hanno maggiore larghezza in corrispondenza del bordo triturante, presentano anch'esse un fosso longitudinale che le divide in due lobi dei quali il primo è più largo e più convesso del secondo. Le facce mesiali sono convesse, la faccia distale di ognuno, invece, è concava. Le superfici trituranti presentano 4 cuspidi o tubercoli, 2 vestibolari e 2 palatine più arrotondate. La cuspide distopalatina è la più voluminosa. Un ponte di smalto unisce il tubercolo palatino mesiale con il tubercolo vestibolare distale, trasversalmente.

La faccia triturante ora descritta è caratteristica del I molare; nel II molare manca la cuspide palatina distale; il III molare ha pressappoco la stessa forma del II con dimensioni più ridotte.

La camera pulpare presenta 3 canali radicolari.

b) *Molari inferiori.* – Presentano tutti 2 radici: una mesiale e l'altra distale, appiattite mesiodistalmente. La corona ha forma cuboide, la faccia vestibolare presenta un solco verticale che termina in una minuscola fossetta, le faccie linguali sono lisce. La superficie triturante, come per i molari superiori, presenta caratteri differenziati più marcati: il *I molare* ha 5 cuspidi, 3 vestibolari e 2 linguali; nel centro vi è una fossetta dalla quale si partono piccoli solchi che s'insinuano tra le cuspidi; il *II molare* presenta solo 4 cuspidi e 4 solchi intercuspidali a forma di croce. La superficie masticatoria del *III molare* è quasi sempre irregolare e può presentare 3, 4, 5 cuspidi.

I canali radicolari non corrispondono al numero delle radici, giacché vi sono 2 canali radicolari nella radice mesiale e uno solo nella radice distale per ciascun molare inferiore.

6. *Caratteri differenziali morfologici tra denti decidui e denti permanenti.* – Tali caratteri si riferiscono: 1) al *volume*: i decidui sono di ca. 1/3 più piccoli dei permanenti; 2) al *colore*: i d. di latte sono più chiari, più lattescenti, dei permanenti, che hanno un colore bianco avorio tendente al giallo; 3) alla *forma*: i d. di latte hanno le pareti più convesse, talché le corone sembrano panciute per il mancato assottigliamento dello smalto al colletto del d., dove si riscontra, per solito, alla linea cervicale, una specie di gradino (*cercine del colletto*); 4) al *logoramento*: rispetto ai d. permanenti, da poco erotti nella cavità buccale, i d. decidui presentano abrasioni fisiologiche e arrotondamento delle cuspidi molto marcato; gli incisivi non hanno più il margine dentellato come gli incisivi permanenti non ancora usurati; 5) alla *sede*: se dopo un canino, nell'areata, si riscontra un d. policuspidato, esso non può essere che un molare di latte, giacchè, in tale sede, nella dentatura permanente normale, sono ubicati i bicuspidati.

7. *Arcate dentali.* – I d. sono impiantati nei processi alveolari dei 2 mascellari superiore e inferiore e formano 2 areate che, a guisa di ferro di cavallo, si sviluppano simmetricamente rispetto alla linea mediana e con d. omologhi dall'avanti all'indietro (figg. 1 e 2).

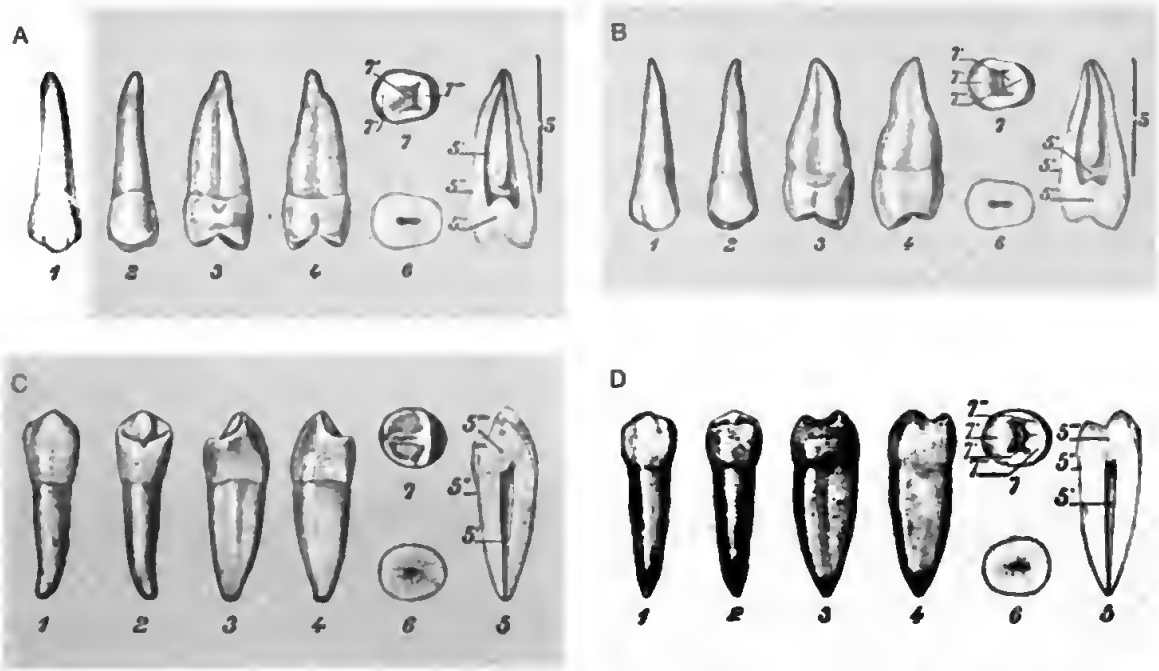


Fig. 6. Premolari. *A*) I premolare superiore destro e *B*) II premolare superiore destro. *C*) I premolare inferiore destro. *D*) II premolare inferiore destro. 1) Faccia labiale. 2) Faccia linguale. 3) Faccia distale. 4) Faccia mesiale. 5) Le due radici per i premolari superiori e l'unica radice per i premolari inferiori, con 5') cavità del d.; 5'') colletto; 5''') corona. 6) Sezione della radice. 7) Faccia masticatoria (che presenta due cuspidi nei premolari superiori, e nel II premolare inferiore), con 7'-7''-7''') tubercoli. (*Da Testut e Latarjet*).

Digitized by Google

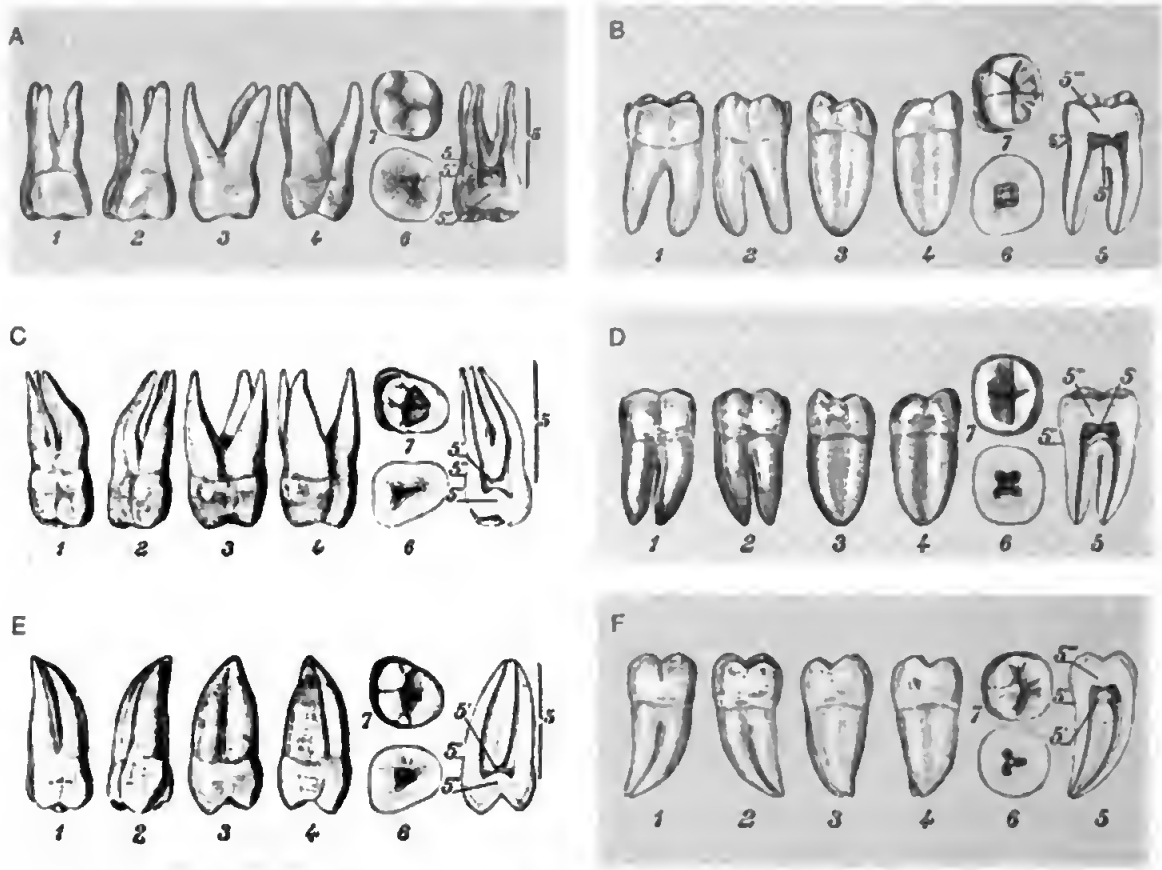


Fig. 7. Molari permanenti. *A*) I molare superiore destro. *B*) I molare inferiore destro. *C*) II molare superiore destro. *D*) II molare inferiore destro. *E*) III molare superiore destro. *F*) III molare inferiore destro. 1) Faccia labiale. 2) Faccia linguale. 3) Faccia distale 4) Faccia mesiale. 5) Radici, con 5') cavità del d.; 5") colletto; 5"') corona. 6) Sezione della radice. 7) Faccia masticatoria. (*Da Testut e Latarjet*).

L'arcata superiore, sotto la quale si conforma anche quella inferiore, ha la forma generale di un arco di curva ovalare, che varia nei diversi tipi morfologici craniofacciali, con tendenza ad avvicinarsi alla forma ellittica nei dolicocefali e nei tipi evoluti o cerebrali, e alla forma parabolica nei brachicefali e nei tipi digestivi o macrosplancnici. L'arcata superiore è alquanto più ampia di quella inferiore, giacché il diametro mesiodistale di molti d., specialmente degli incisivi, è maggiore di quello dei d. corrispondenti inferiori. Le superfici trituranti dei molari e premolari delle due emiarcate superiori e inferiori, allo stato di serramento delle mascelle e di combaciamento dei d. dell'arcata superiore con quelli dell'arcata inferiore, non si trovano su di un piano orizzontale, ma descrivono, nel loro insieme, una curva a convessità inferiore (curva di Spee). Questa curva, che s'inizia a livello del margine libero dell'incisivo centrale e termina al tubercolo distale del d. del giudizio, raggiunge il suo punto più declive in corrispondenza del I molare inferiore e corrisponde ad un arco di cerchio il cui centro si troverebbe nel punto medio tra le orbite dietro il naso, o nella zona della glabella.

In un'arcata dentale regolare i rapporti di combaciamento che contraggono i d. superiori con i rispettivi inferiori sono perfettamente determinati.

Combaciamento dei denti e fisiopatologia del combaciamento dei denti

1. *Combaciamento dei denti decidui.* – I d. decidui superiori, allo stato di combaciamento delle arcate dentali, contraggono con gli inferiori i medesimi rapporti che mantengono in tale stato i d. permanenti.

L'arcata superiore essendo più ampia di quella inferiore, ciascun d. superiore combacia, oltre che con l'omonimo antagonista, anche, in parte, con il d. successivo a questo; fa eccezione a questa regola il III molare superiore che combacia soltanto con il III molare inferiore, in guisa che le facce distali di tali d. si trovano in un medesimo piano verticale.

Gli incisivi e i canini superiori sopravanzano per ca. 2/3 gli inferiori, che vengono, quindi, coperti vestibolarmente dalle facce linguali dei d. superiori nella medesima misura.

Le cuspidi vestibolari dei molari superiori si trovano in posizione vestibolare rispetto alle cuspidi dei d. corrispondenti inferiori.

2. *Modificazione del combaciamento dei denti nel passaggio dalla dentatura decidua a quella permanente.* – Sia nella direzione mesiodistale che in quella verticale, il combaciamento dei d. subisce alcune notevoli modificazioni.

Poiché gli incisivi superiori permanenti sono notevolmente più larghi di quelli decidui, verso i 5 anni gli inci-

Digitized by Google

sivi superiori decidui incominciano a presentare tra loro diastemi che aumentano sempre più sino alla caduta dei due centrali.

La mancanza di questi diastemi in tale età fu ritenuta per un certo tempo segno precoce della ristrettezza dell'arcata. In verità poi si è notato che, anche senza la loro presenza, lo sviluppo dei mascellari può avere, all'epoca dell'eruzione degli incisivi superiori, un ritmo più rapido, per cui, alla loro comparsa nel cavo orale, i d. frontali permanenti trovano lo spazio sufficiente alla loro normale ubicazione.

Verso i 6 anni, al momento in cui erompono, i primi molari permanenti superiori contraggono con i primi molari inferiori gli stessi rapporti che avevano i secondi molari di latte, vale a dire: le loro superfici distali si trovano sul medesimo piano verticale.

Questo va tenuto ben presente per evitare di diagnosticare anormale tale rapporto. È solo più tardi, allorchè hanno fatto la loro comparsa i 2 premolari, che i 2 molari superiori subiscono un movimento di mesializzazione, che è maggiore per gli inferiori e meno accentuato per i superiori; talchè, alla fine, essi assumono quei rapporti speciali che, nell'adulto, conserveranno nel combaciamento definitivo dell'arcata superiore con quella inferiore.

La più accentuata mesiodislocazione dei molari inferiori è dovuta alla maggiore larghezza dei molari decidui inferiori rispetto ai superiori e alla minore larghezza dei premolari inferiori rispetto ai diametri mesiodistali superiori.

Lo spazio lasciato libero davanti ai molari inferiori risulta quindi maggiore di almeno 2 mm rispetto a quello lasciato libero davanti ai molari superiori; i molari inferiori, pertanto, si troveranno, dopo la dislocazione mesiale, quando hanno raggiunto con la loro faccia mesiale il contatto con la faccia distale del II premolare, in posizione mesiale rispetto ai molari superiori.

3. *Combaciomento dei denti permanenti.* – A 12 anni, allorché tutti i d. della I° dentizione sono scomparsi e il processo di mesializzazione dei molari è terminato, le arcate dentali presentano il combaciamento definitivo nel quale i singoli d. contraggono con i d. dell'arcata opposta rapporti ben definiti, che assicurano massima efficienza funzionale alla masticazione. Se esaminiamo un'arcata dentale normale dal lato occlusale, potremo distinguere in essa, congiungendo idealmente le cuspidi vestibolari dei molari e dei premolari; una *cresto cuspidale esterna* o *vestibolare* che si continua anteriormente con i bordi incisivi dei d. frontali. Le cuspidi linguali formano, parallelamente, una *cresta cuspidale interna* o *linguale*; tra le due linee cuspidali decorre un solco irregolare continuo (*solco mesiodistale intercuspidale*) che è dato dall'unione ideale delle fossette intercuspidali.

Nelle arcate normali le due linee cuspidali separate dal solco mesiodistale intercuspidale descrivono due eleganti curve parallele tra loro. Il raggio di curvatura di tali linee è maggiore nell'arcata superiore, per la maggiore larghezza che è presentata da alcuni d. superiori, talchè, allo stato di combaciamento, la cresta cuspidale esterna superiore sopravanza la cresta cuspidale esterna inferiore; mentre la cresta cuspidale interna va a combaciare con il solco intercuspidale inferiore; anteriormente i d. frontali superiori coprono vestibolarmente quasi il terzo superiore della corona dei d. incisivi inferiori.

In particolare: l'incisivo centrale superiore, il cui diametro mesiodistale è notevolmente maggiore di quello dell'incisivo centrale inferiore, copre vestibolarmente, oltre all'incisivo centrale inferiore, anche la metà mesiale dell'incisivo laterale inferiore; l'incisivo laterale superiore

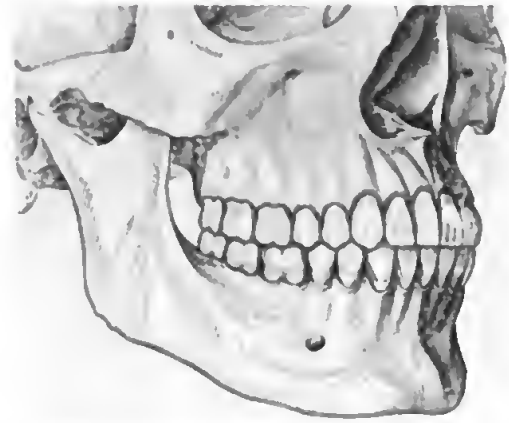


Fig. 8. Occlusione del mascellare e della mandibola. Articolazione normale e corretta dei d. (*Da Testut e Latarjet*).

copre, oltre l'antagonista, anche il versante mesiale o precuspidale del canino inferiore; e così di seguito: ogni d. dell'arcata superiore combacia con 2 d. inferiori ad eccezione dell'ultimo molare che si articola col solo antagonista (fig. 8).

La presenza della curva di Spee, già prima descritta, ci pone in grado di considerare che diversa è la direzione dell'asse maggiore di ciascun d. nelle due arcate: i d., cioè, non sono in posizione verticale e paralleli tra loro, ma presentano tutti una propria inclinazione, di cui va tenuto conto nel giudicare le anomalie di direzione dei d.

Cieszyski ha determinato tali inclinazioni e ha potuto stabilire, con controlli radiografici, che, prolungando in alto l'asse maggiore dei d., si ottiene la formazione di vari coni: *coni dello dentatura*, i quali hanno il loro vertice principale nella glabella.

4. *Fisiopatologio del combaciomento dei denti.* - Il rapido evolversi delle cognizioni nel campo della fisiologia del combaciamento dei d., verificatosi negli ultimi anni, ha portato una notevole modificazione del pensiero, rivoluzionando i concetti ormai classici dell'occlusione. È ovvio che tale sconvolgimento delle vedute sulla fisiologia del combaciamento ha trovato ampio riscontro nel campo della patologia.

La prima chiara descrizione delle reciproche relazioni tra i d. si deve a John Hunter (1771). Egli osservò che quando le arcate dentali si trovano nello stato naturale di contatto: 1) i d. del mascellare superiore sopravanzano sia anteriormente che lateralmente i d. inferiori; 2) i due primi incisivi superiori coprono i due primi e metà dei secondi incisivi del mascellare inferiore e così è per gli altri denti dell'arcata superiore, che combaciano con il d. inferiore omonimo più il d. inferiore immediatamente successivo. Tale combaciamento dei d. durante la masticazione e la deglutizione determina, con la normale attività fisiologica, delle modificazioni a livello delle superfici occlusali dei d. che si ripercuotono sulle strutture del parodonto. Il logoramento delle superfici occlusali viene infatti supplito (ai fini di mantenere la dimensione verticale) dall'apposizione di nuovo cemento cellulare attorno all'apice e di nuovo osso sul fondo dell'alveolo, mentre per compensare la continua abrasione delle aree di contatto avviene uno spostamento mesiale dei d. il cui fattore causale è da ricercarsi probabilmente in una com-

Digitized by Google

Fig. 9. Combaciamento dei d. permanenti. *A sinistra*: combaciamento normale. *Al centro e a destra*: esempi di malocclusioni. (*Originale Capozzi*).

Fig. 10. D. di maiale a completo sviluppo infisso nell'alveolo. Sezione sagittale; ematossilina-eosina; 24 ×. 1) Gengiva. 2) Smalto. 3) Dentina. 4) Cavità del d. con polpa dentaria. 5) Cemento. 6) Foro apicale e nervo del d. 7) Colletto. 8) Periodonzio. 9) Tessuto osseo dell'alveolo. (*Da P. Motta*).

ponente mesiale delle forze applicate sui piani inclinati dei d. stessi. Il risultato, perciò, della continua eruzione e dello spostamento mesiale dei d. è uno *scivolamento mesioclusale dei d.* per tutta la vita.

Nel 1887 Angle approfondì gli studi sull'occlusione dentaria, stabilendo i normali rapporti del combaciamento mesiodistale del I molare superiore col I molare inferiore, che gli permisero di enunciare una classificazione delle relazioni dentarie.

Fino a pochi anni fa, ogni qualvolta un'analisi dei d. naturali dimostrava di non essere conforme ai canoni ora descritti, si riteneva opportuno intervenire terapeuticamente; a una siffatta statica interpretazione del combaciamento si va oggi sostituendo una visione più individuale, più clinica, nel senso che giudicheremo normale quel combaciamento che permette una buona funzione in assenza di segni rilevabili di sofferenza tessutale.

Un aspetto di particolare interesse è quello riguardante i contatti occlusali durante la funzione masticatoria. Attualmente si ritiene che un contatto reale e che si ripeta con costanza nel tempo avviene soltanto durante la deglutizione (occlusione positiva di Jankelson), mentre durante la masticazione i contatti occlusali sono scarsi o nulli. Il contatto occlusale durante la deglutizione ha la funzione di stabilizzare la mandibola nell'espletamento di questa funzione: l'arcata mascellare inferiore si adatta a guisa di cuneo all'interno dell'arcata mascellare superiore, mentre quest'ultima con le sue cuspidi palatine va ad inserirsi nelle corrispondenti fosse dei d. inferiori. Si realizza così nell'atto della deglutizione la massima intercuspidazione.

Secondo Posselt (1952), la massima intercuspidazione nell'88% dei casi studiati non corrisponde alla posizione di relazione centrica (R. C.), ma è spostata in avanti rispetto a questa di 1,5 mm (occlusione abituale). La R. C., o posizione legamentosa, esprime una relazione intermascellare, e si dice che « la mandibola è in R. C. quando le teste dei condili sono nella loro posizione più retrusa nella fossa, da cui sono ancora possibili movimenti liberi di lateralità ». Numerosi AA. (Kurt, Jankelson, Shanahan) affermano al contrario che la posizione di massima intercuspidazione (occlusione centrica), si realizza in R. C. Ogni qualvolta durante la funzione masticatoria e quindi durante il combaciamento dei d. si sviluppano delle forze

Digitized by Google

che superano la capacità di adattamento dei tessuti paradentali di sostegno, questi presenteranno delle modificazioni patologiche, il cui quadro clinico è stato definito con il termine *occlusione traumatica*.

V. MALOCCLUSIONE; ORTOGNATODONZIA.

Istologia dei denti

Lo *smalto*, tessuto di origine ectodermica, riveste tutta la corona del d. e il suo spessore, di 1-2 mm a livello dei bordi incisivi e delle cuspidi, diminuisce gradualmente avvicinandosi alla zona del colletto. Esso è il tessuto più mineralizzato dell'organismo. Chimicamente esso è composto per il 94-95,5% di materiale inorganico e per il 4,5-6% di materiale organico e di acqua la quale si presenta per 1/4 debolmente legata e associata alla componente organica, per 3/4 fortemente legata alla componente inorganica. La *fase inorganica* dello smalto è di natura cristallina e presenta la struttura caratteristica dell'idrossiapatite, distinguendosi dall'idrossiapatite naturale per un rapporto Ca/P normalmente più basso (10 : 6). I costituenti minerali principali dello smalto sono: Ca, P, CO_2, Na, Mg, Cl, K, ma numerosi altri elementi sono stati evidenziati dalle analisi chimiche come: F, Fe, Zn, Sr, Rb, Br, W, Cu, Mn, Al, Ag, Cr, V.

La *matrice organica*, probabilmente per un fenomeno di induzione, è responsabile della formazione dei cristalliti che concorrono alla formazione del prisma dello smalto. Essa è composta di fibrille evidenziabili al microscopio elettronico, riccamente ramificate e riscontrate all'interno dei prismi e nella sostanza interprismatica. Circa la loro natura si può dire che in esse non sono mai state trovate le tipiche bande periodiche del collagene, che si riscontrano invece nella dentina. Oltre alle fibrille, la componente organica risulta costituita anche da una sostanza amorfa ricca di mucoproteine. Solo 1/3 della matrice organica è rappresentato da una proteina insolubile negli acidi, apparentata con la cheratina e che, per la particolare struttura polipeptidica, può essere classificata come una β-cheratina. Particolari colorazioni istochimiche evidenziano la presenza di mucopolisaccaridi, in particolare solfati di condroitina A, B, C.

Istologicamente lo smalto è costituito da un insieme di prismi della lunghezza variabile da 0,1 a 1,5 mm, e del diametro di ca. 5 μ. Il loro decorso è perpendicolare alla superficie esterna dello smalto solo nel terzo esterno, mentre negli altri 2/3 è ondulato e flessuoso. La loro forma varia a seconda della zona di tessuto interessata: rotonda e ovale vicino alla dentina, frequentemente a semiluna o ad arcata con proiezioni estendentisi fra i prismi dello strato sottostante nelle altre zone (a buco di serratura). Discussa è l'esistenza di una guaina prismatica e di una sostanza interprismatica. La sezione longitudinale del d. mette in evidenza nello smalto un sistema di linee di differente spessore, parallele fra loro e tangenziali alla superficie dello smalto: esse sono note come le *strie di Retzius* o *strie incrementali*, che sembrano dovute a successive apposizioni di strati di matrice dello smalto durante la formazione della corona e rappresentano pause fisiologiche nei processi di formazione del tessuto. Una di queste linee, più ampia e accentuata delle altre, è denominata *linea neonatale* e segnerebbe nello smalto il limite fra il tessuto prodotto durante la vita intrauterina e quello formatosi dopo la nascita. All'atto dell'eruzione lo smalto è ricoperto da una sottile pellicola chiamata *membrana di Nasmyth*, costituita da due strati: il primo, *cuticola primaria*, è il prodotto finale degli ameloblasti; il secondo, chiamato *epitelio ridotto dello smalto*, si forma dal residuo epiteliale dell'organo dello smalto ed è di natura cheratinosa e di spessore variabile fino a 10 μ. La membrana di Nasmyth scompare poco dopo l'eruzione del dente.

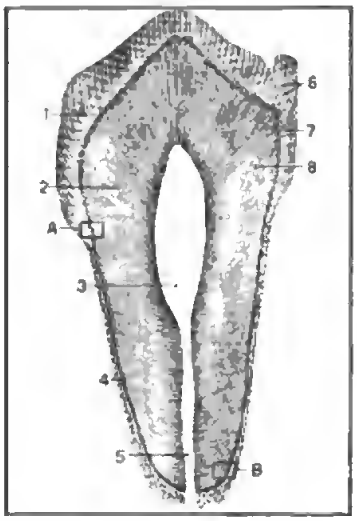


Fig. 11. Schema della costituzione di un d. 1) Smalto. 2) Dentina. 3) Cavità pulpare. 4) Cemento. 5) Canale radicolare. 6) Strie di Retzius. 7) Spazi interglobulari di Kzermac. 8) Condottini dentinali nella dentina. *A-B*) Zone riprodotte ingrandite nella fig. 12. (*Da De Fiore, modificata*).

La *dentina*, tessuto di origine mesenchimale la cui produzione non si esaurisce con la formazione e l'eruzione del d., ma continua per tutta la vita, costituisce sia la porzione coronale che quella radicolare del d. È ricoperta all'esterno rispettivamente dallo smalto e dal cemento e nella parte interna è a contatto con la cavità pulpare. Si distingue di norma una *dentina primaria*, che si edifica in maniera costante durante la formazione del d., da una *dentina secondaria* che si depone in strati successivi durante il corso della vita, sia come fenomeno di reazione a stimoli funzionali (dentina secondaria fisiologica), sia come manifestazione reattiva ad eventi patologici di varia origine e natura (dentina secondaria di reazione). Chimicamente è costituita dal 30% di elementi organici e acqua e dal 70% di materiale inorganico. La struttura della dentina è caratterizzata da una matrice mineralizzata percorsa da tubuli o canalicoli che dalla cavità pulpare decorrono fino alla giunzione amelo- e cemento-dentinale e da una matrice organica. I tubuli, durante il loro percorso, si ramificano e si uniscono a quelli adiacenti.

La *fase minerale* della dentina è rappresentata da cristalliti di idrossiapatite, le cui dimensioni sono ca. 200 volte minori di quelli dello smalto, e da numerosi altri elementi come F, K, Fe, Zn, Sr, Pb, Mn, Mg, e da tracce di Al, Ba, Cu, Cr, Si, Ag, V, Ti.

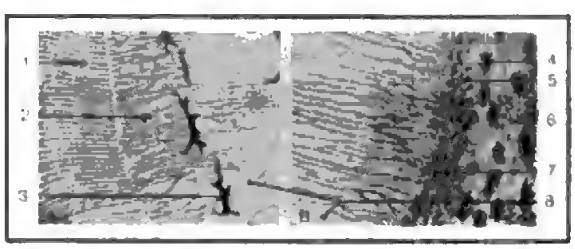


Fig. 12. Particolare della fig. 11. Sono riprodotte ingrandite le zone segnate con *A* e *B* nella fig. 11. 1) Prismi dello smalto. 2) Canalicoli della dentina. 3) Spazi interglobulari di Kzermac. 4) Osteoblasti o cementoblasti. 5) Zona granulosa. 6) Cemento. 7) Condottini della dentina e loro ramificazione. 8) Dentina. (*Da De Fiore, modificata*).

Digitized by Google

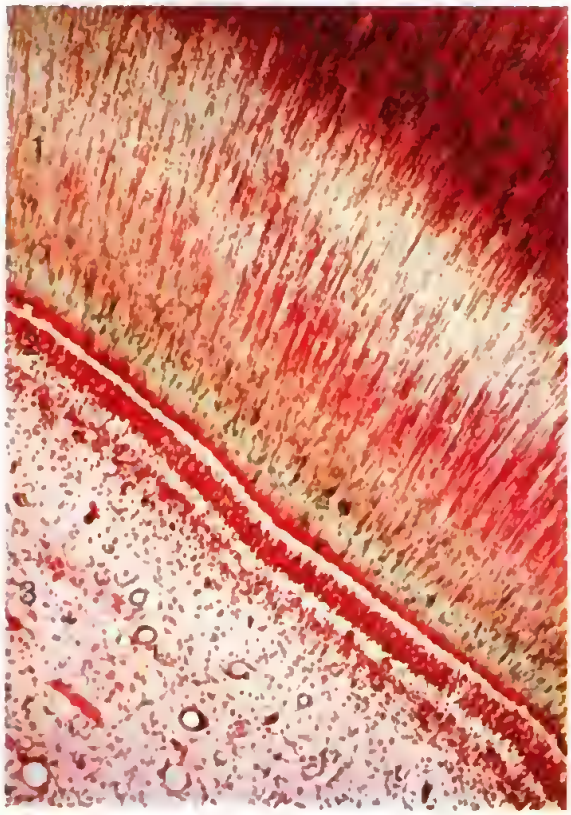


Fig. 13. D. umano. La dentina appare striata perché attraversata da numerosi canalicoli che decorrono parallelamente. Profondamente allo strato di dentina si osserva la fila degli odontoblasti che riveste la polpa dentale. 1) Dentina. 2) Odontoblasti. 3) Polpa dentale. 80 ×. (*Da Zacchéo, Cattaneo e Grossi*).

Per *matrice organica* s'intende l'insieme del materiale organico entro il quale si trovano i cristalliti inorganici e che probabilmente è responsabile della loro formazione. All'inizio essa è formata da molta acqua e da gel amorfi i cui maggiori costituenti organici sono mucopolisaccaridi ad alto peso molecolare. Successivamente si deposita materiale fibroso, costituito da fibre collagene, cui sono dovute le caratteristiche della dentina. Infatti tali fibre formano strutture strettamente addossate e hanno un contenuto più alto di idrossilina. Degli altri componenti organici, sicuramente identificati nella dentina, notevole importanza rivestono i lipidi che da un punto di vista funzionale sono da correlarsi al processo odontoblastico e alle fibre nervose con esso eventualmente associate. Studi recenti sull'*istologia della dentina* permettono di considerarla, allo stesso modo di ogni altro tessuto connettivale, costituita da una componente cellulare (l'odontoblasta e il suo processo) e da una componente extracellulare (la matrice mineralizzata), ma con la peculiarità di avere il corpo cellulare situato al di fuori della sua compagine. L'odontoblasta è una cellula allungata di 4-5 μ di diametro con un polo rivolto verso la cavità pulpare e l'altro verso la dentina. Da quest'ultimo polo ha inizio il processo odontoblastico (fibra di Tomes) che, allogato nei tubuli dentinali, è direttamente interessato alla rapida elaborazione e calcificazione della matrice peritubulare come sembra accertato dalle analisi sulla fosfatasi alcalina, che con metodi istochimici è stata dimostrata proprio a tale livello. Discussa e contrastata è l'esistenza di un'attività colinergica e di fibre nervose amieliniche concomitanti al processo odontoblastico. Per alcuni AA. la loro presenza spiegherebbe il fenomeno della sensibilità agli stimoli dolorifici dentinali, mentre per altri tali stimoli arriverebbero alle fibre nervose della polpa attraverso un meccanismo idrodinamico.

La dentina peritubulare circoscrive e delimita nettamente i tubuli; è relativamente povera di fibrille collagene e molto ricca di cristalliti di idrossiapatite. La dentina intertubulare riempie lo spazio compreso tra le aree peritubulari, è ricca di fibrille collagene disposte ad intreccio e contiene un minor numero di cristalliti di idrossiapatite. Nella fase di formazione della dentina, si costituiscono dei centri di mineralizzazione destinati a unirsi con altri adiacenti per l'omogeneizzazione strutturale del tessuto. Otticamente si manifestano con l'aspetto particolare di *zone globulari*. Se, per un troppo rapido processo di deposizione di sali minerali o per disturbi metabolici generali, la fusione dei globuli mineralizzati non avviene o avviene incompletamente, le zone globulari restano separate le une dalle altre mediante spazi non mineralizzati il cui tessuto è detto *dentina interglobulare* e la cui localizzazione preferenziale è al di sotto della zona amelodentinale.

Lo *strato granulare di Tomes*, presente in quasi tutti i d. generalmente nella zona di dentina radicolare adiacente al cemento, è considerato dalla maggioranza degli AA. come una manifestazione di irregolare formazione di dentina che si differenzia dallo strato interglobulare, non solo per l'aspetto, ma soprattutto per la sua sede.

Il *cemento* è un tessuto di origine mesenchimale, istologicamente simile all'osso compatto, che ricopre la dentina radicolare con uno spessore che aumenta gradualmente dai 20-50 μ della giunzione amelocementizia del colletto ai 150-200 μ della giunzione cementodentinale all'apice del d. Dei tre tessuti duri del d., esso è il meno calcificato, essendo composto chimicamente per il 45-50% di materiale inorganico e per il 50-55% di materiale organico e acqua. La fase minerale è anche qui rappresentata dal cristallite d'idrossiapatite. La matrice organica deriva dal connettivo lasso periradicolare le cui cellule si differenziano in strutture di forma cuboidale, i cementoblasti. Tali cellule formano il cemento in due fasi successive: nella prima si deposita un tessuto non calcificato, costituito da fibrille collagene e ricco di mucopolisaccaridi; nella seconda, con un processo simile a quello della dentina, intorno alle fibrille collagene si formano i primi nuclei di mineralizzazione e da esse i cristalliti di apatite. Questo primo strato di tessuto è detto anche *cemento primario*. Tutti gli strati successivamente formati sono denominati *cemento secondario*.

Durante la vita, per compensare l'abrasione fisiologica dello smalto, il d. compie movimenti funzionali di eruzione e di mesializzazione che sono resi possibili dalla continua apposizione di nuovi strati di cemento. Per questo motivo un sottile strato di tessuto cementoide non mineralizzato e in cui sono presenti i cementoblasti riveste sempre il cemento secondario. Istologicamente si possono distinguere due tipi di cemento: quello acellulare e quello cellulare. Il cemento primario è acellulare. Il cemento secondario acellulare è localizzato nei 2/3 coronali della radice. Il cemento secondario cellulare si trova nel terzo apicale e circonda il forame apicale estendendosi a volte anche nella parete interna per un breve tratto. Nella sua compagine si trovano i cementociti, cellule derivate dai cementoblasti che hanno perso la loro attività funzionale, poste in piccole cavità chiamate lacune. La struttura del

Digitized by Google

cemento secondario è simile a quella dell'osso compatto, ma, a differenza di questo, il suo rimodellamento non avviene per riassorbimento e successive deposizioni di tessuto. In condizioni normali esso si forma per apposizioni intermittenti, ma continue, di nuovi strati visibili microscopicamente. Le fibre connettivali che provengono dal legamento alveolodentale e che penetrano nella compagine del cemento sono note come *fibre di Sharpey*. Quando lo strato di cemento è relativamente sottile, queste fibre si evidenziano in tutto il loro spessore. Con l'apposizione di nuovi strati calcificati, in quelli più profondi le fibre scompaiono e rimangono visibili solo negli strati superficiali di più recente formazione. Questo sembrerebbe indicare che l'aumento dello spessore del cemento non è in relazione alla solidità d'impianto del d. nell'alveolo.

Per quanto si riferisce alla polpa del d. e al legamento alveolodentale v. rispettivamente: POLPA DENTALE; PARADENZIO.

Embriologia

1. *Origine e sviluppo dei denti decidui.* – Nel II mese della vita endouterina, nell'embrione umano di 8 mm, la bocca, derivata dallo *stomodeo*, è rappresentata da una fessura trasversale, i cui bordi, coperti dall'*ectoderma*, rappresentano le future labbra. L'ectoderma, immediatamente al di dietro di tali abbozzi di labbra, s'ispessisce e forma un cercine (*cercine gengivale*), che è saldato alla faccia interna del bordo labiale.

In corrispondenza di tale cercine, l'epitelio inizia ben presto una considerevole attività proliferativa; le cellule, moltiplicandosi, si approfondano nel mesenchima sottostante (per il labbro inferiore) e nel mesenchima sovrastante (se si considera il cercine superiore) e formano una lamina verticale: *lamina del solco labiale*.

Ben presto questa si sdoppia in 2 foglietti e forma, dietro a ciascun bordo labiale, un solco trasversale (*solco labiale*); la *lamina epiteliale anteriore* di tale sdoppiamento rivestirà la faccia interna del labbro, la *lamina posteriore* contribuirà alla formazione della mucosa che ricoprirà i processi alveolari (gengive).

Questa seconda lamina è importante per il fatto che da essa, in direzione orizzontale, le cellule epiteliali continuano a proliferare, sì da formare una lamina epiteliale secondaria, che si addentra nel mesenchima retrostante, orizzontalmente, a forma di ferro di cavallo. È questa la vera *lamina dentale* o *cresta dentale*, giacché partiranno da essa gli abbozzi dei futuri d.

Dalla faccia inferiore, infatti, di tale lamina orizzontale, si formano successivamente delle *gemme epiteliali*, in numero di 20, quanti saranno i d. di latte: 10 per la lamina superiore e 10 per quella inferiore.

Ciascuna gemma è formata da un ammasso di cellule epiteliali che si approfondano nel mesenchima sottostante a guisa di colonna. Tale colonna di cellule epiteliali, dopo essersi spinta alquanto in basso, quasi che incontrasse un ostacolo, si arresta, e le cellule epiteliali prendono una disposizione a clava, quindi a forma di fondo di bottiglia, infine a forma di campana e di cappello napoleonico (fig. 15).

La gemma epiteliale così trasformata costituisce, per successiva evoluzione dei suoi elementi, l'*organo dello smalto*. Il mesenchima sottostante a ciascuna gemma epiteliale sopra descritta non resta indifferente, ma, di fronte all'intenso lavorio istologico del tessuto epiteliale, anch'esso presenta un'attiva proliferazione dei suoi elementi cellulari in modo da formare un ammasso sferoidale: la *papilla dentale*, intorno alla quale si dispone a cappello la formazione epiteliale sopra indicata con il nome di organo dello smalto.

Per successive trasformazioni, la papilla dentale si trasformerà in organo formatore della dentina.

2. *Organo dello smalto.* – Esaminando più dettagliatamente questa formazione, vediamo che è composta: da uno strato più esterno di cellule epiteliali, appiattite, pavimentose: *strato epiteliale esterno*; da uno strato interno di cellule epiteliali cilindriche: *strato epiteliale interno*. Le cellule cilindriche di questo strato sono molto importanti, perchè sono deputate alla

Fig. 14. D. umano. Nel preparato a secco si apprezza il decorso dei canalicoli dentinali. 1) Dentina. 2) Smalto. 80 ×. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

formazione dello smalto e vengono designate col nome di *smaltoblasti* o *ameloblasti*.

Tra lo strato epiteliale esterno e quello interno si trova una massa centrale: la *polpa dell'organo dello smalto*, costituita da cellule poliedriche ramificate, i cui prolungamenti formano una vasta rete, nelle cui maglie si deposita una sostanza molto simile a tessuto mucoso, talché tutto il tessuto, pur essendo di sicura natura epiteliale, assume l'aspetto di tessuto congiuntivo mucoso di natura mesenchimale.

Immediatamente al disotto degli smaltoblasti vi è uno strato di cellule epiteliali di forma cubica, indicato da Perna con il nome di *strato basamentale*. L'insieme dell'organo dello smalto ha forma di cappello napoleonico con una superficie convessa esterna e una concava interna. Dai punti declivi dell'organo dello smalto, là dove l'epitelio pavimentoso esterno si continua con lo strato delle cellule ameloblastiche, si forma tutto intorno uno strato unico di cellule epiteliali che scende in basso e avvolge a guisa di guaina l'organo dell'avorio (*guaina di Hertwig*). Questa guaina, all'interno della quale l'organo dell'avorio va costruendo la radice del d., sembra che guidi tale formazione, nel senso che la dentina si produce solo dove le cellule odontoblastiche sono a contatto con le cellule epiteliali, e contribuisce a delinearne la forma.

L'epitelio interno dell'organo dello smalto è costituito da un unico strato di cellule cilindriche con nucleo spostato verso la base. Da esse deriva lo smalto per un processo di secrezione cellulare, oppure, secondo l'opinione di qualche A., per trasformazione calcarea dello stesso protoplasma cellulare (calcificazione esoplasmatica).

In tal modo, nella parte concava dell'organo dello smalto, si produce uno strato compatto calcificato, immediatamente a ridosso delle cellule più esterne della papilla dentale.

Digitized by Google

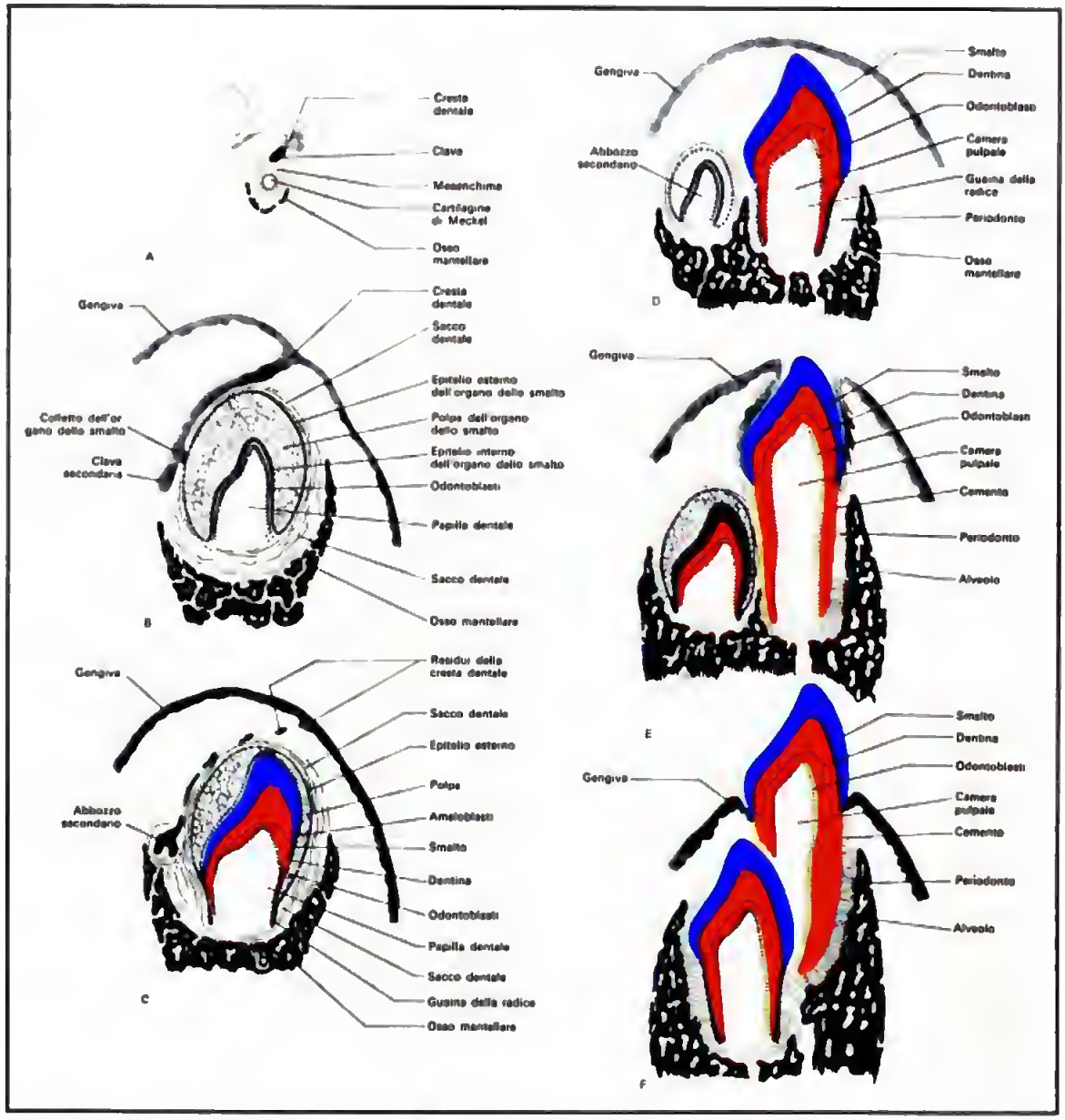


Fig. 15. Sequenza dei processi di morfogenesi e di differenziamento che hanno luogo durante lo sviluppo del d. Vengono anche indicati le modalità di evoluzione e i rapporti degli abbozzi dentali decidui e di quelli permanenti. *A*) Formazione della lamina o cresta dentale. *B*) Formazione dell'organo dello smalto. *C*) Formazione dell'abbozzo secondario, degli ameloblasti e degli odontoblasti dei d. decidui. *D-E*) Sviluppo dell'abbozzo secondario; inizio dell'atrofia della polpa dell'organo dello smalto dei d. permanenti (*E*), per i d. decidui iniziata in *C*. *F*) Formazione per i d. permanenti della dentina da parte degli odontoblasti e formazione dello smalto da parte degli ameloblasti. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

3. *Organo dell'avorio.* – Mentre dall'organo dello smalto si va formando la teca di smalto che ricopre la parte più alta della papilla dentale, anche in questa avvengono importanti modificazioni.

Le cellule più superficiali diventano cilindriche, simili a cellule epiteliali, e ricoprono dapprima la parte più alta della papilla, quindi tutta la papilla all'intorno, mentre le cellule interne conservano, in gran parte, la forma e lo stato di cellule mesenchimali indifferenziate.

Le cellule cilindriche altro non sono che le *cellule odontoblastiche*, fornite di un *prolungamento esterno* (*fibra di Tomes*), intorno al quale, con processo analogo a quello descritto per gli smaltoblasti, si deposita una sostanza calcificata (*dentina* o *avorio*), la quale va a collocarsi immediatamente al disotto dello strato smalteo prodotto dall'organo dello smalto.

4. *Sacco follicolare.* – Le cellule mesenchimali situate intorno ai due organi sopra descritti s'ispessiscono e formano come un sacco (sacco follicolare) che avvolge i due organi. Man mano che, con il formarsi della parte più alta della corona del d., tutto il follicolo si spinge in alto, la porzione più bassa

Digitized by Google

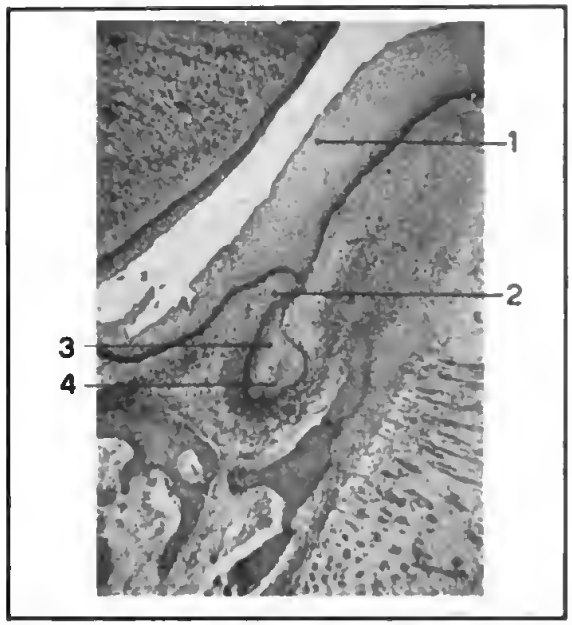


Fig. 16. Formazione della cresta dentale dall'epitelio boccale posto in corrispondenza della cresta labiale. 1) Epitelio boccale. 2) Invaginazione epiteliale che costituisce la cresta dentale. 3) Abbozzo dell'organo dello smalto. 4) Abbozzo della papilla dentale. (*Originale Benagiano*).

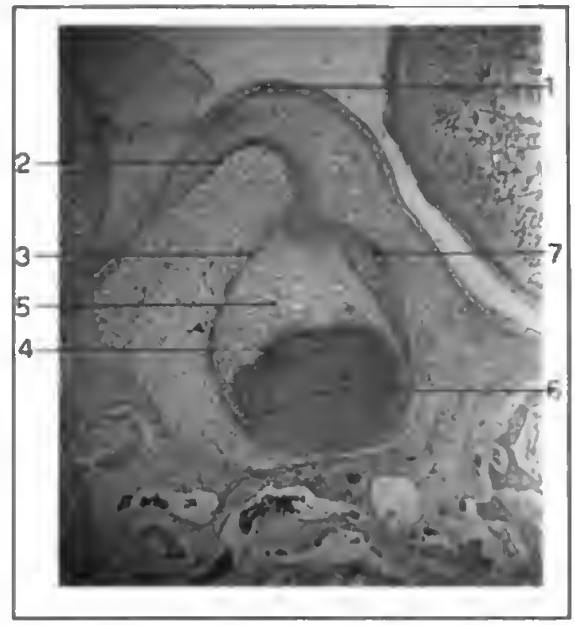


Fig. 18. Sviluppo del d. 1) Epitelio boccale. 2) Cresta dentale. 3) Epitelio esterno dell'organo dello smalto. 4) Epitelio interno dell'organo dello smalto. 5) Polpa dell'organo dello smalto. 6) Papilla del d. 7) Prolungamento della cresta dentale, che darà origine all'abbozzo del d. permanente. (*Originale Benagiano*).

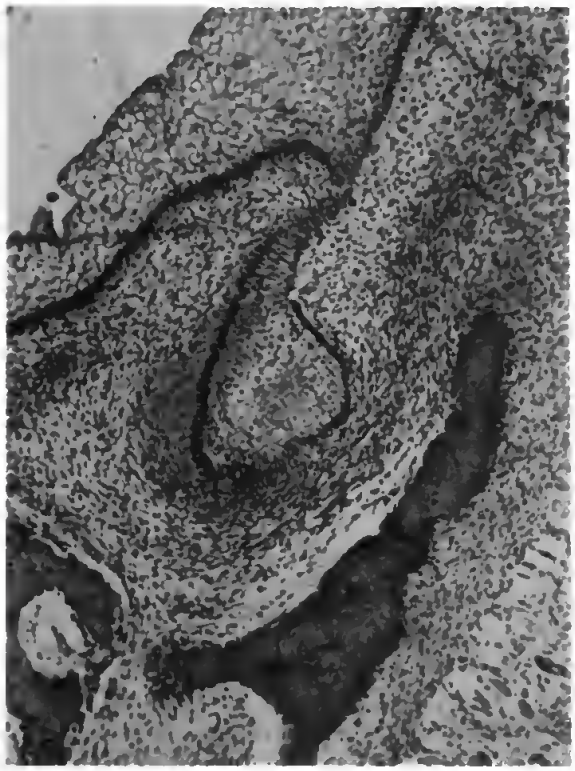


Fig. 17. Particolare della fig. 16. (*Originale Benagiano*).

del sacco follicolare, in quella parte che non è a contatto con l'organo dello smalto, assume una grande importanza perché dà origine al *cemenia* e al *legamento alveolodentale*.

Nella parte del sacco follicolare della zona bassa indicata si distinguono 3 strati: uno interno, uno intermedio e uno esterno. Dallo strato interno si partono dei bottoni cellulari che si dirigono verso il d. in formazione, incontrano e sconvolgono la guaina epiteliale di Hertwig e, a contatto della dentina già formata, si mutano in *cementoblasti* depositando verso il futuro apice radicolare strati sovrapposti di cemento.

Dallo strato intermedio del sacco follicolare, che conserva la natura fibrosa connettivale, si originano le fibre del legamento alveolodentale. Lo strato più esterno, invece, assume, secondo Perna, funzione osteogena, forma nuove lamelle ossee sulle facce interne delle pareti dei singoli alveoli dentali, e contribuisce allo sviluppo osseo dei mascellari.

5. *Fine dell'organo dello smalto.* - Appena terminata la sua funzione produttrice della sostanza adamantina, l'organo dello smalto si atrofizza e scompare quasi del tutto.

L'epitelio pavimentoso esterno, quando la polpa dell'organo dello smalto e gli amelohlasti sono scomparsi, resiste, si addossa alla corona di smalto già formata e la segue nella sua eruzione, costituendo la cuticola esterna dello smalto o membrana di Nasmyth. Pertanto la parte coronale del d. che è conformata dalla teca smaltea, venuto a mancare l'organo formatore dello smalto, conserverà per tutta la vita le dimensioni e la forma che presenta al momento della sua comparsa nella cavità orale, senza possibilità di ulteriori apprezzabili accrescimenti; è per questo che nei bambini i d. permanenti, appena erotti, sembrano sproporzionati, per volume, rispetto alle dimensioni del volto: ma, mentre la faccia avrà un ulteriore accrescimento, le corone dei d. resteranno inalterate.

L'organo dell'avorio, invece, man mano che le cellule odontoblastiche avranno formato tutto intorno la dentina, resterà racchiuso nel guscio duro fabbricatosi e costituirà la polpa del d., che conserva per tutta la vita la sua attività funzionale, la quale si manifesta con la lenta formazione di strati interni successivi di dentina, con riduzione sempre maggiore, nell'adulto e nel vecchio, della camera pulpare.

Digitized by Google

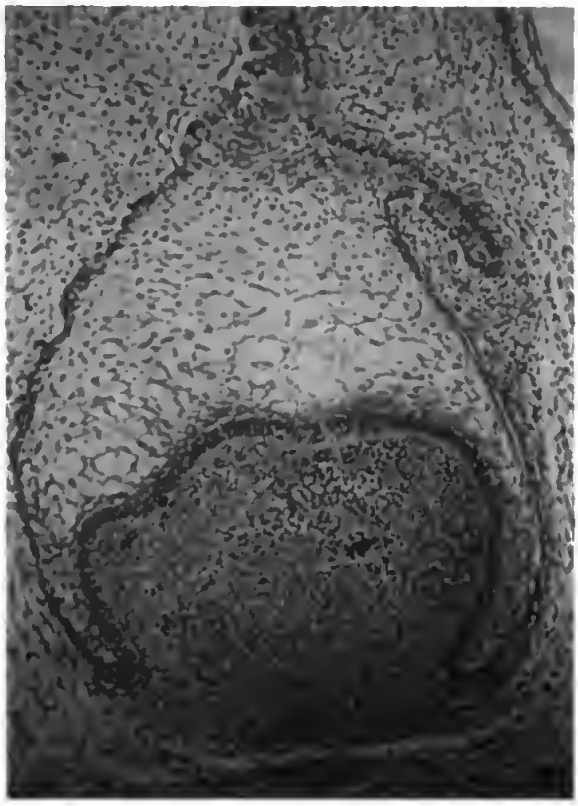


Fig. 19. Particolare della fig. 18. (*Originale Benagiano*).

Tale attività potrà assumere un ritmo maggiore, qualora stimoli irritativi, provenienti dall'esterno, provochino la formazione di dentina secondaria.

6. *Sviluppo dei denti permanenti.* – Si è esaminato come, sulla faccia inferiore della lamina dentale orizzontale, si formino 10 bottoni, o gemme epiteliali, da cui ha inizio la formazione dei d. decidui; l'attività di tale lamina non si esaurisce a questo punto; mentre è in atto la formazione degli abbozzi dentali, nella stessa lamina, posteriormente a ciascuna delle 10 gemme epiteliali descritte, si forma un altro bottone epiteliale, da cui, attraverso le varie fasi descritte per i d. decidui, e con la partecipazione dei medesimi elementi istologici, si sviluppano i follicoli dei d. permanenti difisari.

Vi sono AA. i quali pensano che le gemme epiteliali dei d. permanenti non si formino dalla lamina dentale, ma dai cordoni epiteliali che uniscono questa all'organo dello smalto di ciascun d. deciduo.

Fig. 20. Schema della struttura dell'abbozzo dentale al limite fra papilla e organo dello smalto, durante il differenziamento dello smalto e della dentina. 1) Polpa dell'organo dello smalto. 2) Ameloblasti. 3) Smalto. 4) Dentina. 5) Odontoblasti. 6) Polpa dentale. (*Da Zaccheo, Cattaneo e Grossi*).

La lamina dentale, nei suoi margini posteriori, si allunga per dare posto alla formazione dei bottoni epiteliali da cui avranno origine gli abbozzi dei molari permanenti monofisari.

I sacchi follicolari dei d. difisari si trovano, dunque, situati posteriormente ai sacchi follicolari dei d. decidui e, mentre gli organi di questi giungono rapidamente al termine del loro sviluppo ed eruzione, quelli dei permanenti crescono con somma lentezza.

I due follicoli si trovano contenuti, in un primo tempo, nel medesimo alveolo osseo; più tardi, per l'attività osteogenetica della parete esterna dei due sacchi follicolari, un sottile tramezzo osseo, quasi orizzontale, divide l'alveolo in 2 piani: in uno vi è l'abbozzo del d. deciduo, nell'altro quello del d. permanente.

Quando giunge l'epoca in cui i d. temporanei devono essere sostituiti, l'alveolo che contiene i d. permanenti si dilata e invade quello dei d. decidui; si scorge un ingrossamento accentuato delle lamine alveolari, specialmente nella parete esterna; i d. decidui tentennano, mentre la lamina ossea che separa i due piani dell'alveolo si assottiglia sempre più, si riassorbe e scompare.

Anche le radici dei d. decidui subiscono un medesimo processo di riassorbimento, fino a che la corona, priva di sostegno, finisce anch'essa per cadere spontaneamente.

7. *Residui epiteliali di Malassez.* – Durante le successive fasi di formazione e sviluppo dell'organo dello smalto, il cordone epiteliale, da cui esso ha preso origine, perde gradatamente la sua uniformità e compattezza, s'incurva, si assottiglia e, mentre l'organo dello smalto acquista forma e volume definitivi, il cordone epiteliale va frantumandosi in piccoli ammassi di elementi epiteliali, che restano dispersi nella parte alta del connettivo sottomucoso. Essi finiscono per disporsi poi nel corion gengivale, quando il d. ha raggiunto il suo sviluppo nella cavità orale.

Identica sorte subiscono gli elementi della lamina dentale.

Anche la guaina di Hertwig, dopo aver partecipato alla formazione della radice, sarà gradualmente investita e frammentata dai fasci fibrosi del sacco follicolare, e finirà per suddividersi in piccoli agglomerati di cellule epiteliali, le quali resteranno inglobate nelle maglie del legamento alveolodentale, lungo la radice del d.

Sono questi i residui epiteliali paradentari di Malassez, che conservano il loro carattere embrionale con tutte le capacità evolutive e proliferative proprie, per tutta la vita, e possono assumere notevole importanza in patologia.

Derivano dai residui epiteliali di Malassez le cellule epiteliali che si rinvengono nei granulomi apicali, tessuti reattivi di origine connettivale, che si formano patologicamente all'apice dei d. affetti da processi infiammatori cronici.

Anche le cisti radicolari possono formarsi in quanto esistono nel paradenzio cellule epiteliali capaci di moltiplicarsi e trasformarsi in epitelio secernente che tappezza la cavità interna delle cisti.

Eruzione e caduta dei denti decidui

Appena le corone sono calcificate e prima che s'inizi la formazione della radice, ad un'epoca variabile entro limiti poco estesi per ciascun d., e secondo un ordine cronologico ben determinato, i d. incominciano a erompere nella cavità buccale.

Il meccanismo di fuoruscita è stato variamente interpretato. Si è pensato che l'ulteriore formazione degli strati successivi della radice dal colletto verso l'apice costituisca una vera *vis a tergo* che sospinge la corona del d. verso la cavità buccale man mano che la radice si allunga.

Il d., con la sua corona, comprime il sacco follicolare e provoca un'atrofia da compressione in tutti i tessuti che lo separano dalla cavità buccale: mucosa, sottomucosa, lamina del margine alveolare.

Epoca di eruzione dei denti decidui. – I d. erompono secondo un ordine determinato: i primi d. di latte che incominciano a comparire nella bocca del bambino sono gli incisivi centrali inferiori a 6 od 8 mesi; seguono gli

Digitized by Google

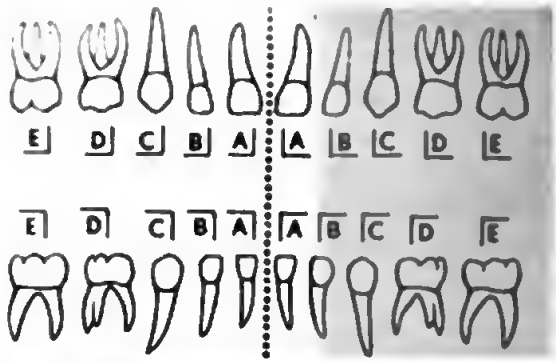


Fig. 21. Rappresentazione schematica dei d. decidui.

incisivi centrali superiori a 8-10 mesi; gli incisivi laterali superiori a 10-12 mesi; gli incisivi laterali inferiori a 12-14 mesi; i primi molari verso i 16 mesi, i canini verso i 18 mesi e i secondi molari a 2 anni ca. (gli inferiori per solito precedono i superiori). Tra il 6° e il 30° mese, normalmente, l'eruzione della dentatura decidua é completa.

Per solito, a cominciare dall'8° mese, allo scadere di ogni bimestre, erompe una coppia di d.

L'epoca approssimativa di eruzione da noi indicata per ciascun d. può subire ritardi o anticipi, senza che questo fatto assuma comunque un'importanza patologica.

Tuttavia, allorché l'eruzione é molto ritardata, bisogna pensare che turbe generali di crescenza provochino un rallentamento dell'evoluzione dentale; tali turbe possono

Fig. 22. Dentatura da latte e posizione dei d. permanenti in un bambino di ca. 6 anni. Veduta anteriore obliqua. Sia nel mascellare superiore che nella mandibola si osservano, messe allo scoperto, le radici dei d. decidui e, insieme, gli abbozzi dei d. permanenti. I-V) D. decidui. 1-7) Abbozzi dei d. permanenti. *(Da Pernkopf).*

essere date da squilibrio di calcio o fosforo, o da carenze vitaminiche, oppure, nei casi di ritardi molto pronunziati, da turbe endocrine (ipotiroidismo, ipopituitarismo, ipotimismo), da rachitismo, da alterazione del sistema nervoso (morbo di Little, deficienze psichiche), etc.

È stato osservato che i bambini nati in primavera hanno una dentizione più precoce di quelli nati all'inizio dell'inverno: forse per la possibilità che, nei mesi caldi, i piccoli hanno di essere esposti alla luce e all'aria aperta.

Come per l'eruzione, anche per la caduta dei d. vi è lo stesso ordine cronologico: ad epoca più o meno fissa le radici subiscono un'atrofia progressiva, finché la corona, priva di sostegno, cade.

La genesi di tale atrofia non é molto chiara. Si è pensato che il riassorbimento radicolare dei d. decidui (rizolisi) sia provocato dalla pressione esercitata dal d. difisario sottostante.

Wedl ha sostenuto che l'assorbimento radicolare sia dovuto all'attività di un tessuto di granulazione, che si forma nel paradenzio del d. deciduo per lo stimolo esercitato dal d. permanente che tende ad erompere. In tale tessuto di granulazione prevarrebbe l'attività di osteoclasti che distruggerebbero la radice. Il tessuto di granulazione, che avrebbe, quindi, funzione di vero e proprio *organo assorbente*, deriverebbe, secondo Balme, dal midollo delle ossa alveolari.

L'epoca della caduta dei d. decidui corrisponde generalmente a quella di fuoruscita dei d. permanenti.

Se si esamina radiograficamente una mascella di bambino di 6 anni, si resta sorpresi dell'enorme quantità di d. che essa contiene; infatti, quando sta per iniziarsi la caduta dei decidui, già sono formate, in uno stadio più o meno avanzato, le corone di tutti i d. permanenti, ad eccezione degli ultimi molari che da poco hanno incominciato a svilupparsi.

Da questo si comprende quanto i d. debbano contribuire allo sviluppo osseo dei mascellari e quale disturbo possano arrecare al loro armonico sviluppo, e quindi alla normale distribuzione dei d. nell'arcata, precoci estrazioni dei d. di latte, operate molte volte sconsideratamente.

Molte malocclusioni o anomalie di combaciamento sono generate dalla precoce caduta dei d. decidui, o da una loro anormale caduta ritardata.

Eruzione dei denti permanenti

La caduta dei d. decidui e la fuoruscita dei d. difisari si inizia a 6 anni e termina verso gli 11, con la comparsa di un gruppo di d. a scadenza annuale.

I d. monofisari invece, I, II e III molare, erompono a distanza di 6 anni uno dall'altro: il I molare a 6 anni; il II molare a 12 anni; il III molare a 18 anni.

Primi molari	6	anni
Incisivi centrali inferiori	6-7	»
Incisivi centrali superiori	7-8	»
Incisivi laterali	8-9	»
Primi premolari	9-10	»
Canini	10-11	»
Secondi premolari	11-12	»
Secondi molari	12	»
Terzi molari	18-21	»

L'ordine é simile a quello seguito dalla 1ª dentizione; anche qui fa eccezione il canino, che fuoriesce dopo il I premolare, anziché dopo l'incisivo laterale.

La ritardata eruzione del canino, nella 1ª e 2ª dentizione, é dovuta alla profondità maggiore in cui si trova, all'epoca della formazione, il suo abbozzo, e al maggior tempo che esso impiega per raggiungere la cavità orale.

Digitized by Google

In quanto al meccanismo di eruzione, si potrebbe ripetere quanto è stato detto per i d. decidui: qui ha maggiore importanza la forza esercitata dallo sviluppo dei mascellari; nel mascellare superiore l'ingrandirsi dell'antro di Higmoro sospinge in basso i d. situati al disotto di esso; nella mandibola l'intensa attività osteogenetica, che si svolge specialmente nel bordo inferiore, sospinge verso l'alto gli abbozzi dentali.

Disturbi della 1ª dentizione

L'eruzione dei d., in condizioni normali, non è accompagnata da alcuna manifestazione patologica; molte volte, invece, in concomitanza con la dentizione, si hanno disturbi locali e generali.

Si credette per molto tempo che la dentizione fosse la causa principale di molte malattie dell'infanzia. Si parlava di stomatite quasi fisiologica con abbondante salivazione, di febbre da d., di convulsioni, paralisi, diarrea, vomiti, eczema, etc., e tutto si addebitava unicamente all'eruzione dentale.

Con l'estendersi degli studi si é giunti alla conclusione che i fenomeni che compaiono parallelamente alla fuoruscita dei d. decidui sono in genere semplici coincidenze.

La maggior parte dei pediatri oggi ammette che l'eruzione possa portare molestia alle gengive e provocare uno stato di irritazione nella cavità orale e che tutto ciò possa provocare, per infezione delle gengive nei punti di recente eruzione dei d., una stomatite diffusa.

Se molte manifestazioni patologiche hanno trovato e possono trovare una spiegazione, non si deve però negare che la dentizione possa essere accompagnata da vari disturbi, a seconda della costituzione del soggetto, e che, oltre alle complicazioni locali, possano esservi ripercussioni a distanza di natura essenzialmente riflessa.

1. *Complicazioni locali.* – Allorché la punta cuspidale ha perforato la gengiva può aversi accidentalmente una penetrazione di germi nella cavità, normalmente virtuale, che separa il d. dai tessuti che ancora in parte ne ricoprono la corona, e di conseguenza una pericoronite.

Questa può essere semplicemente congestiva: la gengiva é tumida, dà prurito; il bambino è irrequieto e rifiuta il seno. Altre volte diviene, per l'intervento di germi piogeni, purulenta; si ha febbre, insonnia, il bambino non si lascia toccare la bocca, che è dolente. Dopo 3-4 giorni, con l'evolversi dell'eruzione del d., i fenomeni scompaiono.

2. *Complicazioni generali.* – L'evoluzione e il lavoro istogenetico dentale sono fenomeni che possono provocare disturbi riflessi atti a spiegare le manifestazioni generali della disodontiasi infantile.

Benagiano ha descritto un riflesso sensitivo che trova il suo punto di partenza nelle gengive (terminazioni del trigemino) e si esplica con un'eccitazione vagosimpatica sugli organi viscerali.

In bambini, pertanto, con sistema neurovegetativo ipereccitabile, lo stimolo che proviene dal lavoro istogenetico dentale e dalla necessaria pressione sui tessuti gengivali dei d. che si vanno aprendo la strada per fuoruscire può determinare un riflesso gengivoviscerale esagerato. Per la durata e intensità dello stimolo e per la particolare iperestesia delle sezioni simpatica o parasimpatica, si può avere, quindi, una scarica attraverso l'una o l'altra delle due sezioni, più comunemente per la seconda, che si manifesta con aumentata peristalsi intestinale, aumentata secrezione delle ghiandole gastroenteriche, vomiti, etc. (ipereccitabilità vagale), producendo il quadro clinico, complesso e vario come complessa e varia è l'influenza del vago sugli organi della nostra economia, che va sotto il nome di *disturbi della 1ª dentizione.*

Si spiegano allora le febbri, le diarree, i vomiti dei bambini che non possono in alcun modo mettersi in rapporto con alterazioni gastrointestinali, né con errori dietetici (feci normali per qualità e quantità, regolare orario dei pasti, etc.) e che compaiono improvvisi e fugaci.

La dentizione, quindi, fatto fisiologico, non provoca fenomeni generali se non quando si compie in terreno particolarmente predisposto oppure costituzionalmente minorato.

Semelotica odontoiatrica

1. *Esame della cavità buccale e dei denti.* – L'osservazione deve anzitutto essere rivolta ai movimenti della mandibola per escludere limitazioni dovute ad affezioni dell'articolazione temporomandibolare, a contrattura dei muscoli masticatori o a lesioni ossee.

Si esamineranno quindi tutte le mucose del cavo orale nelle varie regioni e la lingua; con particolare riguardo saranno valutate le condizioni delle gengive e delle papille (colore, consistenza, presenza di depositi di tartaro, eventuali eruzioni, ulcerazioni, gonfiori). Con la palpazione si esaminerà la consistenza dei tessuti, delle parti tumefatte e specialmente la base di eventuali ulcerazioni esistenti; si controllerà se infine vi sia fuoruscita di pus dai bordi gengivali.

2. *Esame dei denti.* – Per poter eseguire correttamente l'esame dell'apparato dentario occorre servirsi di uno specchietto, di uno specillo e di una pinzetta. Lo specchietto serve, oltre che a divaricare le guance per l'esame del vestibolo, anche per illuminare o riflettere le superfici non accessibili all'osservazione oculare diretta. La pinza serve per asciugare con opportuni batuffoli di cotone i d. da esaminare; ove si renda necessario occorrerà, con adatti strumenti, rimuovere eventuali concrezioni di tartaro che si trovino sui d. Facendo scorrere la punta sottile dello specillo sulle varie superfici dei d., si possono scoprire eventuali soluzioni di continuità, che, nelle carie iniziali, si rivelano come minime scabrosità.

L'esame del d. dovrà farsi sistematicamente, incominciando dall'ultimo molare di un lato e passando per ogni singolo d. sino all'ultimo molare del lato opposto. Occorrerà esaminare il numero dei d., la loro sede, forma, volume, colore, la loro integrità, la presenza di eventuali macchie, solchi, fossette, la loro fissità, le reazioni alla percussione. Molte volte una carie iniziale, situata nella concavità della faccia distale di un molare, può sfuggire anche all'esame più accurato eseguito con questi mezzi semplici e richiedere l'ausilio di mezzi complementari come quello radiografico.

Se vi è un'irregolarità delle arcate dentali e un'anomalia di posizione dei singoli d. occorrerà servirsi di un compasso e di altri strumenti (diagrammi diagnostici, simmetroscopio, etc.) per determinare l'entità delle deviazioni dal normale.

Nei casi in cui vi siano d. cariati e si voglia determinare il grado della carie è bene saggiare la sensibilità dei singoli d. con getti di acqua calda a varie temperature, e fredda, per saggiare le reazioni pulpari. In alcuni casi per saggiare la scomparsa o meno della vitalità della polpa, è necessario ricorrere all'osservazione delle reazioni alla corrente faradica per mezzo di adatti apparecchi. Anche la transilluminazione per mezzo di una piccola lampadina elettrica può darci indicazioni sulla vitalità della polpa dentale. L'*esame radiologico* permette di controllare l'integrità dei tessuti duri del d. facendo scoprire eventuali carie nascoste; di rilevare la morfologia e la posizione delle radici, l'ampiezza della camera pulpare e l'eventuale presenza di nodi calcarei della polpa o di granuloma interno dei d.

Tale esame, nei riguardi del paradenzio, permette di controllare: l'ampiezza dello spazio peridentale; la presenza di ipercementosi o di riassorbimento apicale; la presenza di rarefazione periradicolare o periapicale dell'osso alveolare; i rapporti tra radici di d. contigui, tra radici e seno mascellare, o tra radici ed eventuali formazioni patologiche dei mascellari. Permette ancora di scoprire: eventuali d. inclusi della serie normale o supernumerari, cisti, tumori, corpi estranei delle ossa mascellari, o dei tessuti molli circostanti. L'indagine radiografica è utile anche per controllare la terapia dei canalicoli radicolari dei d. e i risultati di essa.

Digitized by Google

Dal punto di vista della ortodonzia l'indagine radiografica è utile per esaminare i rapporti tra profilo scheletrico e tessuti molli della faccia (teleradiografia); molto utile, infine, si appalesa l'indagine radiografica nei casi di frattura delle ossa mascellari, in tutte le malattie sistemiche di natura distrofica, displasica delle ossa mascellari e in tutte le alterazioni infiammatorie delle ossa (osteomielite). Per eseguire un accertamento radiografico ci si serve del metodo endorale, allorché la pellicola da impressionare viene posta nell'interno della bocca, e del metodo extraorale quando la pellicola viene poggiata su varie zone della faccia a seconda della proiezione che si vuol dare ai raggi röntgen per l'esame dei vari settori del massiccio scheletrico facciale.

Per l'esame dei d. dell'arcata inferiore col primo metodo è sufficiente poggiare la pellicola, che misura 3 × 4 cm, sulla superficie linguale del processo alveolare in corrispondenza dei d. da esaminare, parallelamente a questi perché il tubo dei raggi portato sulla zona voluta, all'esterno della bocca, permetta l'invio sulla pellicola di un fascio di raggi catodici capace di dare un'immagine con deformazioni insignificanti.

Lo stesso non si verifica per il rilievo di un'immagine radiografica dei d. dell'arcata superiore, ove la curva palatina non permette di poggiare parallelamente al maggior asse del d. la pellicola, che deve piegarsi a seguire la volta del palato.

In questi casi la proiezione dei raggi deve essere fatta in modo che questi cadano perpendicolarmente sulla bisettrice dell'angolo formato dalla pellicola e dal d. Ogni modificazione di questa proiezione porta ad una deformazione notevole dell'immagine del d. sulla pellicola che si traduce in un suo allungamento o raccorciamento.

Altro metodo di proiezione nelle radiografie endorali è quello cosiddetto occlusale obliquo, secondo il quale la pellicola viene stretta fra i d. sul piano di occlusione, e l'incidenza dei raggi è di 45° sul piano orizzontale dall'alto in basso e dall'avanti all'indietro sulla linea mediana della faccia, se si vuole rilevare l'arcata superiore intera sino all'altezza dei primi molari, e su una linea paramediana, se si desidera avere un'immagine più completa di una sola emiarcata del mascellare superiore.

Ricordiamo, infine, un terzo metodo di radiografia endorale: l'occlusale verticale, in cui la pellicola si pone sulla superficie di combaciamento e il tubo si pone al disotto del bordo inferiore della mandibola, in modo che la proiezione dei raggi segua il maggior asse del d. I metodi di radiografia extraorale sono quelli descritti nelle varie proiezioni dell'esame del massiccio craniofacciale.

Denti inclusi

A volte il d. si ferma lungo il tragitto che deve percorrere per raggiungere la cavità buccale e rimane chiuso nella compagine ossea; altre volte la sua eruzione si accompagna a disturbi locali e generali di varia entità e gravità: si parla, in questo caso, di dentizione difficoltosa, o disodontiasi (v.).

Un d. si dice *ritenuto* o *incluso* allorché, superato il normale periodo di eruzione, non compare nella cavità orale ma resta racchiuso nella compagine ossea del mascellare (*ritenzione completa*), o quando, pur avendo superato il margine alveolare, si trova rivestito solamente dai tessuti molli (*ritenzione osteomucosa*). Quando il d. è fuoruscito solo per una parte della corona, mentre il resto è incuneato nell'osso, si parla di *ritenzione parziale*.

1. *Etiologia.* – Le cause di ritenzione possono essere di natura meccanica (persistenza del d. deciduo, mancanza di spazio sul bordo alveolare, presenza di tumore che impedisce la fuoruscita), o di natura displasica per abnorme, troppo profonda situazione del germe dentario, o per anomalia di sviluppo o di direzione del maggiore asse del d., che può trovarsi in posizione trasversa.

I d. che più facilmente si riscontrano inclusi sono, in ordine di frequenza, i terzi molari inferiori, i canini superiori, i terzi molari superiori.

2. *Sintomatologia.* – Il più delle volte il d. ritenuto non dà alcun disturbo e la sua scoperta è casuale; altre volte, invece, può dare origine a disturbi di natura nervosa (nevralgie di natura riflessa).

Fig. 23. Molare superiore dislocato nel seno mascellare. (*Osservazione Benagiano*).

Il d. incluso può provocare lo spostamento di un d. vicino (frequentemente l'incisivo superiore laterale è spostato da un canino ritenuto che preme sulla sua radice); eccezionalmente può anche provocare una rizolisi del d. vicino (riassorbimento della radice). Per infezione trasmessa in profondità attraverso il canale radicolare di un d. contiguo, si può avere un'infezione del sacco follicolare pericoronale del d. incluso, con la produzione di un'infiammazione acuta, o a decorso cronico, spesso fistolizzata. Dai residui epiteliali contenuti nel sacco follicolare pericoronale può originarsi una ciste.

Displasie e distrofie dei denti

Le displasie sono disturbi di formazione e di proliferazione, sia in eccesso che in difetto, degli elementi che costituiscono qualsiasi organo o tessuto, mentre le distrofie nascono da un'alterazione di nutrizione dei medesimi.

1. *Anomalie di numero.* – Oltre ai d. della serie normale, frequentemente si riscontrano d. in soprannumero, la cui forma può corrispondere a quella di un d. della serie normale o avere una morfologia del tutto irregolare. Non è facile stabilire la genesi di questi d. Secondo Bolk ogni d. risulta dall'unione di due odontomeri, provenienti da due serie di cellule matrici: una labiale ed una linguale. Per variazione schizogenetica i due odontomeri rimarrebbero isolati e darebbero luogo alla formazione di d. in soprannumero. Alla concezione precedente si oppone la teoria della concrescenza, secondo cui i d. sarebbero derivati dalla fusione di primitivi elementi semplici (d. co-

Digitized by Google

Fig. 24. Canino incluso allogato orizzontalmente al disopra del margine inferiore della mandibola con orientamento distale della corona. (*Osservazione Benagiano*).

noidi); la mancata coalescenza di questi elementi darebbe origine al d. in soprannumero. Al contrario di quanto sopra è stato considerato, può accadere che si verifichi la mancanza (agenesia) di uno o più d. della serie normale. Si parla di *oligodontia* quando, in un'arcata, sono assenti vari d. (i canini non mancano mai) e di *anadontia* quando si ha assenza totale dei d. di un'arcata. L'anodontia può accompagnarsi ad altre *displasie ectodermiche*, quali anidrosi ed ipotricosi (sindrome di Christ-Siemens).

2. *Anomalie di forma*. – Possono interessare tutto il d. oppure soltanto la parte coronale o radicolare.

L'anomalia totale, quando non risulti da geminazione, rappresenta una manifestazione teratologica e quindi di difficile spiegazione; talvolta essa è simmetrica.

La corona può essere conoide, ritorta sul proprio asse, può presentare un numero maggiore di cuspidi o può presentarne in d. che, come gli incisivi, normalmente non ne hanno. Il I molare superiore presenta, con relativa frequenza, nella parete palatina, un *tubercola* soprannumerario segnalato da Carabelli, sul cui significato sorsero in passato tante discussioni; esso, secondo il nostro giudizio, non ha significato patologico, e tanto meno è indice di eredolue.

Le anomalie radicolari sono importanti perché possono rendere difficoltosa l'estrazione dei d.

Le radici incurvate, clavate, gibbose o molto divergenti tra loro, oppure incurvate a racchiudere una porzione di osso di notevole spessore, costituiscono frequente e a volte insormontabile ostacolo alla loro avulsione con gli strumenti comuni da estrazione. Le radici, infine, possono variare nel numero in *difetto* o in *eccesso*.

L'anomalia di forma è dovuta, in alcuni casi, alla fusione di due d. contigui, che possono appartenere alla serie normale; possono essere soprannumerari, oppure uno normale e l'altro in soprannumero. Il saldamento può essere completo o interessare solo le radici; ciò va messo in rapporto con l'epoca in cui la fusione si è determinata: la fusione limitata alle radici si verifica allorché due d. si siano formati separatamente e, più tardi, per un esagerato sviluppo di cemento, le radici si siano fuse.

Se, invece, i due germi dentali erano già uniti prima della calcificazione, allora i due d. sono completamente fusi insieme.

3. *Anomalie di volume*. – Si possono riscontrare *d. nani* e *d. giganti*; per solito ad una corona dentale piccola corrisponde una radice molto voluminosa, e viceversa, il che spesso trae in inganno l'operatore che estrae un d. con corona di piccolo volume.

4. *Ipoplasia dei denti*. – I disturbi del trofismo verificatisi nei d. al momento della loro calcificazione e provocati da malattie generali (sifilide, rachitismo, malattie infettive, etc.) o da cause locali (traumatismi) lasciano, come conseguenza, nel d. segni indelebili, macro- o microscopici, a seconda della loro durata o entità, a localizzazione diversa a seconda dell'epoca in cui sono intervenute.

Se un difetto di struttura è presente, ad es., sulla superficie masticatoria del I molare, conoscendo che tale zona si calcifica verso la fine della vita endouterina, sarà facile indovinare che il bambino deve avere sofferto per una malattia demineralizzante alla fine della vita fetale o all'inizio della vita extrauterina.

a) *Ipoplasie dello smalto*. – Sono l'espressione di una difettosa calcificazione del d. Si presentano, nei casi più semplici, come ondulazioni dello smalto, come *macchie* opache rotondeggianti, localizzate irregolarmente sulla superficie del d.; nelle forme, invece, più pronunciate assumono l'aspetto di *fossette* disposte orizzontalmente su una o più linee, o di *solchi* che decorrono anch'essi orizzontalmante in una o più file parallele. Sia le fossette che i solchi presentano una colorazione grigio-giallastra o bruna.

Se l'ipoplasia si è stabilita nel bordo libero di un d. incisivo, questo perde la forma lineare e diventa incurvato a semiluna, dentellato; se l'ipoplasia ha interessato la superficie masticatoria dei premolari e dei molari, questa si presenta irregolare, mammellonata, a cavolfiore, etc. In qualche caso si nota assenza completa di smalto per un vasto tratto della zona coronale e il d. appare di colore giallo-scuro e deforme. Le ipoplasie, che meglio sarebbe denominare atrofie, sono l'espressione, ripetiamo, di una difettosa calcificazione del d., e poiché questa si svolge nel medesimo tempo e nelle stesse condizioni in d. omologhi dello stesso soggetto, è comprensibile che non si riscontrino in un solo d., ma sempre in d. omologhi della stessa arcata.

b) *Denti di Hutchinson*. – Sono così chiamati gli incisivi centrali superiori che presentano il margine irregolare incurvato a semiluna, con i bordi smussati sicché, non solo la struttura, ma anche la morfologia del d. resta alterata. A questa alterazione venne attribuito da alcuni AA. valore patognomonico di eredolue.

Però le lesioni sopra descritte rientrano nel campo più generale delle ipoplasie, le quali sono provocate da tutte quelle malattie di origine tossinfettiva, da disvitaminosi o da disendocrinie, capaci di provocare una carenza di sali minerali al momento in cui il d. si calcificava. L'eredolue può essere invocata come una causa di ipoplasia, ma, evidentemente, non è la sola; tutte le malattie acute o croniche che abbiano colpito la madre durante la gestazione o il bambino nei primissimi tempi di vita extrauterina possono dare le stesse alterazioni. Non è logico, quindi, considerare l'ipoplasia segno patognomonico di lue. È vero che, specialmente se si trovi associata alle due altre alterazioni patologiche (*cheratite parenchimatasa* e *sordità per neurolabirintite*) che con essa formano la *triade di Hutchinson*, l'ipoplasia possa con maggiore probabilità far ammettere l'eredolue; ma non si può affermare che ne sia segno patognomonico.

Inoltre non possiamo non rilevare che i d. di Hutchinson compaiono in bambini che hanno avuto una dentizione di latte completamente normale. La lue ereditaria esplica la sua azione deleteria sul feto specialmente al III e al IV mese; ora non si riesce a comprendere come mai i disturbi di calcificazione, o la localizzazione della spirocheta nel follicolo dentale, sostenuta da Pasini, debbano

Digitized by Google

interessare le corone degli incisivi centrali la cui mineralizzazione s'inizia alla fine della vita fetale e non debbano avere alcun effetto sulla costituzione dei d. decidui e del I molare permanente.

5. *Lacune cuneiformi o erosioni.* – Sulla faccia labiale, in corrispondenza del colletto di uno o più d., si produce, in alcuni individui, una perdita di smalto che dapprima è superficiale come una scalfittura orizzontale, ma poi si approfonda e si allarga a forma di cuneo o di triangolo con l'apice rivolto verso la camera pulpare. Le pareti dell'escavazione sono a taglio netto con superficie liscia, lucente, compatta, di colore giallo eburneo. In alcuni casi l'erosione dello smalto si estende a tutta la superficie labiale dei d. anteriori. Per quanto l'erosione sia profonda, la polpa non è mai scoperta, per la formazione, nella faccia interna, di dentina secondaria. Subiettivamente si avverte una maggiore sensibilità dei d. colpiti agli stimoli fisici e chimici.

Non completamente chiarita è la genesi di questa erosione, che è stata attribuita all'uso prolungato di spazzolini molto duri, all'azione chimica di sostanze acide contenute abbondantemente nella saliva; ma la presenza della lesione in individui che non hanno mai usato lo spazzolino e la constatazione che l'erosione non si verifica nelle parti linguali dei d. inferiori, ove vi è maggiore ristagno di saliva, fanno perdere valore a queste supposizioni. È più logico ammettere l'intervento di un fattore distrofico costituzionale che permette ai microtraumatismi, dati dall'esagerato uso di spazzolini a setole troppo dure, fattore aggravante occasionale, di produrre l'erosione.

6. *Macchie dei denti.* – Sia sui d. decidui che sui d. permanenti possono comparire delle colorazioni anormali dovute all'intervento di fattori locali o generali. Nei d. decidui dei bambini si presentano a volte colorazioni verdastre o grigio-scure puntiformi, specialmente al colletto, dovute allo sviluppo di speciali germi o funghi cromogeni che possono anche determinare piccole erosioni superficiali dello smalto (Perna). È facile asportare le macchie meccanicamente e le erosioni possono essere trattate con qualche applicazione di una soluzione al 15% di nitrato di argento o cloruro di zinco, quando diano sensibilità anormale.

Una colorazione grigio-scura di tutta la corona del d. si ha per effetto della necrosi della polpa ed è dovuta ad un pigmento, diffusosi nei canalicoli della dentina e derivato dalle trasformazioni cui va incontro la polpa morta (l'idrogeno solforato prodotto dalla decomposizione delle sostanze organiche, combinandosi con il ferro proveniente dal disfacimento delle emazie, forma solfuro di ferro di colorito grigio-scuro caratteristico).

Una macchia rosa dovuta alla formazione di granuloma interno della polpa, che, assottigliando la parete della corona del d., lascia trasparire, attraverso lo smalto, il colorito roseo della polpa, può riscontrarsi in casi eccezionali sulla corona dei d. anteriori. Nelle intossicazioni da iodio e da cromo i d. possono mostrare una colorazione giallo-scura e, nell'intossicazione da cadmio, macchie di colore giallo-oro.

Colorazione anormale dei d., di particolare importanza, si riscontra nelle zone con acque ed alimenti vegetali ricchi di sali di fluoro.

Per quanto riguarda la patologia della polpa, v. POLPA DENTALE; per la carie, v. CARIE DENTALE (III, 1066).

Patologia del cemento

Il processo fisiologico di lenta formazione di cemento secondario può, per l'intervento di stimoli abnormi, subire un ritmo più accelerato e determinare sulle radici un deposito di cemento secondario di proporzioni abnormi tanto da far perdere la forma alla radice stessa. Si parla allora di ipercementosi.

1. *Ipercementosi.* – In generale è dovuta a uno stimolo abnorme di natura traumatica o infiammatoria; la si riscontra, infatti, in d. sottoposti a sovraccarico (d. pilastri di apparecchi protesici a ponte, d. con otturazioni metalliche o con capsule metalliche più alte della normale superficie di combaciamento, etc.) e in d. con processi infiammatori del paradenzio. Di contro a queste forme vi sono delle ipercementosi dovute, invece che a sovraccarico, a difetto di uso o a mancanza di uso, come si verifica nei d. privi di antagonista.

Un'ultima forma di ipercementosi da considerare è quella di riparazione che si verifica, oltre che conseguentemente a cure ortodontiche, nelle fratture radicolari: se la frattura interessa il terzo apicale della radice, si ha, in corrispondenza della zona di frattura, una neoformazione di cemento, che ingloba come un manicotto i due monconi e contribuisce al consolidamento del d. fratturato. Lo stesso significato di riparazione deve attribuirsi all'ipercementosi che si verifica all'apice dei d. che hanno subito un trattamento radicolare razionale e che può portare all'occlusione biologica del forame apicale. Nelle reazioni per affezioni paradentali croniche, l'ipercementosi delle pareti laterali della radice può portare a un'obliterazione dello spazio peridentale e a un saldamento di fatto della radice all'osso alveolare, da cui deriva una difficoltà non lieve all'estrazione. L'ipercementosi può essere qualche volta causa di nevralgie.

2. *Cementolisi.* – Di contro alle reazioni produttive si possono verificare reazioni a carattere distruttivo, con riassorbimento di cemento, le quali sono dovute o a processi infiammatori cronici del paradenzio, o a stimoli meccanici traumatici, quando questi raggiungono una notevole intensità.

3. *Cementicoli.* – Talvolta sulla radice di un d. si rinvengono noduli composti di tessuto calcificato simile al cemento; tali noduli, a forma globulare, hanno una struttura lamellare, identica a quella del cemento, e vanno considerati formazioni di natura displasica e distrofica, in modo analogo a quanto fu detto a proposito dei noduli calcari della polpa dentale. Che intervenga un fattore interno distrofico nella genesi di tali noduli di cemento lo dimostrano gli studi di Burn e altri che li hanno osservati in casi con deficienza di Vit. A.

Più cementicoli possono a volte confluire e formare dei noduli più grossi, impropriamente chiamati cementomi.

Per la patologia del paradenzio: v. PARODONTOPATIE; PARODONTITI; PIORREA ALVEOLARE.

Flogosi di origine dentale

Il cavo orale contiene numerosi germi patogeni che vivono normalmente in equilibrio biologico con quelli non patogeni e quindi saprofiticamente.

Allorché questi germi penetrano in una cavità cariosa, non solo determinano l'infezione della polpa, ma, quando questa va in necrosi per effetto dell'infiammazione, trovano nel tessuto, in preda a disfacimento gangrenoso, un ambiente ben diverso da quello della cavità buccale, dal quale provengono, e molto più adatto al loro moltiplicarsi.

Quando questi germi giungono attraverso il canale radicolare e attraverso il forame apicale nel paradenzio, si possono verificare due evenienze: o, per i maggiori poteri di difesa dell'organismo, riescono ad essere circondati e, in una certa misura, contenuti intorno all'apice da un tessuto connettivo neoformatosi in difesa (granuloma api-

Digitized by Google

cale) e costituiscono focolai nascosti, asintomatici, subdoli, capaci di dare localizzazione a distanza (v. DENTALI FOCI); oppure provocano un'infezione acuta del paradenzio (v. PARODONTITI) che invade l'osso alveolare, si estende, diviene sottoperiostea (ascesso periosteo) e infine invade il cellulare perimascellare dando origine a celluliti settiche o ipersettiche delle varie regioni della faccia e del collo, producendo osteoflemmoni e adenoflemmoni a diversa localizzazione perimascellare (v. FACCIA), del pavimento della bocca (v. BOCCA), o delle regioni sottomascellari e laterocervicali.

Le diverse localizzazioni dipendono dall'ubicazione dei d. interessati e dalla posizione anatomica dei tessuti colpiti, mentre l'intensità e gravità del processo flemmonoso sono in rapporto con la maggior virulenza dei germi e con le minorate condizioni generali e organiche del paziente.

1. *Pericoronite.* – Al momento in cui un d. erompe nella cavità buccale (ciò si verifica specialmente per il III molare inferiore) può accadere che, per la ristrettezza dello spazio o per abnorme maggior resistenza del tessuto fibroso del sacco follicolare pericoronale, questo venga usurato soltanto in un piccolo tratto e lasci erompere solo una cuspide del d., mentre la corona resta in gran parte ancora coperta dai tessuti molli.

In queste condizioni è facile che i germi della cavità buccale penetrino attraverso la breve soluzione di continuità nella cavità pericoronale (cavità virtuale) formata dal sacco fibroso pericoronale, e provochino, in tale ambiente quasi chiuso, ove l'autodetersione salivare non arriva, l'insorgenza di un'infezione (pericoronite), con un corteo sintomatologico acuto molto molesto e molto pericoloso (pur essendo il d. completamente integro e sano).

L'infezione interessa solo i tessuti molli e particolarmente il cellulare sottomucoso, attraverso il quale può diffondersi al cellulare delle regioni vicine.

Poiché, come è stato ricordato, la pericoronite è più frequente nei molari e particolarmente nel d. del giudizio, con relativa facilità si può avere, se l'infezione si estrinseca dal lato esterno, un interessamento del cellulare delle regioni masseterine (flemmone masseterino). Si ha l'infiltrazione profonda al disotto della fascia aponeurotica con successivo esito in ascesso, che si apre sulla guancia.

Altre volte la cellulite si diffonde verso la faccia esterna della branca montante, al disotto del muscolo temporale, dando luogo al caratteristico *flemmone della loggia temporale*.

Se la diffusione si svolge verso l'interno si ha un precoce interessamento del cellulare della *fossa pterigomascellare* e *pterigomandibolare*.

In queste localizzazioni, come è facile comprendere, si hanno sempre trisma, edema esteso delle guance e delle palpebre, dolore, stato settico della cavità buccale e compromissione dello stato generale.

L'apertura chirurgica della raccolta purulenta, la prescrizione di antibiotici associati ai sulfamidici permettono oggi di dominare i processi settici.

2. *Artrite temporomandibolare.* – L'osteomielite di origine dentale o i flemmoni perimandibolari, cui è stato accennato, possono propagare il processo flogistico all'articolazione temporomandibolare e provocare un'artrite acuta che rende dolorosi e difficoltosi i movimenti della mandibola. Altre cause di artrite sono i traumi, le fratture del collo del condilo, la parotite e le localizzazioni articolari, durante il corso di malattie infettive, di germi particolari (febbre tifoide, scarlattina più frequentemente).

Artriti croniche dell'articolazione temporomandibolare possono essere provocate, oltre che da fatti traumatici, reumatici, o infettivi, anche da alterato equilibrio dei rapporti tra le arcate dentali.

Negli edentuli un apparecchio protesico con combaciamento molto basso può provocare alterazioni dell'articolazione e della funzione uditiva.

I sintomi dell'artrite cronica sono dati dalla limitazione progressiva dei movimenti della mandibola con apertura ridotta della cavità buccale, dal dolore nei movimenti della mandibola e dal frequente scroscio articolare che si riscontra alla fine dell'apertura della bocca.

L'anchilosi è l'esito che va temuto nei casi di artrite.

Tumori di origine dentale

Sono indicate col nome di tumori odontogeni alcune neoplasie particolari che si sviluppano nelle ossa mascellari, che sono in rapporto con lo sviluppo del d. e rappresentano una proliferazione aberrante delle cellule che compongono gli organi formatori dei tessuti dentali.

Da questa definizione si rileva subito che non si tratta di tumori generati dai d., giacché dal d. calcificato non si origina alcun tumore; si tratta, invece, di neoplasie che si sviluppano dai tessuti formatori del d.; è quindi più logico parlare di *tumori dei tessuti odontogeni*, anzichè di tumori odontogeni.

Classificazione.

I tumori legati allo sviluppo del d. vanno classificati, secondo Benagiano, non soltanto in rapporto alla loro struttura istologica, ma anche in dipendenza della fase di sviluppo che ha raggiunto l'organo dentale al momento in cui si è determinato lo stimolo neoplastico. Tale deviazione può intervenire sin dai primissimi stadi (lamina dentale e papilla mesenchimale) fino agli stadi più differenziati di mineralizzazione dei tessuti duri del d. e negli stadi intermedi del processo embriogenetico. Quando il *quid* neoplastico si concretizza su cellule di tipo ectodermico o mesodermico, si avranno rispettivamente l'*adamantinoma* e l'*odontoma molle*: quest'ultimo, altrimenti chiamato fibroma centrale, deriva dalla papilla dentale e risulta essere di vario tipo, fibroso o mixomatoso. Da alcuni AA. ne viene contestata la natura odontogena avendo caratteri strettamente mesenchimali e non potendosene facilmente dimostrare i rapporti con l'odontogenesi.

Quando invece le cellule sono già differenziate in ameloblasti, odontoblasti e cementoblasti e si è già iniziata la mineralizzazione della parte più alta della corona, se il disturbo blastomatoso colpisce unicamente gli ameloblasti può avvenire che questi si distacchino dall'organo dello smalto e si approfondino nel mesenchima dando origine a formazioni isolate di smalto della grandezza di un grano di riso, che resteranno silenti, inglobate nell'osso; può avvenire invece che tale proliferazione ameloblastica mantenga rapporti con l'organo dello smalto realizzandosi così le *perle dello smalto*, piccole escrescenze della corona che potrebbero altrimenti essere considerate vere iperplasie. Se il fattore sconvolgente interessa unicamente i cementoblasti si avrà una produzione esagerata e disordinata di cemento sotto forma di conglomerati irregolari, anche di discreto volume, che prendono il nome di *cementomi*.

Se invece la « follia » proliferativa interessa unicamente gli odontoblasti, il che è estremamente raro, si hanno odontomi di sola dentina, una cui forma particolare è il *dentinoma parietale interno* che va distinto dai noduli calcificati della polpa attribuibili a processi displasici pulpari. Ciò che però si verifica più di frequente è che tutti e tre i tipi di cellule rispondano insieme allo stimolo abnorme e ge-

Digitized by Google

nerino disordinatamente tessuto eburneo e adamantino accanto al cemento per zaffi di ameloblasti che si approfondano nelle cellule mesodermiche in maniera quanto mai irregolare dando origine a grosse masse tumorali che riproducono in maniera disordinata e variamente associata i tessuti duri del d. (*odontomi*).

Adamantinoma

Anatomia patologica. – Il tumore s'inizia nella compagine dell'osso mascellare, silenzioso (stadio di latenza), e va sempre più ingrandendosi con un lento decorso, a volte di anni; il tavolato osseo esterno si assottiglia e ricopre a volte il tumore come una lamina sottile pergamenacea. Istologicamente la neoplasia si presenta, se esaminata a lieve ingrandimento, con i seguenti caratteri: in mezzo a un connettivo fibrillare, più o meno ricco di cellule fusiformi, si notano zaffi epiteliali intrecciati fra loro nelle forme più svariate. Esaminando a più forte ingrandimento uno zaffo o un nodulo epiteliale, ci si accorge che le cellule che lo compongono hanno un aspetto e una disposizione che ricordano molto da vicino la costituzione dell'organo dello smalto. Infatti, nello strato più esterno, esso è costituito da cellule cilindriche disposte a palizzata in modo raggiato tutt'intorno allo zaffo; nella parte centrale, invece, le cellule, andando dalla periferia verso il centro, assumono aspetto poligonale e stellato con vari prolungamenti protoplasmatici che si anastomizzano tra loro formando come una rete. È questo l'aspetto strumentale tipico dell'adamantinoma solido, esaminato nei primi stadi del suo sviluppo; quasi sempre, però, il tumore tende, nell'ulteriore evoluzione, a modificarsi e a subire la trasformazione cistica, la quale, secondo l'opinione della maggior parte degli AA. moderni, va considerata come una degenerazione della primitiva forma solida. Il passaggio si ha nel modo seguente.

Per un processo di degenerazione idropica nel reticolo centrale dei noduli epiteliali e per un concomitante processo di vacuolizzazione e fluidificazione delle cellule centrali, in ciascuno zaffo si producono delle cavità più o meno ampie che sono circondate dapprima da cellule epiteliali stellate e poligonali non ancora distrutte, più tardi dalle cellule cilindriche più periferiche; dalla confluenza di più cisti si formano quelle più grandi, finché il neoplasma è costituito in prevalenza dalla sua parte liquida. Si spiegano così anche le forme miste, in cui la parte cistica e quella ancora solida sono in proporzioni varie tra loro.

Dalla descrizione della struttura generale e dell'evoluzione tipica del tumore si può immaginare quali possano essere le varietà istologiche di esso in rapporto allo stadio di maggiore o minore evoluzione delle cellule epiteliali dell'organo dello smalto da cui il blastoma ha avuto origine.

Se l'epitelio deriva da residui della lamina dentaria (v. sopra: *embriologia*), le cellule degli zaffi epiteliali sono, per lo più, poliedriche e poco differenziate e rassomigliano di più a cellule carcinomatose; se deriva, invece, da residui di organo dello smalto completamente differenziati, avranno un aspetto cilindrico, simile a quello degli adamantoblasti.

Anche i processi degenerativi possono assumere un aspetto differente ed estensioni atipiche. È stata osservata da Krompecher una degenerazione lipoidea o pseudoxantomatosa; sono state osservate anche cisti colloidali « per formazione di colloide negli epiteli » (Kaufmann).

Il processo degenerativo può estendersi anche allo stroma connettivale (Hauenstein) che, a volte, assume un aspetto mucoso o ialino; nell'interno della cavità prodotta da queste degenerazioni possono rinvenirsi, allora, isole epiteliali e isole di cellule connettivali evolute e differenziate, simili agli odontoblasti.

Da tali cellule è possibile che si abbia la formazione di sostanza calcarea rapportabile a dentina e a smalto, o addirittura la formazione di d. rudimentali; sono stati infatti descritti adamantinomi cistici contenenti d.

L'adamantioma può, in alcuni casi, subire una trasformazione in tumore maligno di tipo carcinomatoso, se nell'accrescimento dei due componenti (ectodermico e mesodermico) prevale la parte epiteliale e le cellule subiscono una differenziazione regressiva verso il tipo malpighiano, o di tipo sarcomatoso, se si ha assoluta prevalenza di sviluppo del connettivo. La trasformazione cancerosa è stata osservata più frequentemente nelle recidive dopo l'intervento chirurgico sulla forma normale benigna.

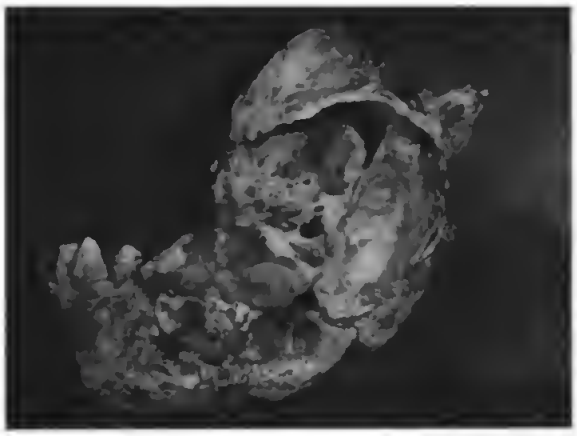


Fig. 25. Pezzo anatomopatologico da exeresi chirurgica della emimandibola per voluminoso adamantinoma cistico: è ben visibile la cavità cistica. (*Osservazione Benagiano*).

Sintomatologia e diagnosi. – Come in tutti i tumori odontogeni l'inizio è subdolo, asintomatico e difficilmente diagnosticabile; l'adamantinoma incomincia a rivelarsi nello stadio di deformazione. L'osso non è infiltrato, ma appare come gonfiato dall'interno; si ha un assottigliamento progressivo di esso fino all'usura, nel qual caso il rivestimento fibroso del tumore è ad immediato contatto con i tegumenti. Quando l'osso è assottigliato dà la sensazione di crepitazione pergamenacea alla palpazione.

La sede più frequente è la mandibola, più raramente gli adamantinomi si riscontrano nel mascellare superiore.

All'ispezione endorale si nota la scomparsa del fornice e la presenza di una tumefazione, a volte bitorzoluta, che, a poco a poco, solleva la base d'impianto dei d.: questi incominciano a vacillare e se ne richiede l'avulsione. Sulla mucosa così sollevata, facilmente i d. antagonisti producono ulcerazioni, attraverso le quali, di frequente, l'ada-

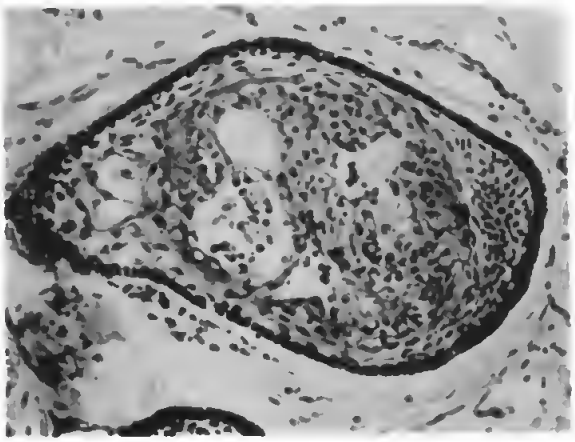


Fig. 26. Microfotografia di adamantinoma cistico. (*Osservazione Benagiano*).

Digitized by Google

Fig. 27. Adamantinoma insorto da 25 anni. (*Osservazione Benagiano*).

mantinoma può infettarsi. Tre sintomi sono importanti per la diagnosi: l'accrescimento lento e continuo, la mancanza completa di dolore, l'assenza di metastasi o risentimenti ghiandolari.

Di fronte a tumefazione con la triade sintomatologica accennata, si ha il dovere di procedere alla ricerca dei segni per confermare la diagnosi.

L'esame radiologico farà rilevare la conformazione po-

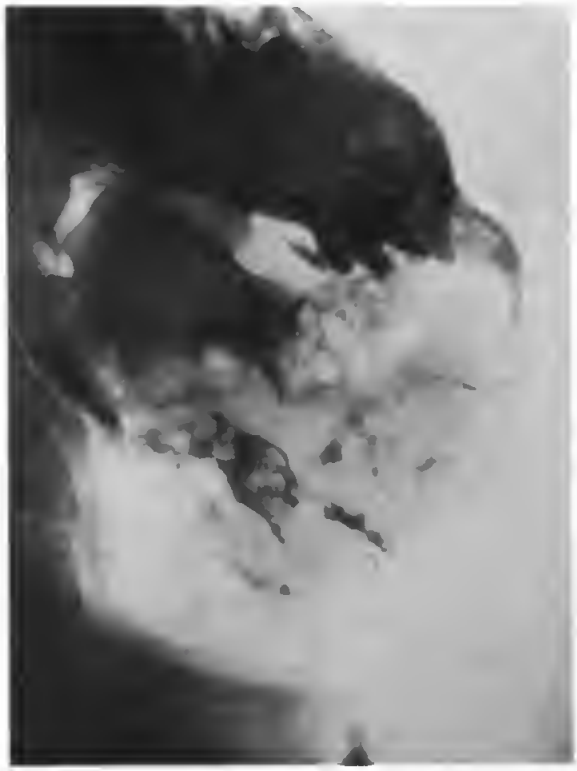


Fig. 28. Radiografia del caso di cui alla fig. 27: voluminoso adamantinoma che ha in massima parte invaso e distrutto la mandibola. (*Osservazione Benagiano*).

licistica del tumore. L'osso, tutt'intorno, non presenta fatti infiltrativi; le pareti esterne ossee sono assottigliate e, a volte, fanno rilevare una soluzione di continuo: ciò depone per la benignità del processo. La compagine appare come areolata; sepimenti ossei dividono spazi decalcificati che corrispondono a tante cisti di varia grandezza; le dimensioni normali della mandibola appaiono aumentate; sembra, con una felice similitudine adoperata dai francesi, che qualche agente misterioso abbia soffiato nell'osso e l'abbia rigonfiato irregolarmente. La puntura, nei casi di adamantinomi cistici non fistolizzati, metterà in rilievo la presenza di uno scarso liquido filante, gelatinoso, a volte emorragico o purulento; la scarsità del liquido è in rapporto alla sepimentazione cistica: difficilmente, infatti, la cisti è unica.

La biopsia permetterà una diagnosi istologica più sicura.

Prognosi. – L'assenza di metastasi, il decorso lento, la mancanza di fenomeni generali tossici, depongono in favore della benignità del tumore.

Va tenuto presente, però, che la tendenza ad illimitato accrescimento (Benagiano ne ha osservato uno grosso come la testa di un bimbo) può produrre, oltre a tutto, impossibilità di movimenti della masticazione, fenomeni di compressione e disturbi nella fonazione e nella respirazione; inoltre non si può escludere una trasformazione maligna.

Per tutte queste ragioni va consigliato l'intervento senza dilazioni.

Terapia. – Occorre procedere alla resezione mandibolare e, nei casi voluminosi, alla disarticolazione e resezione dell'emimandibola colpita.

È stata proposta anche una cura attinica (Cieszynski e Meisels); la röntgen- e la radiumterapia darebbero buoni risultati negli adamantinomi solidi (Scarcella-Perino).

Odontoma

L'odontoma è un tumore costituito interamente dai tessuti dentali; la massa generalmente è data da dentina, ma può contenere pure smalto e a volte anche cemento.

Chiamato anche adamantinoma odontoplastico, l'odontoma si distingue nettamente dall'adamantinoma per un carattere clinico molto importante: il limitato aumento di volume di fronte alle enormi proporzioni che può assumere l'altro. È un tumore solido formato dai medesimi tessuti duri che compongono il dente in disordinata proliferazione e proporzione fra loro.

Gli odontomi rappresentano la forma più comune dei tumori dei tessuti odontogeni e vengono distinti in: *semplici* se composti da un solo tessuto; *complessi* se costituiti da un conglomerato disordinato di dentina frammista a smalto e a cemento; e *composti* quando sono costituiti da più o meno numerosi elementi dentali irregolari fusi o separati.

Anatomia patologica. – Il tumore solido nasce nella compagine dell'osso mascellare in corrispondenza di uno o più follicoli dentari, si sviluppa lentamente circondato dalla parete ossea che forma un guscio attorno alla massa neoplastica. Difficilmente il volume dell'odontoma è tale da provocare una deformazione facciale. Il tumore è di consistenza ossea, di colore biancastro, ha superficie mammellonata; al taglio si possono distinguere zone lucide brillanti che corrispondono allo smalto. Per solito il tessuto smalteo si trova in zone periferiche ma può mandare propaggini nello spessore del tumore addentrandosi in zone bianche opache costituite da dentina. I tessuti calcarei sono molte volte organizzati in modo da dare origine a rudimenti di d. più o meno formati. Esaminato in varie sezioni l'odontoma lascia scorgere nettamente i tessuti che lo compongono e la disordinata mescolanza fra loro. In genere gli odontomi sono composti da sola dentina; quando contengono smalto, questo è ridotto a piccole quantità. Più frequente è

Digitized by Google

Fig. 29. Immagine radiografica di odontoma in corrispondenza della tuberosità del mascellare superiore. (*Osservazione Benagiano*).

la presenza di cemento. La struttura della dentina è quella tipica normale; in alcuni tratti assume aspetti che l'avvicinano alla dentina secondaria (canalicoli rigonfi e contorti) oppure ai noduli pulpari.

Le isole di smalto mostrano la nota struttura adamantina; anche il cemento, quando è presente, mostra la sua tipica struttura.

Non infrequenti sono gli odontomi costituiti da solo cemento e che, come è stato ricordato, prendono il nome di cementomi. Macroscopicamente questi si presentano come conglomerati granulosi calcificati, meno compatti degli odontomi semplici e complessi. L'esame istologico praticato nei frammenti di cementoma lascia scorgere masse caratteristiche di cemento con scarso tessuto connettivo interposto fra loro. Questo aspetto può essere modificato in alcuni casi allorché la cementogenesi si arresta ad uno stadio di minore mineralizzazione. La matrice mesenchimale permane allo stato connettivale in misura più larga di quanto si verifica nei cementomi comuni e finisce per prevalere sulle masse calcificate.

Sintomatologia. – Il tumore compare nella maggioranza dei casi durante la dentizione mista, quando cioè si verifica la caduta dei d. decidui e la fuoruscita dei permanenti. Il tumore si sviluppa di preferenza a carico dei molari; in ordine di frequenza vengono poi i premolari, i canini e più raramente gli incisivi.

Finchè la neoplasia non ha raggiunto un volume che la renda manifesta, sotto forma di una tumefazione dell'osso ov'è situata, essa non è diagnosticabile altro che con l'esame radiografico, giacchè non dà alcun disturbo; quando si rende clinicamente apprezzabile, alla palpazione si percepisce una superficie irregolare di natura ossea; la mucosa sovrastante è normale. Non vi sono mai reazioni ghiandolari.

L'esame radiografico farà rilevare, in luogo della normale architettura dell'osso, una configurazione a mosaico costituita dall'insieme di tante piccole masse rotondeggianti o poligonali aventi la stessa densità dell'avorio. L'osso normale molte volte circonda come una capsula continua e solida il tumore, mentre i d. vicini sono spostati all'infuori di tale guscio nelle direzioni più varie. La diagnosi per lo più viene fatta incidentalmente specie nelle persone poco sensibili che danno scarsa importanza alla leggera tumefazione del tutto indolore che caratterizza il primo stadio della deformazione.

La fase silente del tumore cessa allorché intervengono complicazioni flogistiche dei tessuti che circondano l'odontoma e che si sovrappongono al fatto neoplastico. L'infezione si ha per un'ulcerazione traumatica della mucosa sovrastante o per propagazione dell'infezione da un focolaio paradentale vicino. La lentissima evoluzione della tumefazione, l'assenza di almeno un d. dall'arcata dentale e l'esame radiografico daranno la conferma della diagnosi.

Trattamento. – Molte volte l'odontoma è di piccole proporzioni, non dà alcun fastidio e può essere lasciato indisturbato. Negli altri casi l'asportazione del tumore va consigliata e attuata appena accertata la diagnosi. La presenza di una capsula di osso normale che circonda il tumore deve indurre l'operatore a effettuare l'enucleazione del neoplasma senza ricorrere alla resezione mascellare anche quando le dimensioni dell'odontoma sono abbastanza vaste. È questo un particolare sul quale è bene richiamare l'attenzione perché può evitare mutilazioni gravi non sempre indispensabili.

Epulide

L'epulide è un tumore benigno del paradenzio; questa è la definizione più giusta che si possa dare allo stato attuale delle nostre conoscenze su questa neoplasia, che tanto ha interessato gli studiosi.

Non si può limitare ai tessuti gengivali, o al periostio alveolare, o al midollo osseo l'origine del tumore, giacchè appare ormai confermato dalla clinica che solo l'exeresi profonda, accompagnata dall'avulsione del d. ubicato presso la base d'impianto del tumore, può evitare le recidive. Ciò attesta che l'impianto dell'epulide non è limitato alla gengiva o al periostio, ma a tutto quell'insieme di tessuti compresi nel termine di paradenzio, con maggior predilezione, nei singoli casi, ora per l'uno, ora per l'altro. E se anche l'aspetto può far sembrare molte volte che sia il tessuto gengivale ad essere maggiormente interessato, crediamo che non si debba più parlare di « neoplasie delle gengive » (Perna), di « neoplasie del bordo gengivale » (Albanese), così come incomplete ci sembrano le definizioni di « neoformazioni del mascellare » (Lippo), o del « bordo alveolare che sollevano la mucosa » (Meneghello); più comprensiva la definizione di « tumore benigno alle dipendenze della mucosa gengivale o delle parti ossee immediatamente sottostanti » data da Ruppe; e non ci sembra accettabile la definizione di « tumore maligno a lento decorso » data da De Vecchis.

Chiarito questo concetto fondamentale che ci ha guidato nel classificare l'epulide fra le neoplasie connesse col sistema dentale, è ovvio aggiungere che si tratta di tumore di natura connettivale. Negli edentuli, nei quali il paradenzio scompare, è facile comprendere come non si riscontrino tali neoformazioni, a meno che la forma blastomatosa non sia sorta prima che il d. fosse avulso e prima, quindi, che il paradenzio avesse subito il processo involutivo.

L'epulide si presenta come un'escrescenza carnosa, di colore rosso-vino, peduncolata o sessile, di grandezza variante dalle dimensioni di un'avellana a quelle di una ciliegia; raramente può assumere, per trascuratezza dei pazienti, dimensioni maggiori ed estendersi, come in un caso descritto da Cavallaro, a tutta un'emiarcata; la sua consistenza è molle-carnosa e duro-fibrosa. La mucosa che la ricopre, per lo più, è integra per quanto congesta, ma può subire delle ulcerazioni traumatiche, specie quando le dimensioni del tumore siano notevoli o lo espongano più facilmente a insulti traumatici durante la masticazione. Si riscontra più facilmente nelle donne.

L'accrescimento del tumore è per lo più molto lento,

Digitized by Google

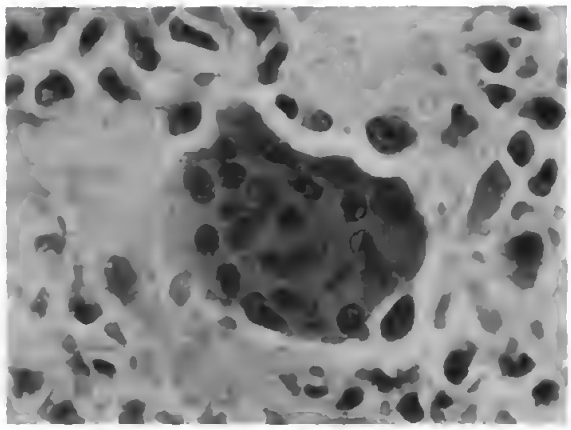


Fig. 30. Epulide a cellule giganti, a forte ingrandimento. (*Osservazione Buffa*).

ma può avere un decorso più rapido specialmente nella donna durante la gestazione; il suo sviluppo non è mai accompagnato da fenomeni tossici o da risentimenti ghiandolari; non si hanno mai metastasi; sono frequenti le recidive, imputabili, per lo più, alla mancata exeresi radicale.

I d. vicini al tumore dapprima non sono influenzati; quando il tumore aumenta di volume possono subire spostamenti e possono dare fenomeni dolorosi che spesso spingono i pazienti a richiederne l'estrazione; tranne che in questi casi, e in quelli in cui la neoplasia si ulceri e s'infetti, l'epulide evolve di regola senza dare alcun dolore.

Anatomia patologica. – Abbiamo già fatto rilevare che la consistenza del tumore può essere molle-carnosa oppure duro-fibrosa, con forme intermedie; a questa diversa consistenza corrisponde una differenza istologica del neoplasma che esamineremo fra breve. La neoplasia di origine connettivale è rivestita dalla mucosa che ne copre completamente la superficie, senza soluzione di continuità; tranne che nei casi di sopravvenuta ulcerazione traumatica, non ha tendenza all'ulcerazione spontanea. L'epitelio mucoso polistratificato a volte manda zaffi molto profondi nel tessuto connettivo blastomatoso, dai quali possono staccarsi nidi di cellule epiteliali. Gruppi di cellule epiteliali possono trovarsi anche profondamente nella massa tumorale, ma, in questi casi, essi derivano dalla proliferazione dei nidi epiteliali di Malassez.

Passando all'esame della massa tumorale vera e propria, il quadro istologico assume aspetti differenti sulla cui interpretazione vaste sono state le discussioni e divergenti le opinioni.

Le forme più frequenti e comuni sono: forma granulomatosa, forma a cellule giganti, forma fibromatosa.

L'*epulide granulomatosa* è caratterizzata dalla presenza di uno stroma connettivale scarso, da un'abbondanza di capillari sanguigni e da una grande ricchezza di cellule connettivali giovani polimorfe, rotonde, piccole e grandi, fusate, nonché di leucociti ed elementi morfologici vari di origine ematica, simili a quelli che si riscontrano nelle infiammazioni di tipo produttivo e qualche rara cellula con più nuclei.

L'*epulide a cellule giganti* (fig. 30) si differenzia dalla precedente per una scarsezza di capillari sanguigni, ma, più specialmente, per la presenza di cellule giganti con molti nuclei simili a quelle dei sarcomi (onde l'appellativo di epulide sarcomatosa che si dà a tali forme neoplastiche), in mezzo ad elementi cellulari polimorfi e ad elementi pigmentali.

L'aspetto istologico di questo tumore è simile a quello dei sarcomi maligni, dai quali può essere distinto solamente per le manifestazioni cliniche (Perna).

È questo uno dei pochi casi, crediamo, in patologia, in cui il referto istologico può indurre in gravi errori.

L'origine di tali cellule giganti è molto controversa.

Per molti AA. esse deriverebbero dal midollo osseo alveolare, onde il nome di mieloplassi col quale si sogliono indicare (sarcomi a mieloplassi), ma, come Albanese ha dimostrato, le cellule giganti dell'epulide non possono identificarsi con quelle del midollo osseo, sia per la morfologia che per il significato biologico; infatti manca al tumore ogni carattere di malignità.

Vi è chi ha fatto derivare le cellule giganti dagli endoteli vasali (Coen-Cagli), o dalla fusione di cellule mieloidi e di fibroblasti. Albanese ha formulato l'ipotesi che derivino dalla fusione di cellule epiteliali staccate dagli zaffi di cellule malpighiane, che, dalla superficie del rivestimento mucoso, si approfondano nel connettivo.

Infine vi è un gruppo di AA. che considerano le cellule giganti di origine istiocitaria quali elementi di reazione infiammatoria.

L'*epulide fibrosa* è caratterizzata dalla scarsezza di cellule giganti e di vasi e dall'abbondanza di tessuto fibroso già organizzato. In questa fase, come ha giustamente osservato Gatto, è facile riscontrare «isolotti di trabecole osteoidi che in seguito assumono l'aspetto di vere e proprie trabecole ossee variamente disposte» che danno al tumore una consistenza dura (epulide osteofibrosa).

Oltre alle tre forme tipiche ora descritte vi sono quadri istologici che rappresentano forme miste o intermedie.

Diagnosi differenziale. – In genere la diagnosi clinica dell'epulide, per i caratteri che abbiamo indicati, è facile; con l'epitelioma gengivale non è possibile confonderla: questo ha una forma vegetante, si ulcera facilmente mentre si approfonda, dà reazioni ganglionari; dal sarcoma osseo, che sorge dalla profondità dell'osso (che appare radiograficamente interessato anche nei primi stadi) è anche agevole la distinzione; infine va distinta dai fibromi periostali, o iperplasie fibrose gengivali. Queste sono da considerare piuttosto malformazioni che tumori (Beretta): si presentano come ispessimenti duri, simmetrici e diffusi della zona circondante un gruppo di d., che non richiedono alcun trattamento.

Prognosi. – Per quanto è stato riferito, nonostante l'aspetto istopatologico, l'epulide è un *tumore benigno*; non si può escludere, però, in qualche caso, la trasformazione in neoplasia maligna, per cui è sempre consigliabile l'intervento.

Terapia. – L'asportazione del tumore non deve limitarsi all'escrescenza carnosa; per quanto abbiamo esposto, occorre asportare il processo alveolare, dove il tumore è impiantato, per un'estensione che oltrepassi di poco la zona ove l'epulide ha la sua base. Il d. o i d. interessati devono essere estratti.

ANDREA BENAGIANO E GUIDO GRIPPAUDO

Cisti odontogenetiche

Definizione

Sono formazioni cavitarie situate nella compagine dei mascellari o della mandibola, di aspetto rotondeggiante od ovalare, rivestite da epitelio, aventi contenuto caratteristico e derivanti dalle strutture embriologiche che danno origine ai d. o che insorgono dopo che il d. ha raggiunto la sua definitiva morfologia. Le cisti odontogenetiche sono di frequente osservazione e hanno la più alta incidenza tra i 20 e i 50 anni; il sesso più colpito è quello maschile.

Le cisti odontogenetiche si distinguono in *primordiali*, *dentigere* (germinali e follicolari) e *periodontali* (laterali e apicali).

Cisti primordiali a cheratocisti

1. *Etiopatogenesi.* – La maggioranza degli AA. ammette che derivino dalla lamina dentale (o da una porzione di essa), prima cioè che s'inizi il processo dell'istodifferen-

Digitized by Google

ziazione (Bernier, Thoma e Goldman), che darà luogo alla formazione del germe dentario.

Shaffer e coll. suggeriscono l'ipotesi che le cisti primordiali derivino da un'iperproduttività della lamina dentale che darebbe luogo a germi dentali soprannumerari se non intervenisse una *noxa* a modificarne l'evoluzione.

Sono molto rare; rappresentano infatti l'1-4% delle cisti odontogenetiche.

2. *Anatomia patologica.* – L'epitelio delle cisti primordiali è un epitelio squamoso, stratificato, sottile e regolare, caratterizzato dalla presenza di uno strato superficiale cheratinizzato con tendenza alla desquamazione nel lume della cavità cistica; da uno strato basale ben differenziato di cellule colonnari o cuboidali con nuclei picnotici o vacuolari, sormontato da un sottile strato di cellule spinose. Il contenuto cistico è di colore biancolatteo con alta percentuale di cheratina desquamata, mentre sono di solito assenti i cristalli di colesterolo.

3. *Aspetti clinici.* – Le cisti primordiali si possono reperire in soggetti di tutte le età, tuttavia la maggior incidenza di tali neoformazioni si verifica nella 2ª decade di vita, senza particolari predilezioni per quanto si riferisce al sesso.

La sede preferita è la mandibola (Killey e Kay) distalmente al III molare e soprattutto la branca ascendente. Possono essere apprezzate clinicamente solo quando hanno raggiunto notevoli dimensioni, di solito sono asintomatiche e reperto occasionale di esami radiologici.

All'*esame radiologico* la cisti primordiale appare come un'area trasparente nella compagine ossea, non in rapporto con elementi dentari, contornata da una lamina dura ben definita. La forma è influenzata, ovviamente, come del resto avviene per altri tipi di cisti, dalla resistenza ossea alla pressione espansiva, capace d'indurre un diverso riassorbimento osseo. Se il volume della cisti primordiale è notevole, si può avere un'immagine radiografica di falsa multilocularità per la sovrapposizione sull'area cistica delle strutture anatomiche circostanti. In questi casi si può ricorrere ai mezzi di contrasto per evitare possibili errori interpretativi.

Le cisti primordiali multiloculari sono caratterizzate da cavità loculari più ampie di quelle che caratterizzano gli ameloblastomi e le lesioni gigantocellulari. Nelle zone edentule l'immagine radiologica di una cisti primordiale può essere confusa con quella di una cisti periodontale apicale residua; in queste evenienze può soccorrere il dato anamnestico, che permetterà di rilevare se furono praticate o meno avulsioni dentali.

Ca. il 60% delle cisti primordiali va incontro a recidiva dopo intervento di cistectomia. Questa tendenza alla recidiva può essere imputata a una particolare attività proliferante dell'epitelio cistico oppure alla ritenzione di microcisti la cui parete sottilissima durante l'enucleazione si può frammentare e rimanere *in situ*. Ad ogni modo non va dimenticata la potenzialità neoplastica di questo epitelio scarsamente differenziato.

Cisti dentigere

Sono caratterizzate dalla presenza nella cavità cistica di un elemento dentario in differente fase di sviluppo e si distinguono in *cisti germinali* se contengono una corona dentaria caudalmente in rapporto con la parete interna della cisti e *cisti follicolari* se contengono un d. la cui porzione radicolare è al di fuori della cisti in rapporto con l'osso circostante (Giardino e coll.). In queste ultime cisti l'elemento dentale è, di solito, normalmente strutturato anche se, talvolta, le radici non sono esenti da qualche anomalia morfologica.

1. *Etiopatogenesi.* – Molti AA. ritengono che la etiopatogenesi delle *cisti germinali* sia da attribuire a uno stimolo patologico che colpisce il germe dentale nella sua totalità; in particolare Lartschneider e altri ritengono che il momento causale potrebbe essere un processo flogistico insorto in corrispondenza della zona periradicolare di un deciduo a polpa necrotica e poi propagatosi al sottostante follicolo dentale del germe permanente. Allo stimolo infettivo si associano lesioni degenerative a carico del reticolo stellato dell'organo dello smalto per cui l'epitelio adamantino esterno si comporterebbe come una membrana semipermeabile al passaggio di liquidi provenienti da tessuti in preda a flogosi ed edema.

Diversa è la genesi delle *cisti follicolari*, le quali riconoscerebbero come momento causale uno stimolo prevalentemente meccanico che, ostacolando l'eruzione del d., si ripercuoterebbe a livello della zona coronale del sacco follicolare (Centeno), provocandone la trasformazione cistica.

2. *Anatomia patologica.* – Sia le *cisti germinali* che quelle *follicolari* sono caratterizzate da una cavità contenente un liquido chiaro di colore ambrato, talora ricco di colesterolo ed esteri colesterolici; la parete della cavità è tappezzata all'interno da un epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato e all'esterno è costituita da tessuto connettivo, con fibre collagene larghe e sottili a direzione parallela alla periferia della cisti.

Nei casi in cui la cisti sia andata incontro a ripetuti processi flogistici il rivestimento epiteliale può essere acantosico o assente. L'epitelio che tappezza la superficie interna della cavità cistica, nelle *cisti germinali* si attacca alla cuticola che copre la corona del d., mentre nelle *cisti follicolari* aderisce a livello della giunzione amelodentinale e al tessuto connettivo fibroso della membrana periodontale a livello del colletto.

3. *Aspetti clinici.* – Le cisti dentigere (germinali e follicolari) sono di frequente osservazione e si possono reperire sia nel mascellare superiore che nella mandibola. Si sviluppano in soggetti giovani e di preferenza si riscontrano in corrispondenza degli elementi dentari della serie permanente. La loro incidenza percentuale varia a seconda degli AA. (Williger 20%; Bercher 4,8%; Roccia 11%; Kristen 15%; Dorrance 20%); noi su 810 cisti odontogenetiche abbiamo riscontrato 61 cisti dentigere.

Anche lo sviluppo di queste cisti è caratterizzato da un *periodo di latenza* dovuto ad un lento accrescimento durante il quale la sintomatologia è silente a meno che

Fig. 31. Cisti primordiale della branca ascendente della mandibola. (*Osservazione Capozzi*).

Digitized by Google

Fig. 32. Cisti germinale: caratteristico l'aspetto morfologico del d. privo di radici. (*Osservazione Capozzi*).

non sopravvengano manifestazioni infiammatorie. In questo caso i sintomi sono simili a quelli di un ascesso. Al periodo di latenza segue lo *stadio di deformazione* ossea, causato dalla continua azione di compressione esercitata dalla cisti, per cui l'osso si assottiglia, si deforma e in alcuni casi di cisti molto voluminose si usura e si distrugge cosicché la parete cistica solleva i tessuti molli fino a provocare un'asimmetria facciale.

Per quanto concerne le *cisti germinali* occorre precisare che se lo sviluppo avviene lungo la direzione del canale mandibolare, la cisti assume una forma tubulare che, se pur ampiamente invasiva, non dà luogo a sensibili deformazioni ossee; identica evoluzione si verifica nelle cisti a sviluppo endosinusale che a volte raggiungono il piano orbitale passando clinicamente inosservate. Notevole volume possono raggiungere anche quelle cisti che originano dal germe del III molare inferiore e che hanno la caratteristica di evolvere nella regione dell'angolo o della branca montante.

Le cisti germinali possono essere uniche e multiple. Di solito si nota, sull'arcata dentale corrispondente alla cisti, l'assenza del d. che è inglobato nella cisti stessa. Tuttavia la formula dentaria può essere normale se la cisti si è sviluppata a carico di un d. soprannumerario.

Radiograficamente le cisti germinali sono caratterizzate da una cavità ben delimitata, contenente soltanto una corona dentaria in stretti rapporti con la parete cistica.

Le *cisti follicolari* si sviluppano a carico di d. normalmente strutturati ma ritenuti. Si riscontrano soprattutto a carico del canino superiore e del III molare inferiore, ma possono colpire qualsiasi d. L'accrescimento espansivo della cisti può comportare anche lo spostamento del dente dalla sua naturale ubicazione.

Nell'ambito delle cisti follicolari si possono comprendere anche le *cisti da eruzione*, caratterizzate da una tumefazione globosa che si può manifestare in corrispondenza della zona di eruzione sia dei d. decidui sia di quelli permanenti (incisivi, molari). La genesi di queste cisti può essere ricercata in un eccessivo ispessimento della mucosa gengivale che ostacola la naturale fuoruscita del d. In questi casi la mucosa si presenta rossastra o rosso-bluastra; si apprezza una netta fluttuazione; scarsa invece la sintomatologia dolorosa. Il volume delle cisti da eruzione è di solito limitato, a volte però possono assumere dimensioni notevoli (di una ciliegia o più), tali da rendere difficile la masticazione.

Dal punto di vista microscopico queste cisti presentano un aspetto caratteristico in quanto mostrano uno strato connettivale interposto tra due strati epiteliali, uno rappresentato dall'epitelio del sacco follicolare, l'altro da quello della mucosa orale.

Un quadro clinico particolare delle cisti da eruzione può essere considerato quello delle *cisti marginali* o *iuxtacoronali*, che determinano un'usura del margine anteriore della branca ascendente della mandibola per la persistenza del sacco pericoronale a livello della faccia distale del III molare inferiore parzialmente erotto.

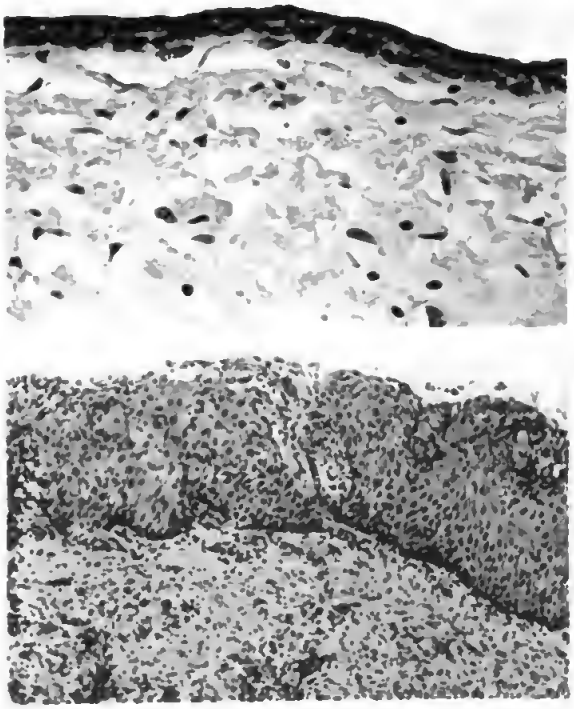


Fig. 33. *In alto*: quadro istologico di cisti dentigera; *in basso*: quadro istologico di cisti periodontale apicale suppurata. (*World Health Organization*).

Cisti periodontali

Si distinguono in cisti periodontali laterali e apicali.

1. *Cisti periodontali laterali.* – Definite da Beal cisti odontogene su d. vivi, sono formazioni cavitarie di limitate dimensioni, tappezzate da epitelio, che si sviluppano nello spazio periodontale, lateralmente alla radice dentale. La loro genesi va ricercata nella proliferazione dei residui epiteliali di Malassez (Bauer), che successivamente vanno incontro a fenomeni di degenerazione e colliquazione cellulare. Dopo un periodo di latenza relativamente breve, tali cisti, evolvendo, possono deformare la corticale ossea rendendosi clinicamente manifeste. Di solito però sono reperti occasionali in quanto non danno luogo ad alcuna sintomatologia e non raggiungono dimensioni notevoli come le apicali. *Radiograficamente* si presentano come un'area trasparente, a limiti netti, situata in corrispondenza dello spazio periodontale.

2. *Cisti periodontali apicali.* – Denominate anche cisti radicolari, dentali, dento-alveolari, dento-periostali, paradentali, si sviluppano nello spazio periodontale a livello dell'apice radicolare di un d. a polpa necrosata.

Digitized by Google

Sono costituite da una cavità unica, di forma rotondeggiante, di volume vario (da quello di un seme di ciliegia a quello di un mandarino e oltre), contenente un liquido di colore giallo-citrino, in cui si repertano cristalli di colesterina, leucociti e cellule ricche di sostanze grasse. Assumono la denominazione di *cisti residue* quando si reperiscono in zona edentula. Infatti se passano inosservate al momento dell'estrazione del d. al cui apice radicolare si erano formate, possono persistere e talvolta accrescersi dopo la completa cicatrizzazione della cavità alveolare.

Le cisti periodontali apicali, oltre a essere molto frequenti rispetto a tutte le altre cisti delle ossa mascellari, rivestono particolare importanza sia per le gravi lesioni distruttive che possono determinare a carico delle ossa mascellari, sia per le complicazioni flogistiche cui possono andare incontro.

Sono più colpiti i soggetti tra i 25-40 anni e la frequenza di tali cisti è più elevata nel mascellare superiore in quanto i d. di questa arcata (molari e premolari), avendo un maggior numero di radici rispetto a quelli dell'arcata inferiore, possono presentare, in seguito a necrosi del tessuto pulpare una maggiore incidenza di granulomi apicali.

3. *Etiopatogenesi.* – Quasi tutti gli AA. concordano nell'affermare che è indispensabile la presenza di un granuloma apicale affinché queste cisti possano insorgere. Nel granuloma apicale si riscontra, nell'ambito di una reazione flogistica circoscritta e riccamente vascolarizzata, una zona centrale caratterizzata dalla proliferazione di elementi mobili e fissi con concomitanti fenomeni regressivi (degenerazione, necrobiosi, sclerosi), e una zona periferica caratterizzata da elementi fibrosi. Per alterazioni degenerative degli elementi cellulari e della sostanza fondamentale, verrebbe a formarsi una cavità successivamente rivestita da un mantello epiteliale ad opera dei residui epiteliali embrionali dentali della guaina di Hertwig, normalmente presenti nel granuloma (Partsch), e che, generalmente inattivi, possono assumere un'improvvisa e intensa attività proliferativa in seguito a stimoli tossinfettivi.

James ipotizza che l'accrescimento volumetrico delle cisti radicolari sia causato dalla continua distruzione delle cellule centrali, mentre altri AA. ritengono che esso sia dovuto a fenomeni di osmosi per cui i liquidi tessutali penetrerebbero nella cavità attraverso la parete cistica, che fungerebbe da membrana semipermeabile.

4. *Anatomia patologica.* – La parete delle cisti periodontali apicali è formata da due strati, uno interno, l'altro esterno.

Lo *strato interno*, che tappezza la cavità cistica, è formato da epitelio di tipo malpighiano pavimentoso pluristratificato. Le cellule più superficiali sono appiattite, desquamanti, le cellule dello strato medio hanno forma poliedrica anastomizzata, mentre quelle dello strato basale sono cuboidi. L'epitelio cistico manda talora gittate papillari nel connettivo sottostante. La struttura dello strato epiteliale può variare in rapporto allo stadio evolutivo della cisti: quelle più voluminose, perché datano da maggior tempo, possono avere uno strato epiteliale acantosico e lo strato basale lineare. Raramente si riscontrano a carico dell'epitelio fenomeni di cheratinizzazione (1-4% dei casi secondo Langer e Pindborg) che, invece, sono frequenti nelle cisti primordiali e follicolari.

Rushton e Molineux hanno osservato nel rivestimento epiteliale la presenza di corpi ialini, di forma lineare o policiclica che deriverebbero dalla trasformazione di un materiale eosinofilo amorfo in strutture dotate di una zona periferica ialina condensata.

Lo *strato esterno* della parete cistica è di natura connettivale; in esso si possono distinguere due zone: una interna, sottoepiteliale, lassa, in cui sono presenti cellule infiammatorie (in corso di processi flogistici acuti si notano polinucleati neutrofili; in corso di processi flogistici cronici prevalgono i plasmociti e i linfociti), e una esterna, più densa, povera di cellule ma ricca di fibre collagene.

Fig. 34. Cisti periodontale apicale. (*Osservazione Copozzi*).

Fig. 35. Voluminosa cisti periodontale apicale. (*Osservazione Capozzi*).

In sintesi la parete cistica è caratterizzata da:

a) uno strato di epitelio squamoso stratificato;

b) uno strato connettivale sottoepiteliale con segni d'infiltrazione flogistica;

c) una membrana o capsula esterna costituita da fasci concentrici di tessuto connettivale fibroso.

Ricerche istochimiche su particolari aspetti istopatologici della parete delle cisti periodontali hanno compiuto De Rysky e Novik, mentre specifiche ricerche sulla presenza e disposizione delle fibre nervose nelle pareti delle cisti periodontali apicali, sono state condotte da Capozzi, Gentili e Staffolani, che hanno evidenziato come le fibre nervose giungano nelle formazioni granulomatose dagli spazi midollari ossei periapicali insieme ai vasi, e siano in prevalenza rappresentate da fibre amieliniche a decorso sinuoso.

Indagini ultrastrutturali hanno permesso di evidenziare che l'epitelio cistico è formato da 3-10 assise di cellule.

Il *liquido* che riempie le cavità cistiche è sieroso, di colore giallognolo; può contenere, come si è detto, cristalli di colesterina e cellule epiteliali sfaldate. In seguito a processi flogistici il contenuto cistico può diventare sieropurulento o purulento.

5. *Sintomatologia.* – Nel *decorso clinico ed evolutivo* di queste cisti si suole distinguere tre stadi: quello di latenza, quello di deformazione e quello della fistolizzazione.

Nel *primo stadio* (latenza) la sintomatologia subiettiva e obiettiva é molto scarsa, ove si eccettui un modesto aumento della sensibilità regionale non sempre ben definito. In questa fase la cisti è spesso reperto occasionale di esami radiografici effettuati per altri scopi; altre volte si diagnostica quando, estraendo un d., la cisti resta aderente all'apice radicolare, oppure quando, dopo l'avulsione, si nota un deflusso dalla cavità alveolare di un liquido con i caratteri del liquido cistico.

Nel *secondo stadio* (deformazione), con il progredire dello sviluppo della cisti, la sintomatologia non tarda a rendersi manifesta per il comparire di una tumefazione dovuta alla deformazione della corticale ossea (in sede vestibolare o palatale se la cisti è ubicata nel mascellare superiore; vestibolare o linguale, se ubicata nella mandi-

Digitized by Google

bola) di aspetto emisferico, a limiti netti, di consistenza dura, ricoperta da mucosa di colore normale e spostabile sui piani sottostanti. Accentuandosi l'assottigliamento della corticale ossea per l'aumento dimensionale della cisti si può apprezzare, alla palpazione, la caratteristica crepitazione pergamenacea (Lunge-Dupuytren); se la corticale ossea è completamente usurata e scomparsa, per cui la parete cistica diviene sottomucosa, si può avvertire anche una netta fluttuazione.

Quando la cisti raggiunge volumi notevoli si può osservare anche un'asimmetria facciale più o meno accentuata. Se la cisti è localizzata nella mandibola può usurare la parete del canale mandibolare e comprimere il nervo dentario inferiore dando luogo a fenomeni di tipo nevralgico, a parestesie o ipoestesie, nel territorio del suddetto nervo e a insensibilità dei d. e dell'emilabbro corrispondente (segno di Vincent). Nell'arcata superiore, l'eventuale sviluppo endosinusale della cisti può protrarre il periodo di latenza e ritardare la diagnosi.

Nei soggetti edentuli, portatori di protesi mobile, modificandosi per lo sviluppo della cisti la morfologia del supporto anatomico di sostegno, si può verificare l'impossibilità di utilizzare la protesi stessa, che non solo perde la sua stabilità, ma provoca anche decubiti particolarmente dolorosi.

Nel *terzo stadio* del decorso evolutivo della cisti possono insorgere processi flogistici (caratterizzati da aumento della tumefazione preesistente, arrossamento della mucosa orale circostante, dolore e rialzo termico, etc.) che possono provocare ulcerazioni della mucosa gengivale, l'apertura spontanea della cisti e lo svuotamento del suo contenuto (sieropurulento o purulento) con conseguente fistolizzazione.

Dal punto di vista clinico la diagnosi di cisti non comporta serie difficoltà una volta superato il periodo di latenza; infatti, la comparsa di una tumefazione a lento accrescimento, non associata ai tipici segni della flogosi né accompagnata da reazioni linfoghiandolari regionali, la presenza nell'arcata di un d. con tessuto pulpare privo di vitalità, l'eventuale rilievo del sintomo di Dupuytren, sono tutti elementi che concorrono nell'orientare la diagnosi. Utile in ogni caso è l'esame della vitalità dei d. che hanno rapporto con la cisti, soprattutto per differenziarla dalle cisti non odontogene nelle quali la vitalità dei d. non è compromessa. Un ulteriore ausilio diagnostico può essere fornito dalla puntura esplorativa, attuabile quando la corticale ossea è notevolmente usurata, per avere ragguagli sulle caratteristiche del liquido aspirato e sulle sue componenti citologiche.

In casi particolari in cui sussiste il sospetto di lesione cistica, la specillazione del fondo della cavità alveolare effettuata dopo l'avulsione di un d. può mettere in evidenza un abnorme approfondimento dello strumento a causa della sua penetrazione nella cavità cistica. La diagnosi risulta più complessa quando si esamini una cisti suppurata durante la fase acuta della flogosi o una cisti residua, situata cioè in una zona edentula. Nella prima evenienza un'attenta anamnesi permette di rilevare come la tumefazione presistesse alla comparsa della sintomatologia acuta, mentre nella seconda si noterà nell'arcata l'assenza di un d.

Indubbiamente gli elementi di maggiore interesse diagnostico si ricavano dall'*esame radiografico*, che oltre a confermare i dati clinici permette significative osservazioni di diagnostica differenziale tra le cisti periodontali e altre manifestazioni patologiche delle ossa mascellari.

Il *quadro radiologico* classico della cisti periodontale è costituito da un'immagine di trasparenza delle ossa mascellari, di forma rotondeggiante od ovalare più o meno ampia, quasi sempre uniloculare, a limiti netti, in rapporto con uno o più d., il cui apice radicolare pesca nella cavità cistica.

Nella mandibola le cisti periodontali che hanno raggiunto un notevole volume possono assumere un aspetto policiclico, dovuto alla differente capacità di resistenza delle strutture ossee all'espansione della cisti.

Nel mascellare superiore non è infrequente l'evenienza che la cisti penetri nel seno mascellare. Nell'invasione parziale si osserva radiograficamente un'opacità a sede sinusale, a bordo superiore netto e rotondeggiante; se invece, la cisti invade completamente il seno, si osserva una opacità omogenea.

Tale opacità può essere espressione anche di differenti processi patologici sia a sede intrasinusale (processi flogistici o tumorali della mucosa del seno, presenza di essudato purulento, versamenti ematici, mucoceli, etc.) che a sede extrasinusale (morbo di Paget, osteomi dell'osso malare, flemmoni genieni di origine dentale, etc.), per cui, allo scopo di meglio precisare lo sviluppo endosinusale di una cisti, si può ricorrere alla proiezione occlusale-verticale di Parma-Richow (con la pellicola posta verticalmente nel mezzo del cavo orale) che consente una esatta definizione dei rapporti topografici tra radici dei molari superiori e pavimento del seno mascellare; alla stratigrafia ovvero ai radiogrammi secondo proiezioni standard, previa introduzione nella cavità cistica o nel seno di mezzi di contrasto. L'opacizzazione della cavità patologica per via vestibolare o transdiploica consente di dettagliare i rapporti topografici esistenti tra questa, il processo alveolare e gli elementi dentari. Se al contrario interessa visualizzare i rapporti tra formazione cistica e cavo antrale, conviene opacizzare quest'ultimo.

Diagnosi differenziale

Le cisti odontogenetiche vanno distinte da numerose manifestazioni patologiche che possono colpire le ossa mascellari. In primo luogo esse vanno distinte dalle cisti disontogenetiche dei mascellari che derivano da residui ectodermici non differenziati in senso dentario, la cui inclusione avverrebbe tra la quarta e quinta settimana di vita fetale, nelle zone di giunzione dei vari bottoni concorrenti alla formazione delle ossa mascellari (cosiddette cisti fissurali). Tali cisti hanno, per la loro stessa etiologia, una caratteristica topografia: le cisti del canale nasopalatino e le cisti del palato sono situate in sede mediana, mentre le globulo-mascellari si localizzano lateralmente, tra incisivo laterale superiore e canino. I d. contigui a tali cisti sono generalmente vitali.

Più agevole la diagnosi differenziale con le cisti nasolabiali, anch'esse di origine disontogenetica, le quali sono situate nel vestibolo orale all'esterno del processo alveolare, in corrispondenza dell'impianto dell'ala del naso, così che accrescendosi appianano il solco nasogeniene e sollevano il pavimento della cavità nasale corrispondente.

In linea generale l'anamnesi, l'esame e il decorso clinico, e in particolare l'indagine radiografica (stratigrafica, stereografica, ortopantomografica, ingrandimento radiografico, etc.) offrono molteplici dati ed elementi utili a precisare la natura di queste lesioni, così da permettere un esatto inquadramento diagnostico.

L'*accertamento radiografico* va praticato utilizzando differenti tecniche e proiezioni, ciascuna delle quali si propone di visualizzare meglio la sede, l'estensione della cisti e i suoi rapporti con gli elementi dentali e le strutture anatomiche adiacenti.

In molte evenienze occorre associare ai *radiogrammi*

Digitized by Google

endorali retroalveolari e occlusali i radiogrammi extraorali e artapantamografici, i quali ultimi hanno il pregio di dare una visione panoramica della lesione cistica e delle strutture scheletriche del terzo medio e inferiore del massiccio facciale facilitando l'osservazione dei limiti periferici delle cisti più voluminose, anche se tali proiezioni non sostituiscono quelle convenzionali, la cui validità resta immutata per precisare nei più minuti dettagli i rapporti che la cisti contrae con le strutture dentarie e quelle maxillomandibolari. Anche la *puntura esplorativa* e l'*esame citologico* possono essere utilizzati come ulteriori mezzi ausiliari nella diagnostica differenziale. I prelievi citologici si possono effettuare per diretta penetrazione nella cisti o per aspirazione attraverso il canale radicolare dei d. La *diafanoscopia* è utile nella diagnosi delle cisti a sviluppo antrale.

Altre lesioni patologiche da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale sono gli ameloblastomi mono- e policistici, le lacune ossee essenziali, reperibili soprattutto a carico della mandibola, il cosiddetto difetto mandibolare di Stafne, i tumori gigantocellulari, il granuloma eosinofilo, la malattia di Hand-Schüller-Cristian, la displasia fibrosa monostotica, l'odontoma fibroso, il fibroma, il mixoma, il cementoma nella sua fase evolutiva iniziale, e alcune forme di neoplasie maligne. In queste evenienze i dati rilevabili all'esame clinico e mediante l'indagine radiologica possono fornire elementi utilissimi ai fini di un'esatta diagnosi, ma in caso d'incertezza spetta all'esame bioptico dirimere ogni dubbio.

Terapia

La terapia delle cisti odontogenetiche è essenzialmente chirurgica e le tecniche operatorie sono fondamentalmente due: la *cistatamia* o metodo I di Partsch, basata sulla semplice incisione o escissione parziale della parete esterna della cisti, in modo da trasformare la cavità cistica in cavità accessoria del cavo orale (marsupializzazione) sì da determinare una progressiva riduzione di volume della cavità patologica fino alla sua completa obliterazione; oppure la *cistectomia* o metodo II di Partsch, tecnica da preferire alla precedente e che consiste nell'enucleazione totale della parete cistica, previa incisione e scollamento della fibromucosa gengivale, del periostio sovrastante la cisti ed eventuale breccia nella corticale ossea, seguita da sutura della ferita operatoria.

Nelle cisti a sviluppo endosinusale le tecniche operatorie sono numerose e s'inspirano al concetto di estirpare al completo la parete cistica e di realizzare un'ampia comunicazione sinusale alla quale si fa seguire la controapertura nasale in corrispondenza del meato inferiore e infine la sutura della ferita orale.

Per quanto riguarda i d. compresi nell'area cistica l'orientamento terapeutico è prevalentemente conservatore nel senso che il d. o i d. responsabili della cisti (cisti periodontali apicali) e i d. che, pur senza essere causa della cisti pescano con le loro radici nella cavità cistica, possono essere conservati purchè sottoposti a terapia endodontica e ad apicectomia. Tale trattamento conservatore si può attuare a condizione che l'elemento dentario disponga di osso alveolare sufficiente a garantirne una duratura stabilità. L'apicectomia, infatti, è controindicata quando la radice dentaria pesca per oltre un terzo nella cavità cistica; in tali evenienze il d. va estratto.

Per quanto attiene alle cisti dentigere (germinali e follicolari) l'orientamento da tenere nei confronti del d. a sviluppo endocistico è condizionato, fondamentalmente, dal grado di strutturazione e dalla morfologia del d. stesso, dall'età del soggetto e dall'ampiezza della cisti.

Nelle *cisti germinali* ove sia presente il d. deciduo sovrastante, questo viene asportato e si procede poi all'ampliamento della cavità alveolare, onde ottenere, tramite questa via, un'apertura permanente della cisti. Questa comunicazione cisto-orale potrà consentire al d. di completare la sua strutturazione e successivamente di erompere in buona posizione. Tale indirizzo terapeutico, non è consigliabile nei soggetti in età adulta ma soltanto durante l'epoca della dentizione mista. Se invece l'elemento dentario è completamente libero nella cavità cistica, perché privo di qualsiasi connessione con le strutture ossee circostanti, conviene asportarlo, qualunque sia l'età del soggetto, in quanto, lasciato *in situ*, si comporta come un sequestro.

Nelle *cisti follicolari* conviene asportare ampiamente la parete cistica e conservare il d. (di solito in fase di avanzata o completa strutturazione) per favorirne l'eruzione e l'allineamento spontaneo sull'arcata, allineamento che, in casi particolari, può essere agevolato dall'applicazione di apparecchi ortodontici. Qualora per anomalie di sede o posizione non sia possibile recuperare l'elemento dentario, conviene asportarlo insieme con la cisti, oppure, quando si presenti l'occasione favorevole, trapiantarlo, dopo averlo sottoposto ad opportuno trattamento endodontico, nella sede che avrebbe dovuto occupare sull'arcata.

Per quanto infine si riferisce ai *metodi di riempimento della cavità ossea residua* dopo cistectomia (paste a base di iodoformio, innesti ossei autoplastici ed eteroplastici, gesso di Parigi, antibiotici e sulfamidici in polvere, etc.), siamo del parere, per altro condiviso da molti AA., che il coagulo che si forma nella cavità ossea residua dopo la cistectomia e la sutura accurata della ferita operatoria rappresentino la condizione biologica migliore per la trasformazione della componente fibrocitaria in tessuto osseo. Questo orientamento ha trovato sempre più larghi consensi specie con l'avvento degli antibiotici che, esplicando una rilevante azione protettiva durante il decorso postoperatorio, evitano l'insorgenza di processi settici e il conseguente disfacimento del coagulo. Soltanto in particolari circostanze e soprattutto a scopo emostatico può convenire di zeppare nella cavità ossea spugne riassorbibili di gelatina o di fibrina.

Bibliografia

Benagiano A., *Patologia odontostomatologica*, 1973, UTET, Torino.
De Bernardi G., *Minerva Stomat.*, 1955, 2; 1956, 3; 1957, 6.
Giardino G., *Minerva Stomat.*, 1965, 7.
Killey H. C., Kay L. W., *Benign Cistic Lesions of the Jaws*, 1966, Wilkins & Williams, Baltimore.
Thoma K. H., Goldman H. M., *Oral Pathology*, 1960, 5 ed., Mosby, St. Louis.
Trauner R., *Int. Dent. J.*, 1951, 6.

LUIGI CAPOZZI

Traumatismi dei denti

I traumatismi esercitati sui d. possono sortire effetti diversi a seconda che la forza agisca direttamente o indirettamente su di essi e che la forza stessa sia molto violenta e di breve durata o debole ma persistente e ripetuta nel tempo.

Il trauma diretto può pervenire dall'esterno completamente inatteso realizzandosi, ad es., per una caduta accidentale o intervenire durante la masticazione per l'interposizione accidentale, fra le arcate, di un nocciolo di frutta, di un pallino da caccia o di una piccola pietra inaspettata. Mentre nel primo caso i d. più frequentemente interessati sono i frontali superiori e inferiori, nel secondo sono i premolari e i molari, e la frattura parcellare o totale di questi ultimi si realizza più facilmente se i d. erano stati precedentemente resi meno resistenti da ottu-

Digitized by Google

razioni, intarsi o perni-moncone. Può accadere infatti che crolli la parete che sostiene un intarsio o un'otturazione e che la radice in cui è inserito un perno-moncone si spacchi secondo il suo asse maggiore. Siffatti accidenti traumatici possono insorgere anche per il serramento dei mascellari durante crisi convulsive.

Il trauma indiretto, agendo con varie direzioni sulla mandibola, può ripercuotersi sui frontali dell'arcata superiore fratturandoli con risultati diversi a seconda del tipo di occlusione che il traumatizzato presenta. Il trauma può agire, prima ancora che sui d., sui germi dentari per fratture dei mascellari o indirettamente per interposto d. deciduo risultandone un difetto di eruzione o addirittura un arresto di sviluppo. Secondo recenti statistiche è risultato che il 4% dei bambini da 2 a 12 anni ha subito fratture dei d. frontali superiori risultandone doppio il numero dei maschi. A seconda del diverso effetto che il trauma determina, lo stato patologico risultante si può distinguere in cinque classi (Bennett).

1ª classe: *a*) il d. viene spinto nell'alveolo in cui si infossa col suo asse maggiore non necessariamente parallelo alla collocazione normale e vi resta fisso; *b*) il d. vacilla perchè lussato dal trauma pur restando nell'alveolo.

2ª classe: *a*) la frattura parcellare interessa solo lo smalto coronale; *b*) interessa smalto e dentina senza ledere la polpa.

3ª classe: frattura della corona con esposizione della polpa.

4ª classe: frattura unica o multipla della radice con o senza frattura della corona.

5ª classe: asportazione del d. *in toto*.

La diagnosi di tali evenienze si giova oltre che del semplice esame diretto visivo, dell'esame manuale, dell'esame radiografico e delle prove di vitalità pulpare. Queste ultime, ai fini terapeutici, sono molto utili se ripetute varie volte a distanza di tempo dal trauma, mentre sono scarsamente utili subito dopo l'azione del trauma stesso se questo ha anche determinato lesioni delle parti molli circostanti il d.

Se il d. traumatizzato resta infisso nell'alveolo, sarà importante controllare che sia rimasto vitale malgrado la compressione che può essersi venuta a creare sul fascio nerveovascolare apicale ed eventualmente intervenire con la cura canalare. Se il d. invece è lussato e vacilla bisognerà immobilizzarlo con una doccia acrilica o metallica che lo leghi agli altri frontali e che sarà mantenuta dalle 8 alle 12 settimane lasciando una fenestratura in corrispondenza del d. lussato per verificarne periodicamente la vitalità. Se il d. risulta morto sarà bene praticare la cura canalare non oltre la 3ª settimana dal trauma.

Se la frattura del d. interessa solo lo smalto sarà sufficiente smussare eventuali punte traumatizzanti le parti molli o pensare ad un progetto protesico; ma se invece è interessata anche la dentina sarà necessario, con medicazioni adeguate, prevenire il danneggiamento della polpa che può intervenire attraverso i tubuli dentinali scoperti. Quando invece la polpa è scoperta, il trattamento varierà a seconda che l'apice del d. sia chiuso o aperto. Nel primo caso: cura canalare e corona di protezione; nel secondo sarà meglio attendere, per questo trattamento, che l'apice si chiuda, tentando un'amputazione della polpa con strumentario perfettamente sterile.

Quando la frattura interessa la radice del d. sarà opportuno procedere all'immobilizzazione di esso come nella frattura delle corone tenendo presente che le possibilità di recupero saranno tanto maggiori quanto più grande è la distanza della rima di frattura dal colletto gengivale.

Non bisogna dimenticare eventuali lesioni delle corone derivanti da occasionali incidenti che si verificano durante gli interventi del dentista.

Effetti diversi, sui d., si ottengono quando il trauma, invece di essere rapido e violento, è di modico grado, ma ripetuto nel tempo. Questi traumi minimi, invece di una frattura, determinano un'usura circoscritta con perdita di sostanza di un numero limitato di corone o diffusa a tutta l'arcata. Tipica è l'usura dei laterali e dei canini nei fumatori di pipa e degli incisivi nelle sarte che con essi spezzano il filo, o dei calzolai e tappezzieri che tra i frontali trattengono i chiodi. Altre categorie interessate da usure varie sono i soffiatori del vetro e i suonatori di strumenti a fiato.

Ricordiamo inoltre i microtraumi che sui d. si ripercuotono in vario modo e in varia misura durante i movimenti funzionali della mandibola in soggetti portatori di un'alterata occlusione, sia essa primitiva o secondaria a protesi inadeguata, realizzandosi un'usura delle cuspidi prima e delle corone *in toto* poi, che intervengono in alcune parafunzioni, come il digrignamento dei d. (bruxismo), di natura ad un tempo psicogena o malocclusiva e che possono esitare, come accade per tutti i traumi di piccola intensità ma ripetuti cronicamente nel tempo, in una necrosi asettica della polpa.

Anestesia per gli interventi sui denti

L'anestesia può essere locale, regionale, generale; la scelta dell'una o dell'altra va fatta proporzionandola giudiziosamente all'entità dell'atto operatorio.

I. *Anestesia locale*. – Viene distinta in: 1) anestesia superficiale, che si produce con il cloruro di etile; 2) anestesia per imbibizione; 3) anestesia per infiltrazione.

a) *Anestesia con cloruro di etile*. – Ricordiamo che il cloruro di etile è un liquido volatile, infiammabile, messo in commercio in tubi di vetro con un'apertura capillare tamponata con chiusura a tappo di gomma; allorché la chiusura viene tolta, il liquido alla temperatura ordinaria, o per riscaldamento provocato dalla mano che sostiene il tubo, evapora ed esce come uno zampillo dall'apertura capillare.

Il cloruro di etile per inalazione produce anestesia generale, ma è poco usato in odontoiatria.

Localmente, invece, provoca un'intensa ischemia, i tessuti diventano, sotto l'azione del liquido, di colore bianco neve; si ottiene così un'anestesia superficiale e circoscritta completa, ma di breve durata (1 o 2 min).

L'anestesia è dovuta alla rapidissima evaporazione che provoca un intenso raffreddamento dei tessuti (anestesia *a frigore*); non è, però, esclusa un'azione diretta del liquido sulle estremità sensitive nervose.

Indicazioni. – Interventi superficiali e di breve durata, estrazioni di d. di latte con radici in via di riassorbimento e di d. con paradentosi avanzata e mobili, incisione di ascesso.

Nei bambini il cloruro di etile agisce anche per quella quota parte che viene inalata e che provoca un leggero stordimento.

Tecnica. – Con l'ampolla capovolta, aprendo il tappo e mantenendo il tubo a 20-30 cm di distanza, si dirige il getto del liquido, non sul d. sul quale provocherebbe un dolore più intenso di quello che si vuole evitare con l'estrazione, ma sulla gengiva circostante, vestibolarmente e lingualmente, all'altezza ove si presume possa trovarsi l'apice radicolare. Il tessuto deve essere mantenuto asciutto dalla saliva e se con una pompetta di gomma vi si soffia sopra dell'aria, il raffreddamento si ottiene più sollecitamente.

b) *Anestesia locale per imbibizione*. – Si ottiene pen-

Digitized by Google

nellando la mucosa della zona sulla quale si deve intervenire con una soluzione acquosa di cloridrato di cocaina al 10%.

c) *Anestesia locale per infiltrazione, o plessica.* – È la più usata e si ottiene iniettando la soluzione anestetica nella stessa zona nella quale si deve intervenire.

Soluzione anestetica. – La soluzione anestetica più comunemente usata è la procaina al 2% e al 4% secondo la formula seguente:

procaina	mg 40
soluzione fisiologica	ml 2
soluzione di adrenalina al millesimo	gtt I per l fiala.

Al posto della procaina possono essere usati altri anestetici locali.

L'adrenalina si aggiunge per concentrare nella regione l'azione dell'anestetico; la vasocostrizione locale impedisce, infatti, il rapido diffondersi della sostanza attraverso le vie sanguigne.

Vi sono, però, soggetti sensibilissimi anche alle minime tracce di adrenalina, e malati di cuore nei quali l'aggiunta di adrenalina è controindicata.

Tecnica. – L'iniezione va fatta con tecnica differente a seconda che si tratti dell'arcata superiore o di quella inferiore.

Nell'arcata superiore, poichè l'osso mascellare è spugnoso, basterà deporre il liquido a contatto dell'osso, dal lato vestibolare e dal lato linguale, all'altezza dove si presume che si trovi l'apice radicolare del d. da estrarre, per poter operare l'avulsione, dopo 7-8 min, in completa anestesia.

La puntura, quindi, va fatta nel fornice vestibolare e sotto la mucosa palatina, avvicinandosi verso la linea mediana lingualmente.

Sul palato l'ago va diretto obliquamente sulla superficie ossea e il liquido va iniettato lentissimamente per far sì che esso, anziché estendersi in superficie sul tavolato osseo e scollare il periostio, penetri nel tessuto osseo spugnoso.

Nell'arcata inferiore la corticale ossea mandibolare è molto compatta e non si lascia facilmente attraversare dalla soluzione isotonica.

L'osso è spugnoso solo sul bordo alveolare, ragione per cui le punture con l'ago vanno fatte negli spazi interstiziali, mesiale e distale del d. da estrarre.

Strumentario. – Nel fornice superiore la mucosa è provvista di tessuto lasso sottomucoso; quindi, per praticare l'iniezione del liquido anestetico, può essere adoperata una comune siringa record. Sul palato, invece, la mucosa, in molti tratti, è intimamente aderente al periostio, con assenza di sottomucosa; per poter far pervenire a contatto dell'osso il liquido anestetico occorre che questo sia sospinto con una notevole pressione che vinca l'adesione intima dei tessuti al periostio e all'osso.

Per poter esercitare tale pressione, anzichè adoperare la comune siringa, si usi quella di Fischer, la quale presenta le seguenti caratteristiche essenziali:

1) l'ago, anziché essere innestato, è avvitato alla siringa per mezzo di raccordi speciali in modo che, anche quando, attraverso di esso, il liquido è spinto con forte pressione, non si stacca;

2) il pistone porta un'aletta sulla quale è possibile adattare l'eminenza tenare della mano che deve spingere;

3) il tubo di vetro è rivestito da un'intelaiatura metallica che porta due alette sulle quali si appoggiano, piegati, l'indice e il medio, di guisa che, mentre si fa pressione sul pistone, le due dita si appoggiano vigorosamente sulle due alette e fanno da contrafforte all'eminenza tenare che sospinge. È superfluo aggiungere che lo strumentario deve essere assolutamente sterile. Oltre alla siringa ora descritta è molto usata la siringa *Carpule*, nella quale deve essere adoperato uno speciale tipo di fiala, costituita da un cilindro di vetro chiuso alle due estremità da tappi di gomma.

2. *Anestesia regionale o tronculare.* - Si propone di portare il liquido anestetico a contatto col tronco principale nervoso e con i rami principali da cui dipende la sensibilità di un dato territorio, allo scopo di determinare un'interruzione della conduzione nervosa (anestesia per conduzione).

A seconda della grandezza del tronco nervoso è necessario proporzionare la concentrazione della soluzione anestetica; così, ad es., nell'anestesia dei nervi alveolari posteriori superiori basterà una soluzione al 2%, mentre, in quella del nervo mandibolare, è più conveniente adoperare una soluzione al 4%.

Per interventi comuni di odontoiatria basta conoscere le seguenti anestesie tronculari:

1) anestesia dei nervi alveolari posteriori superiori, alla tuberosità del mascellare;

2) anestesia del nervo infraorbitale al forame sottorbitale;

3) anestesia del nervo incisivo allo sbocco del canale naso-incisivo;

4) anestesia del nervo palatino anteriore al foro palatino maggiore;

5) anestesia del nervo alveolare inferiore al foro mandibolare dietro la spina di Spix;

6) anestesia del nervo mentoniero al foro omonimo.

Tecnica delle anestesie tronculari. Anestesia del nervo infraorbitale. – Possono essere usate le vie percutanea e endorale. Noi diamo la preferenza a quest'ultima che richiede una tecnica semplice ed ha il pregio di non impressionare il paziente.

Si adopera una comune siringa record con ago lungo. S'infigge l'ago nella parte più alta del fornice, all'altezza dell'apice dell'incisivo laterale; indi si dirige l'ago dal basso in alto e verso l'esterno e, guidandolo col dito poggiato sulla cute in corrispondenza della fossa canina, lo si fa scivolare sull'osso, finchè, oltrepassata tale fossa, si raggiunge il foro sottorbitale e s'imbocca il canale infraorbitale. Quivi si depositano lentamente 1 o 2 ml di liquido anestetico nella soluzione sopraindicata.

Il paziente avvertirà ben presto segni di formicolio alla metà corrispondente del labbro superiore, all'ala del naso, e in tutta la regione sottorbitale.

Anestesia dei nervi alveolari superiori posteriori. – Con un dito introdotto nel fornice superiore, all'altezza del I molare, si percepisce distintamente il margine inferiore dell'apofisi piramidale dell'osso mascellare; s'infila, quindi, l'ago dietro tale margine, con direzione obliqua dal basso in alto e dall'esterno all'interno, in modo da farlo scorrere sull'osso; affondando l'ago per ca. 2 cm, si è in corrispondenza della tuberosità del mascellare, ove il liquido viene iniettato.

Anestesia del nervo palatino anteriore. – Si pone il paziente con la testa in ipertensione. Con una comune siringa record s'infigge l'ago parallelamente alla faccia palatina del processo alveolare, all'altezza del III molare, nell'angolo diedro formato dal processo alveolare con il processo palatino.

Anestesia del nervo nasopalatino. – Il paziente si pone nella medesima posizione indicata per l'anestesia precedente. L'ago s'infigge sulla linea mediana del palato, 1/2 cm dietro il colletto dei d. incisivi superiori. Può essere adoperata una comune siringa record.

Facciamo rilevare che l'anestesia praticata ai fori in-

Digitized by Google

cisivi e palatino maggiore si può eseguire con la siringa comune record, oltre che con la siringa Fischer; ciò è reso possibile dall'esistenza, in corrispondenza di tali fori, di una notevole sottomucosa, a differenza delle altre zone del palato, dove, per l'assenza di questa, come fu già specificato, si ha aderenza intima della mucosa al periostio.

Anestesia dei nervi alveolare inferiore, linguale e buccinatorio. Via endorale. – Con la tecnica seguente si può, con una sola puntura, eseguire l'anestesia dei 3 nervi.

Questa anestesia è da noi sempre praticata nelle estrazioni di d. inferiori posteriori ed è preferita, quasi sempre, all'anestesia locale per infiltrazione.

Col polpastrello del dito indice si palpa la base del margine anteriore della branca ascendente della mandibola; tale base ha, grossolanamente, una forma triangolare con base in basso e apice verso l'apofisi coronoide (triangolo sottocoronoideo); si cerca di reperire il lato interno del triangolo (molte volte il trigono è tanto stretto che si sente solo un margine e non più una superficie triangolare).

Facendo fare movimenti non completi di apertura e chiusura della bocca, tenendo il dito appoggiato nella regione retromolare, si distingue, oltre al margine osseo, il margine anteriore del muscolo pterigoideo interno. Individuati il margine osseo ed il margine muscolare, con la siringa record munita di un ago lungo s'infigge la punta dell'ago all'interno del margine osseo sul quale è poggiato il dito della mano sinistra e all'esterno del margine muscolare, 1 cm al disopra del piano passante per la superficie masticatoria dei d. Dando all'ago una direzione dall'interno all'esterno in modo che la siringa si trovi all'altezza del secondo premolare del lato opposto, si approfonda la punta sino a sentire il piano osseo: questa sensazione è assolutamente indispensabile per poter essere sicuri di non sbagliare. Quindi si scivola sul piano osseo, modificando la direzione dell'ago opportunamente, e si approfonda per ca. 2 o 2,6 cm. Si arriva così in corrispondenza del nervo mandibolare, dove si deposita 1 ml di liquido anestetico.

Poiché in questa zona, ma più all'interno e più superficialmente, si trova la parte verticale del nervo linguale, ritraendo l'ago e depositando ancora 1/2 ml di liquido si provoca l'anestesia anche di questo nervo.

Più superficialmente, al disotto della mucosa, si trova il nervo buccinatore; prima di ritirare del tutto l'ago, si deposita nella sottomucosa ancora 1/2 ml di liquido e così si ottiene l'anestesia anche del nervo buccinatore.

Dopo qualche minuto, oppure immediatamente, se la tecnica è stata precisa, il paziente avverte un senso di formicolio e di bruciore alla punta della lingua e alla metà del labbro inferiore, dove va a sfioccarsi il ramo terminale del nervo alveolare inferiore.

Dopo ca. 10 min l'anestesia è completa e dura oltre 1 h.

Anestesia del nervo mentoniero. – S'infigge l'ago nel fornice inferiore all'altezza del II premolare, con direzione lievemente obliqua dall'alto in basso, dall'esterno all'interno e dall'indietro in avanti, e si giunge facilmente nel foro mentoniero. Si ottiene così l'anestesia del I premolare, del canino e dell'incisivo laterale.

3. *Anestesia generale.* – La prima anestesia generale della storia della medicina fu realizzata per un'avulsione dentaria; non ci si deve stupire, perciò, se oggi è divenuta molto frequente, non solo nelle cliniche odontoiatriche, ma anche negli ambulatori privati, grazie alla grande maneggevolezza e alla scarsa tossicità del protossido di azoto, lo stesso gas usato nel 1884 da Wells. Molte persone sono particolarmente apprensive per quanto concerne la poltrona del dentista, ma tale apprensione può essere rimossa dall'uso del protossido di azoto che, somministrato alla concentrazione del 10% mescolato all'ossigeno, produce un gradevole senso di euforia, la mancanza assoluta di paura e un certo grado di analgesia. In queste condizioni, il paziente permane cosciente e rilasciato e collabora con l'operatore rendendogli il lavoro più facile e spedito. Di siffatto tipo di somministrazioni ne sono state fatte milioni senza che, nella grandissima maggioranza dei casi, ne siano derivate complicazioni di grande rilievo.

A concentrazioni gradualmente più elevate, lo stesso gas produce un vero stadio di analgesia profonda prima e di anestesia profonda poi, che sono grandemente indicate per le avulsioni dentarie nel caso di bambini che rifiutano di collaborare col dentista, di adulti particolarmente emotivi o di estrazioni multiple contemporanee.

Richiedendosi per le avulsioni dentarie un'anestesia generale di durata limitata, si reputa sufficiente intervenire senza ricorrere all'intubazione endotracheale, poiché le complicanze dello spasmo della glottide e dell'arresto improvviso del respiro o del circolo si sono rilevate statisticamente assai più rare di quanto si credesse, sempre che si agisca con una metodica precisa. D'altro canto l'intubazione presenta di per sé stessa numerose controindicazioni specialmente nei bambini, che sono i clienti più numerosi dell'anestesia generale, con vie aeree superiori di piccolo calibro e spesso ingombrate da vegetazioni adenoidi.

Per quanto concerne la durata di un'anestesia generale con respirazione spontanea, mentre si consigliava di non protrarla oltre i 5-10 min (Goldman), si è visto recentemente che anche per una durata di oltre 2 h e 1/2 (Appiani) non sono insorti disturbi di sorta.

Si può ottenere l'anestesia generale alla poltrona o al tavolo operatorio con diversi tipi di anestetico a seconda della via di somministrazione. Per via endovenosa vengono usati i barbiturati, i più diffusi dei quali sono il tiopentale sodico (Pentothal®) o il metoesitale (Brevital®). Il Pentothal® non ha molte controindicazioni se si eccettuano i gravi stati anemici e ipotensivi, e permette di essere usato insieme ai gas anestetici. Può presentare la difficoltà di mantenere uno stato di anestesia profonda costante per la rapidità con cui viene catturato dal tessuto adiposo, per cui, con l'iniezione di una singola dose iniziale, si può avere un risveglio precoce non desiderato. La somministrazione di esso va fatta perciò per fleboclisi valutando il caso di volta in volta. Per via rettale si può ottenere l'anestesia generale con l'avvertenza che essa deve essere somministrata 20 min prima dell'intervento alla dose di 80-100 mg/kg di peso senza mai superare la dose di 120 mg/kg. Resta la via inalante, per la quale sono usate sostanze volatili come il cloruro di etile, il vinetene e l'etere, isolati o associati fra loro o al gas anestetico più diffuso: il protossido di azoto. Tale gas viene somministrato mescolato all'ossigeno che nella miscela non deve mai scendere al di sotto del 25%. A tale miscela viene aggiunto il 2% di alotano nel periodo d'induzione, per passare allo 0,2% nel periodo di mantenimento. Agendo in tale maniera il gas ha la caratteristica di passare velocemente dall'area alveolare al sangue e viceversa, a seconda delle concentrazioni. Subito si ottiene uno stato di analgesia profonda che, dosando opportunamente l'anestetico, può essere mantenuto indefinitamente o trasformarsi nello stadio di anestesia profonda.

Per evitare anche il minimo rischio di anestesia, AA. inglesi hanno consigliato, ottenendo ottimi risultati, di usare una miscela di protossido e ossigeno al 50%. Miscele siffatte sono reperibili in commercio insieme con un semplice accessorio per la miscelazione, al momento, del fluotano. Tale apparato può perciò facilmente entrare a far parte dell'attrezzatura di tutti gli ambulatori odontoiatrici.

Digitized by Google

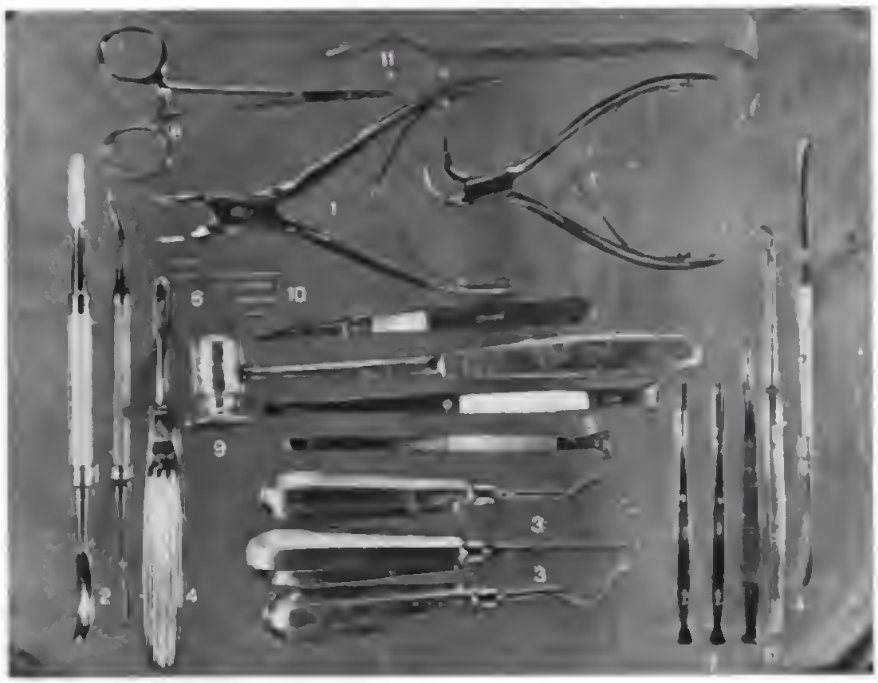


Fig. 36. Strumentario per odontoiatria. 1) Pinze ossivore. 2) Lime per osso. 3) Cucchiai di Volkmann. 4) Scollaperiostio. 5) Scalpelli per osso. 6) Frese ossivore. 7) Sgorbie. 8) Kocher piccolo. 9) Martello. 10) Bisturi. 11) Divaricatori.

Per questa anestesia il paziente deve essere preparato, digiuno da almeno 8 h, con una preanestesia effettuata con atropina per via sottocutanea alla dose di 0,65-0,54 mg, mentre può essere di aiuto somministrare, la sera precedente l'intervento, un barbiturico o un antistaminico. Nei bambini la premedicazione può essere effettuata con estratti di belladonna in gocce.

Se anche si opera alla poltrona, sarà opportuno che il paziente assuma una posizione distesa, legato all'altezza dell'addome o dei polsi; verrà fornito di un apribocca del tipo Devonshire e si proteggeranno le vie aeree spingendo nell'orofaringe una garza, che non dovrà essere mandata troppo indietro per non occludere le vie aeree stesse, ma sarà sufficiente a trattenere i liquami e le parti solide provenienti dalla zona dell'intervento, mentre un potente aspiratore sarà mantenuto costantemente in funzione.

A questo punto sarà sufficiente una piccola maschera nasale per somministrare la miscela gassosa. Grandi controindicazioni non ne esistono, se si eccettuano le infiammazioni acute broncopolmonari; la presenza di un modico stato ipersecernente delle prime vie aeree, molto spesso presente nei bambini, viene, anzi, facilmente controllata dal fluotano dopo i primi respiri, per la sua spiccata attività antisecretoria.

Estrazioni dentali

Indicazioni

Elenchiamo sinteticamente le condizioni morbose in cui l'estrazione dei d. è indicata. Vanno estratti:

1) i d. con carie penetrante complicata da paradentite purulenta, da osteoflemmoni, da osteomielite, e in generale i d. che sono causa di fenomeni infettivi gravi;

2) tutti i d. situati nei focolai di frattura: sono da considerarsi come corpi estranei che impediscono la formazione del callo osseo ed il saldamento dei monconi;

3) tutti i d. con granuloma apicale, non suscettibili di cura chirurgica (apicectomia) o di efficace cura canalare;

4) i d. vacillanti per parodontopatia e con parete alveolare pressocché tutta distrutta;

5) tutte le radici che non possono essere utilizzate come pilastro di apparecchio protesico anche se non danno alcun fastidio al paziente. Sono monconi infetti che vanno eliminati dall'organismo, il più presto possibile.

Indipendentemente da queste sommarie indicazioni, spetta al giudizio del medico stabilire caso per caso la opportunità di procedere all'avulsione di un dente.

Controindicazioni

Non esistono che controindicazioni temporanee per fattori interessanti localmente la zona dell'estrazione o generalmente tutto l'organismo. Tali fattori, locali o generali che siano, vanno rimossi o tenuti sotto controllo per poi procedere alla necessaria avulsione dentaria.

Le controindicazioni locali sono rappresentate da tutte le flogosi acute diffuse della mucosa orale (stomatiti, gengivite, angine) o circoscritte alla zona della richiesta estrazione (parodontite acuta purulenta), pur essendo, in questo caso, i pareri degli AA. discordi sull'effettuazione o meno dell'avulsione a caldo.

Le controindicazioni, sempre temporanee, di carattere generale sono rappresentate dai gravi stati di scompenso cardiocircolatorio, per cui sarà opportuno intervenire dopo adeguata terapia, e dalle iperglicemie e iperazotemie elevate di cui sarà utile, prima dell'avulsione, riportare i tassi ematici il più possibile vicino alla norma. In presenza di vizi di cuore, per evitare il possibile sopravvenire di un'endocardite streptococcica per la mobilizzazione di germi dalla sede dell'estrazione, sarà bene operare sotto preventiva terapia antibiotica. Nel caso di malattie emorragiche sarà opportuno preparare il malato prima, trattarlo particolarmente durante l'inverno (sutura dell'alveolo) e tenerlo sotto osservazione dopo l'avulsione praticando l'adeguata terapia antiemorragica generale e specifica del caso.

Per quanto riguarda gli stati fisiologici della donna, essi non controindicano in genere, proprio perché tali, l'avul-

Digitized by Google

sione dentaria, pur essendo consigliabile evitare d'intervenire nei giorni immediatamente precedenti e iniziali delle mestruazioni e nei primi mesi di gravidanza.

Strumentario e tecnica

L'estrazione dentale, se spesso è di una estrema semplicità, molte volte, invece, è un intervento difficoltoso e pericoloso, tale da richiedere tutta la perizia e l'accortezza del più provetto e abile odontoiatra.

1. *Strumentario.* – Gli strumenti essenziali per eseguire l'avulsione del d. sono i seguenti.

I *sindesmotomi*: specie di bisturi a lama lunga che servono a sezionare, fin dove è possibile, le parti più accessibili del legamento alveolodentale.

Le *leve*: strumenti simili ai precedenti, ma molto più resistenti, destinati a introdursi profondamente tra parete alveolare e radice, per operare la lussazione del d. nell'alveolo.

Le leve più indispensabili sono tre: due per i d. dell'arcata inferiore, con la punta piegata ad angolo sul manico, e una per i d. dell'arcata superiore, diritta.

Le *pinze*: in esse si distinguono i manici, un fulcro e i becchi curvi sul manico; quelle per l'arcata superiore hanno i becchi di presa che sono il prolungamento diretto dei manici senza o con lieve incurvamento.

La forma delle pinze e delle leve offerte dal commercio è variabile e si può dire che ogni operatore ha i suoi strumenti preferiti; è possibile, però, limitare a tre leve e a poche pinze lo strumentario che ogni medico dovrebbe avere nel proprio armamentario di piccola chirurgia per poter essere in grado di intervenire sui pazienti che richiedano trattamenti odontoiatrici. Le pinze sono dette anatomiche perché hanno i becchi di presa conformati in modo da adattarsi alla morfologia dei singoli gruppi di d.

Indichiamo la forma e il numero delle pinze strettamente necessarie.

a) *Pinze per l'arcata superiore.*

1) *Pinza per incisivi e canini superiori.* - Ha i due becchi arrotondati e leggermente scavati a cucchiaio, in modo che, nel momento della chiusura, abbraccino agevolmente il colletto dei d. monoradicolari. I becchi si trovano esattamente sul prolungamento dei manici.

2) *Pinza per premolari superiori.* – I becchi sono simili per forma ai precedenti, ma hanno un'apertura più larga, dato il maggior diametro del colletto dei premolari; essi presentano una leggera curvatura sul piano orizzontale, mentre un'altra, opposta, ne presentano i manici, in modo che tutta la pinza ha la forma di una S.

3) *Pinze per molari superiori.* – Nelle pinze per i molari superiori, le branche di presa, come per le pinze per premolari, formano un angolo ottuso con i manici; hanno i due becchi più larghi con le estremità conformate diversamente per adattarsi alla forma anatomica dei molari, i quali, come sappiamo, hanno 3 radici: 2 situate vestibolarmente e 1 palatalmente. Il becco di presa che deve abbracciare il colletto del d. dal lato palatale é arrotondato e ad incavatura ampia; il becco di presa che deve abbracciare il lato vestibolare della porzione cervicale del d. presenta uno sperone sulla parte mediana per poter insinuarsi fra le due radici vestibolari, nel punto della loro biforcazione, e rendere più solida la presa. Vi sono, perciò, una pinza per l'emiarcata destra e una per l'emiarcata sinistra.

4) *Pinza per l'ultimo molare superiore.* - Poichè l'ultimo molare ha le 3 radici fuse insieme, quasi a formare un'unica grossa radice, i becchi di presa di questa pinza hanno le cucchiaie più ampie. La curvatura che essi formano con i manici è molto più pronunciata per permettere di raggiungere l'ubicazione posteriore nell'arcata del III molare. La medesima pinza, avendo i becchi identici per forma, si adopera per l'emiarcata destra e per quella sinistra.

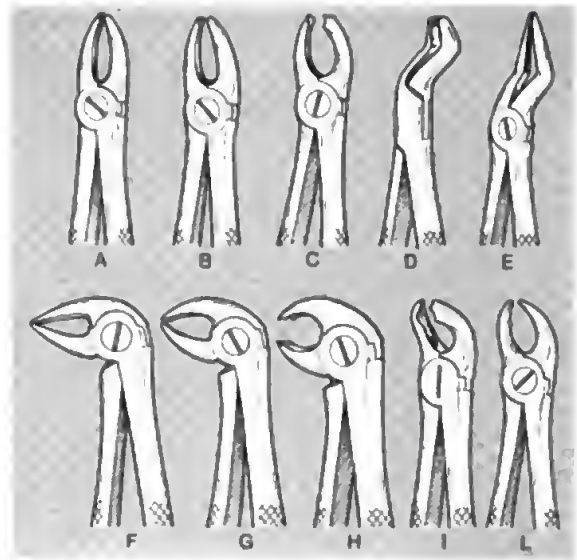


Fig. 37. Principali pinze per estrazioni dentali. *A*) Per incisivi e canini superiori. *B*) Per premolari superiori. *C*) Per molari superiori del lato sinistro. *D*) Per il terzo molare superiore. *E*) Per le radici dei d. dell'arcata superiore. *F*) Per gli incisivi inferiori. *G*) Per i canini e premolari inferiori. *H-I*) Per i molari inferiori. *L*) Pinza a corna di bue per i molari inferiori.

5) *Pinza per le radici superiori, chiamata anche, per la sua forma, pinza a baionetta.* – Ha i becchi sottili e incurvati sul manico in modo analogo alla pinza sopra descritta. I becchi sono convergenti, in modo che, serrandosi sulla radice, scivolano sulle sue pareti che, anch'esse, vanno convergendo verso l'apice, e ne favoriscono la fuoruscita.

b) *Pinze per l'arcata inferiore.*

1) *Pinza per incisivi.* – Presenta i becchi ripiegati ad angolo quasi retto sul manico; le cucchiaie sono identiche, arrotondate e convergenti.

2) *Pinza per canini e premolari.* – È simile alla precedente, ha le cucchiaie di presa più larghe, per meglio abbracciare i colletti di tali d., che hanno una circonferenza più ampia.

3) *Pinza per molari inferiori.* – Nella comune pinza per molari inferiori i becchi sono piegati ad angolo retto rispetto ai manici e presentano entrambi uno sperone che s'insinua, nella presa del d., fra le due radici (una mesiale, l'altra distale).

Noi preferiamo, e troviamo utile consigliarne l'uso, la pinza avente i becchi di presa a forma di due cunei ricurvi come due corna appiattite e convergenti (*pinza a corna di bue*). Insinuando i due becchi tra le due radici, al punto di biforcazione, e stringendo i manici, il d. viene sollevato più agevolmente.

2. *Tecnica dell'estrazione.*

La tecnica dell'estrazione si apprende nell'ambulatorio, vedendola praticare e praticandola. Se ne dà qui una descrizione schematica avvertendo che lo schema scolastico serve poco senza l'esercizio pratico.

In completa anestesia, dopo avere disinfettato la mucosa tutto intorno al d. da estrarre, si opera col sindesmotomo (o con la leva, se il primo manca) lo scollamento

Digitized by Google

della gengiva intorno al colletto del d. e la rottura, sin dove è possibile, del legamento alveolodentale; quindi, con la stessa leva, si cerca di ottenere una prima lussazione del d. (1° tempo: sindesmotomia).

Scelta poi la pinza adatta si afferra il d. al colletto (2° tempo: presa del d.).

Con la presa ben solida, senza stringere però troppo il d., che verrebbe altrimenti schiacciato e fratturato, si passa alla lussazione del d., con movimenti di torsione nei d. con radice unica a forma press'a poco conica, e con movimenti di lateralità vestibolo-linguale negli altri d. (3° tempo: lussazione del d.). Nella presa della pinza occorre frapporre il pollice fra i manici, per regolare la forza di chiusura dei becchi sul d. ed evitare la frattura di questo.

Quando il d. è lussato, lo si estrae (4° tempo: avulsione).

Il paziente, allorché si opera sull'arcata superiore, deve essere seduto sulla poltrona sollevata e deve avere la testa bene appoggiata ed iperestesa.

Per l'estrazione dei d. dell'arcata inferiore, il paziente deve essere seduto in posizione più bassa rispetto all'operatore, in modo che questi domini dall'alto il campo sul quale deve intervenire.

Incidenti e complicazioni

La *lipotimia* (v.) è uno degli incidenti più frequenti, ma generalmente si risolve entro pochi minuti.

Altro incidente può essere la *rottura* di un d. cui deve seguire l'allontanamento dei residui della corona e la successiva separazione ed estrazione delle radici.

In caso di *frattura alveolare*, frequente nelle estrazioni dei molari, si dovranno, invece, allontanare i frammenti di alveolo fratturato. L'eventuale apertura del seno mascellare dovrà essere trattata con la sutura dei tessuti molli allo scopo di evitare le infezioni del seno mascellare.

Pregresse lesioni patologiche (osteomielite, cisti, etc.) rappresentano il più frequente substrato anatomopatologico della frattura della mandibola, complicanza questa di notevole gravità e che impone l'immobilizzazione dei frammenti per ca. 20 giorni.

Nel corso di estrazioni dell'arcata superiore è possibile la penetrazione di una radice nel seno mascellare. Si impone in questi casi, sempre ad evitare una sinusite, l'immediata estrazione della radice con un cucchiaio, con un uncino o, in ultima analisi, mediante l'operazione di Caldwell-Luc.

L'emorragia è senza dubbio la più comune fra le complicazioni postoperatorie. Distinguiamo le *emorragie primarie*, per lo più legate a fattori locali, a stati infiammatori, a lacerazioni dei tessuti gengivali, a fratture dei bordi alveolari o infine a vasodilatazione, come effetto di *rebound* alla vasocostrizione prodotta dall'adrenalina eventualmente presente nell'anestetico. In questi casi sono generalmente sufficienti il tamponamento dell'alveolo e i banali presidi

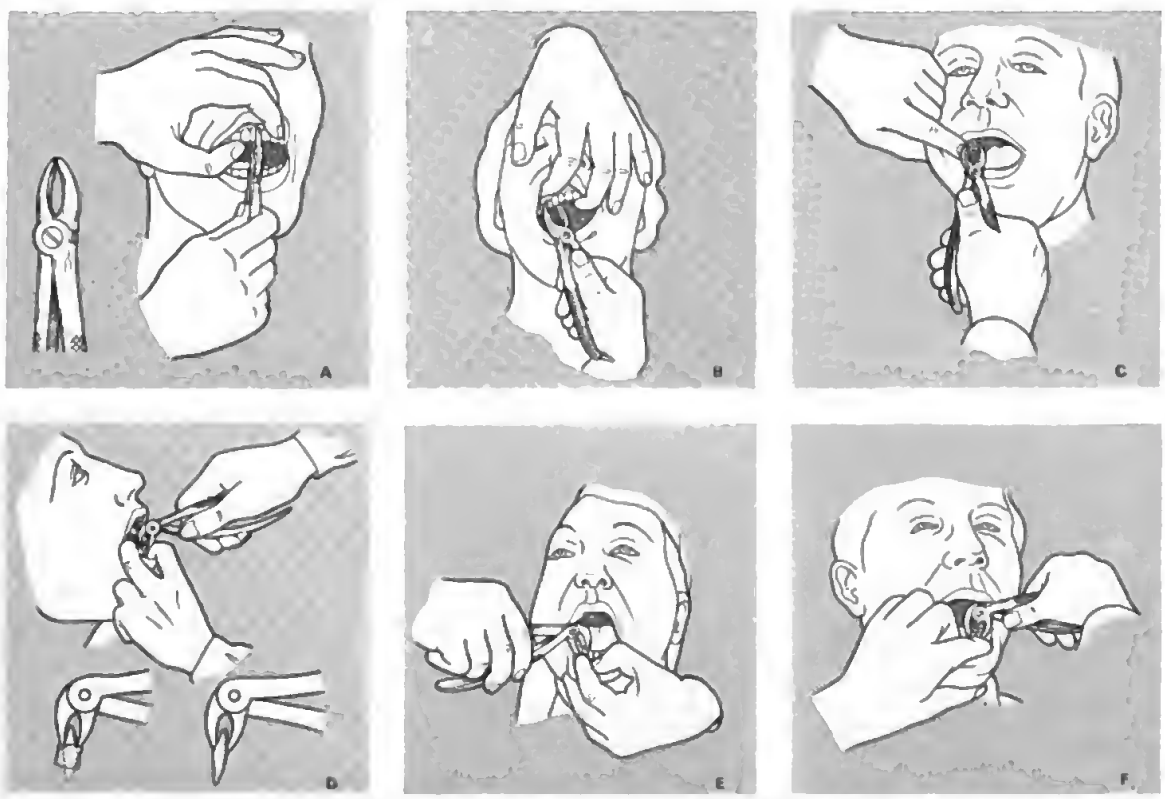


Fig. 38. Disegni schematici che illustrano il modo di impugnare le pinze, la presa dei d. e la posizione delle mani e delle dita da parte dell'operatore, durante l'estrazione dentale. *A*) Avulsione di un incisivo superiore, *B*) Avulsione del primo premolare superiore. *C*) Avulsione di un molare superiore destro (si noti la posizione dell'indice della mano sinistra dell'operatore che protegge la guancia). *D*) Avulsione di un d. frontale inferiore (si noti il modo di afferrare, con i becchi della pinza, il colletto del d.). *E*) Avulsione del canino inferiore di destra (si noti il modo con cui la mano sinistra dell'operatore allontana il labbro inferiore). *F*) Avulsione dei d. inferiori posteriori (si noti come l'operatore operi la protezione delle parti molli). (*Da De Fazio, ridisegnata*).

Digitized by Google

terapeutici a base di coagulanti. In alcuni casi è necessario ricorrere alla cauticazione con termocauterio. Molto più gravi sono invece le *emorragie secondarie*, determinate da alterazioni della coagulazione del sangue (ad es. trombocitopenia, emofilia, etc.).

Il dolore postoperatorio è sempre legato ad una alveolite, qualora il d. estratto fosse accompagnato da una parodontite. In questi casi il coagulo che si forma nell'alveolo «seppellisce» il focolaio settico con conseguente formazione di una osteite acuta. La rimozione del coagulo e il drenaggio del medesimo con garza allo iodoformio fanno cessare il dolore entro 12-24 h.

Profilassi stomatologica

Il bambino, fino all'età di 6 mesi, non presenta d.; perciò, in questo periodo, l'igiene della bocca non riveste grande importanza; ma se i d. non sono ancora erotti, l'odontogenesi è, invece, in pieno sviluppo e l'alimentazione assume, perciò, una grande importanza e richiede grande cura, affinchè il bambino abbia a disposizione i materiali che gli sono necessari per la crescita corporea.

All'età di 6 mesi cominciano a spuntare i primi d. di latte e la dentatura decidua diviene completa all'età di 2-2 1/2 anni, con la presenza nella bocca di 20 d. È bene che si abbia subito cura della dentizione di latte del bambino asportando i residui di cibo dagli interstizi per mezzo di uno spazzolino o con batuffoli di ovatta; è bene insegnare al bambino più grandicello le pratiche dell'igiene orale e sorvegliare che queste siano eseguite regolarmente e divengano un'abitudine.

Per quanto riguarda la profilassi postnatale della carie dentale, che è il fulcro di tutta la profilassi stomatologica, è da mettere in rilievo che la sorveglianza odontoiatrica dovrebbe iniziarsi fin dal 3° anno di vita, epoca in cui il bambino ha in bocca una dentatura di latte già completa. Su questa dentatura, nel periodo che possiamo chiamare prescolare, bisogna portare osservazioni periodiche. È importantissimo preservare dalla carie e dall'avulsione i d. di latte: infatti rimanendo in bocca fino all'epoca scolare, nella quale saranno sostituiti da quelli permanenti, con la loro presenza assicurano un armonico sviluppo dei mascellari e conservano lo spazio ai d. di sostituzione, permettendo a questi un buon allineamento sulle arcate dentarie.

Con l'igiene della bocca bisogna evitare soprattutto che la carie si stabilisca in questi d. o sorprenderla all'inizio, quando ancora non dà sintomi dolorosi, e curarla. La carie iniziale non è dolorosa a curarsi e il piccolo paziente non ne riporterà una sgradevole impressione. L'uso razionale dello spazzolino da d. ha per questi piccoli un grande valore profilattico.

A 6 anni, con l'eruzione dei primi molari permanenti, s'inizia la dentatura mista, che si protrae fino all'11° anno, e ha inizio anche la vita scolastica. Moltissimo si può fare nell'ambiente scolastico, ove affluiscono, si può dire, tutti i fanciulli, per la prevenzione della carie, per la bonifica delle bocche, attuando tutte quelle norme che costituiscono la profilassi collettiva. Occorre, pertanto, che gli scolari vengano periodicamente sottoposti all'osservazione medica, onde scoprire la carie iniziale che, a volte, specialmente quando è interstiziale, è di difficile rilievo e qualche volta richiede l'indagine radiografica.

Vi sono individui che hanno tendenza spiccata alla carie; in questi casi alcuni AA. consigliano di sopprimere preventivamente le fossette e i solchi delle superfici trituranti dei d., che costituiscono la sede di elezione della carie, e di preparare al loro posto delle cavità che poi vanno otturate con materiali resistenti (amalgama di argento, intarsi d'oro); la preparazione di queste cavità, peraltro non dolorosa, va estesa fino alle zone immuni dalla carie, che sono costituite dalle cuspidi dei d.

Occorre, inoltre, creare nel fanciullo una coscienza igienica, insegnargli ad attuare la profilassi odontoiatrica individuale e fargli comprendere l'importanza che questa ha nei riflessi della vita.

Preziosa è l'opera, in questo campo, degli insegnanti, delle visitatrici scolastiche, dei medici odontoiatrici scolastici.

In questi ultimi anni, nel campo della profilassi dentale, si è prospettata, ed è stata sperimentata su larga scala, la possibilità di utilizzare il fluoro (v.). Questo elemento era stato già da molto tempo riscontrato, con l'analisi chimica, in quantità minime, e apparentemente trascurabili, nella costituzione dei tessuti dentali. Le prime osservazioni relative all'azione del fluoro sull'organismo furono eseguite sulle popolazioni di particolari zone (nel Marocco francese, a Chiaia e a Campagnano in Italia e in altre località). Si era notata in quelle popolazioni la presenza di d. macchiati, che apparivano anche dotati di una netta resistenza alla carie.

Dai numerosi studi eseguiti si è dedotto che le macchie in questi d. erano dovute alla presenza del fluoro, di cui sono ricche le acque delle zone sopra dette, usate da quelle popolazioni. Si è pure constatato che un eccesso di fluoro, oltre, cioè, il limite ottimale stabilito nel rapporto di 1 : 1.000.000 nelle acque di uso domestico, riesce dannoso all'organismo. In base a tali studi in America e in molte altre nazioni si è attuata la profilassi della carie su parte della popolazione, fluorurando le acque potabili nella proporzione di 1 : 1.000.000. Nelle località in cui la popolazione fa uso di acque fluorurate, la carie dentale appare ridotta di 1/3.

I fluoruri, assunti per via alimentare nella piccolissima quantità utile, agiscono favorevolmente sulla struttura dei d. nel periodo della formazione dello smalto; è perciò utile che l'alimentazione della donna gravida, del bambino e del fanciullo fino ai 10 anni, contenga piccolissime dosi di questo bioelemento che può venire somministrato anche sotto forma di compresse.

Oltre che alla somministrazione per via interna si è pensato alla possibilità di usare il fluoruro tropicamente per mezzo d'impregnazione dello smalto dei d., in quelle zone che risultano ipocalcificate, ricche di scleroproteine, e perciò facile preda del processo carioso.

Le applicazioni di fluoruro sui d. vanno fatte con cautela. Si usa la soluzione al 2% di fluoruro di sodio in acqua distillata; questa soluzione va applicata con attenzione sui d. per mezzo di un batuffolino di cotone, e la gengiva e le guance vanno protette con cuscinetti di cotone. I d. vanno prima attentamente esaminati e accuratamente puliti e va praticata l'ablazione del tartaro; si deve provvedere ad isolare i d. e ad asciugarli bene con getto di aria calda compressa. La soluzione di fluoruro di sodio va applicata su tutte le superfici dei d., anche su quelle interstiziali. Si lascia agire il fluoruro per 5 min; quindi, dopo aver essiccato i d. con insufflazione di aria calda, si passa su di essi una vernice protettiva.

Nella prima seduta si fa l'applicazione di fluoruro, o su una sola delle arcate dentali, o sulle emiarcate superiore ed inferiore dello stesso lato. A distanza di 1 settimana si pratica la seconda seduta.

Le applicazioni di fluoruro dovrebbero essere ripetute all'età di 3, 7, 10 e 13 anni, ma le dette epoche possono variare in rapporto all'eruzione dei d.; l'applicazione praticata a 3 anni serve a proteggere i decidui, le successive i primi molari, i premolari e i secondi molari.

Non si ha ancora esperienza sufficiente per poter esprimere un esatto giudizio sul valore profilattico del metodo; secondo alcuni AA. con tale metodo la carie viene ridotta di più di 1/3.

Tra le cause predisponenti alla carie dentale, la mancanza dell'igiene della bocca è ritenuta una delle più importanti. Le pratiche dell'igiene orale sono varie: lo sciacquarsi la bocca, l'uso del filo di seta, l'uso dello spazzolino e dei dentifrici.

In seguito a ripetuti sciacqui della bocca è stato constatato che il contenuto batterico diminuisce notevolmente, in quanto viene meccanicamente allontanato insieme ai residui alimentari rimossi dal passaggio del liquido attraverso gli spazi interdentali. Non ha importanza che il liquido sia antisettico, in quanto lo sciacquo ha un'azione prevalentemente meccanica; può riuscire utile una soluzione salina di cloruro di sodio (2 cucchiaini in 1 l d'acqua), in quanto il sale ha azione antiputrida.

Il filo di seta va fatto passare tra i d. contigui e serve a pulire le facce interstiziali; con il filo di seta si può ledere la papilla interdentale per cui va usato con attenzione. L'uso del filo di seta si rende utile negli individui che presentano d. accavallati, con spazi interdentali molto stretti, con otturazioni sulle facce interstiziali, con corone artificiali.

L'uso dello spazzolino dentale costituisce il mezzo più semplice, più pratico e più sicuro per attuare una buona igiene orale. Questa pratica igienica va insegnata al bambino che già

Digitized by Google

all'età di 4-5 anni deve averla appresa in modo corretto. La pulizia con lo spazzolino va fatta 3 volte al giorno: al mattino dopo la colazione, a metà giornata dopo il pranzo, alla sera prima di coricarsi.

Lo spazzolino dentale deve essere di modello piccolo, con manico leggermente arcuato; deve avere le setole riunite a ciuffi e di lunghezza diversa; la base d'impianto delle setole deve avere dei fori per evitare il ristagno dei liquidi tra i ciuffi. La sterilizzazione dello spazzolino è difficile, occorre tuttavia aver cura che sia ben pulito. Le zone da detergere sono costituite dagli spazi interdentali, ove sono allogate le papille, e dai colletti dei d. ai quali aderisce il bordo gengivale. L'azione meccanica dello spazzolino si esplica perciò contemporaneamente sui d. e sulle gengive, che, data la loro diversa costituzione, offrono una diversa resistenza. La tecnica da usare deve, pertanto, raggiungere lo scopo di detergere bene le superfici dei d. senza danneggiare le gengive; deve, cioè, permettere di realizzare un massimo di pulizia con un minimo di danni. Molto spesso invece si fa uso dello spazzolino in modo irrazionale e in fretta, con movimenti violenti e rapidi, che provocano lesioni al colletto dei d. sotto forma di abrasioni vestibolari cuneiformi e lesioni gengivali.

La pratica corretta comporta che la spazzolatura sia fatta in senso verticale con movimento dall'alto al basso per i d. dell'arcata superiore e dal basso in alto per quelli dell'arcata inferiore. In tal modo le setole dello spazzolino possono penetrare negli interstizi dei d. e detergerli; qualche colpo di spazzola in senso orizzontale basta a detergere le zone dei colletti. La spazzolatura deve essere fatta con la medesima cura, sia sulle facce vestibolari che sulle facce linguali o palatine dei d.; bisogna insistere specialmente sulle facce vestibolari dei molari superiori e su quelle linguali degli incisivi inferiori, ove, per la vicinanza degli sbocchi delle ghiandole salivari, il tartaro si deposita più abbondantemente.

Con lo spazzolino si usano comunemente i dentifrici sotto forma di paste, di saponi, di polveri, di liquidi; all'azione meccanica dello spazzolino si aggiunge in tal modo l'azione chimica dei dentifrici. Questi non sono indispensabili e possono essere nocivi se contengono polveri abrasive o acidi e antisettici troppo concentrati (v. DENTIFRICI). I correttivi che si aggiungono ai dentifrici lasciano un gradito sapore nella bocca e favoriscono la pratica dell'igiene orale.

Bibliografia

Archer H. W., *Oral Surgery*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Benagiano A., *Lezioni di clinica odontoiatrica*, 1967, UTET, Roma.
Bennett D. I., *Brit. Dent. J.*, 1965, 8, 309.
Bercher A. *et al.*, *Pathologie dentaire*, 1950, 3 ed., Masson, Paris.
Frey H., Ruppe Ch., *Pathologie de la bouche et des dents*, 1933, Baillière, Paris.
Gottlieb B., *Dental Caries*, 1947, Lea & Febiger, Philadelphia.
Grossman L. I., *Endodontic Practice*, 1965, Lea & Febiger, Philadelphia.
Grippaudo G., *Minerva Stomat.*, 1973, 22, 131.
Magitot E., *Traité de la carie dentaire*, 1867, Baillière, Paris.
Orban's Oral Histology and Embriology, 1966, Mosby, St. Louis.
Palazzi S., *Trattato di odontologia*, 1932, 2 ed., Vallardi, Milano.
Ramfjord S. P., Major A. A., *L'occlusione*, 1969, Piccin, Padova.
Roccia B., *Odontostomatologia e chirurgia maxillo-facciale*, 1967, UTET, Torino.
Saravalli M., *Manuale di stomatologia*, 1948, Minerva Medica, Torino.
Thoma K., *Trattato di chirurgia orale*, 1960, Cortina, Pavia.

ANDREA BENAGIANO E GUIDO GRIPPAUDO

DENTIFRICI

F. *dentifrices*. - I. *tooth-pastes*. - T. *Zahnpäste*. - S. *dentifricos*.

Sono prodotti del libero commercio destinati a coadiuvare l'igiene orale effettuata con lo spazzolamento dei denti. Possono essere liquidi e in polvere, ma più sovente sono sotto forma di creme più o meno dense, sempre di consistenza tale però da permetterne la spremitura dai tubi in cui vengono confezionate.

Ad un buon dentifricio si richiede di avere un sapore gradevole, di non essere irritante per le mucose, di non contenere abrasivi, di possedere un pH stabile intorno a 7 e di non arrecare danno alcuno sia localmente che all'organismo *in toto* anche dopo prolungato uso di esso.

Allo scopo di mantenere un buono stato d'igiene orale, alle loro primitive attività detergenti si è aggiunta un'azione antisettica. In seguito si è cercato di includere in essi sostanze che potessero avere effetti benefici: in particolare un'azione profilattica direttamente intesa alla prevenzione della carie e della malattia parodontale.

Nella loro composizione sono presenti alcuni principi attivi che ne determinano le caratteristiche principali, correttivi se necessari, eccipienti ed eventualmente coloranti.

L'azione detergente è esercitata da sostanze tensioattive destinate a facilitare l'allontanamento dagli interstizi e dai colletti dei denti e dalle fossette e dai solchi degli stessi, sia dei residui alimentari che dei depositi di materia alba onde evitare la formazione della placca batterica e del tartaro.

Il sapone neutro costituisce un ottimo detergente, in quanto scioglie i grassi che si depositano sui denti, non è tossico, non è irritante ed è economico, ma ha l'inconveniente di essere sgradevole al gusto.

Possiedono azione detergente anche alcune polveri impalpabili, di grandezza microscopica e perciò innocue, ricavate dalla triturazione di prodotti minerali quali il carbonato di calcio precipitato, il carbonato di magnesio ed alcune crete, e di prodotti vegetali quali la corteccia di china, le radici di ratania, i rizomi di iris, etc. Sono invece da evitare perchè dannose, anche se molto minute, le polveri di pomice e di osso di seppia che possono ledere — a lungo andare — la superficie dello smalto.

Gli antisettici usati sono il timolo, l'eugenolo, l'ac. fenico, il creosoto, etc., naturalmente a basse concentrazioni per non risultare nocivi.

Per rendere accettabile il sapore del d., oltre ad usare quali correttivi le essenze di menta, di timo, di cannella, di garofano, etc., si procede alla dolcificazione di essi. Poiché però si è visto che gli zuccheri possiedono indirettamente un'attività cariogena, si è passati a prodotti dolcificanti sintetici che nulla hanno a che vedere con la composizione chimica dei glicidi; per la stessa ragione sono stati introdotti in commercio d. di gusto modicamente salato che, dopo una prima incertezza, si rendono accettabili.

Rientrano a volte nella composizione dei d. anche sostanze coloranti naturali, quali la cocciniglia e la clorofilla, o sintetiche. Uno degli eccipienti più usati è la glicerina per le paste mentre per i liquidi è usato l'alcol etilico.

Da quando si è accertato sperimentalmente che il fluoro (v.) possiede un'azione profilattica verso la carie dentaria si è addivenuti all'aggiunta di esso a vari d. sotto forma di composti diversi a seconda della loro capacità di liberare ioni F. Si è perciò aggiunto sodio monofluorofosfato allo 0,76%, o il fluoruro stannoso allo 0,4% (il primo si è rivelato molto stabile a differenza del secondo), e più recentemente il fluorofosfato acido che si è rivelato più efficace degli altri nella prevenzione della carie.

Sempre per scopi profilattici si sono addizionate sostanze antienzimatiche destinate ad inattivare gli enzimi prodotti dai batteri e sostanze capaci di impedire la formazione della placca e del tartaro.

V. anche: DENTI.

GUIDO GRIPPAUDO

DENTINA: V. DENTI.

DENTIZIONE: V. DENTI; BAMBINO (II, 1859).

Digitized by Google

DENUNCIA E REFERTO MEDICO

F. *dénonciation et rapport médical.* - I. *denunciation and medical report.* - T. *Anzeige und ärtzlicher Bericht.* - S. *denunciación y relación médica.*

SOMMARIO

Denuncia sanitaria (col. 2191). - **Referto medico** (col. 2194).

Denuncia sanitaria

La *denuncia* [d.], in senso generale, è l'atto con il quale vengono segnalati all'autorità competente fatti che si ha interesse siano portati a sua conoscenza, oppure che ai pubblici poteri interessa conoscere.

La prima ipotesi costituisce un diritto di ogni cittadino, perché con tale atto, mediante il quale vengono comunicate all'autorità competente notizie su fatti dei quali si ha cognizione, viene esercitata una prerogativa intesa alla protezione o alla tutela di un diritto; in tale caso le d. sono facoltative.

Le d. divengono obbligatorie nei casi in cui corrispondano ad un preciso dovere di ogni cittadino oppure promanino dall'obbligo, sancito da leggi o regolamenti, che hanno alcune categorie di cittadini, le quali, in relazione con una specifica attività professionale, possono venire a conoscenza di fatti che coinvolgono o contrastano interessi collettivi.

Sono queste le d. che interessano i medici in quanto tali, perché obbligatorie: i fatti che formano la loro materia possono essere considerati giusta causa imperativa di rivelazione del segreto professionale e per la loro omessa d. sono previste sanzioni.

Peraltro le d. mediche possono riguardare fatti relativi all'esercizio professionale in genere, oppure a forme particolari di attività professionale: le prime sono obbligatorie per ogni medico; le seconde per quelli che, anche saltuariamente, esercitano quella particolare attività.

Dall'art. 103 del T.U. delle leggi sanitarie (R.D. 27 luglio 1934, n. 1265) e da altri disposti di legge derivano ai medici l'obbligo delle seguenti denunce.

1. *Denuncia delle cause di morte.* – Deve essere fatta entro 24 h dall'accertamento del decesso al sindaco del comune, su speciali moduli reperibili presso l'ufficio di stato civile, rispondendo alle domande in quelli contenute. Tale d. è obbligatoria sia per il medico curante sia per il medico incaricato di autopsia o di riscontro diagnostico; infatti, ai sensi dell'art. 1 del Regolamento di polizia mortuaria (R.D. 21 dicembre 1942, n. 1880), nel caso di decesso senza assistenza medica la d. della presunta causa di morte deve essere fatta dal medico necroscopo. Qualora il sanitario non sia in grado di esprimere un giudizio al riguardo o quando egli sia stato chiamato a morte avvenuta oppure quando vi siano segni o sospetto di morte violenta, a parte l'obbligo del referto medico [r. m.] all'autorità giudiziaria, la causa del decesso potrà essere determinata mediante indagine anatomopatologica, a norma della legge sul riscontro diagnostico. La scheda di morte ha finalità esclusivamente statisticosanitarie.

2. *Denuncia degli aborti.* – I medici sono obbligati a denunciare in modo circostanziato al medico provinciale, entro 2 giorni dall'accertamento, ogni caso di aborto (v.) per il quale essi abbiano prestato la loro opera o del quale siano venuti comunque a conoscenza nell'esercizio della loro professione, purché di tale evento esistano tracce obiettivabili. Si precisa che in tale sede per aborto s'intende l'interruzione della gravidanza prima del 180° giorno dall'inizio della gestazione. La d. al medico provinciale, che è indipendente dal r. m. all'autorità giudiziaria e che non esime il medico dall'obbligo del referto quando sussistano le condizioni sotto indicate, deve rimanere segreta; ma il medico provinciale, come qualunque pubblico ufficiale, ha da parte sua il dovere di informare, ai sensi dell'art. 361 C. P., l'autorità giudiziaria dei reati di cui sia venuto a conoscenza nell'esercizio o a causa delle sue funzioni; sta quindi nel potere discrezionale del medico provinciale far seguire o meno alla d. del medico l'informazione all'autorità giudiziaria del caso a lui denunciato. Peraltro, mentre la d. al medico provinciale deve essere fatta in tutti i casi di aborto (spontaneo, accidentale, criminoso o terapeutico) entro i limiti fissati dalle norme sopra ricordate, il r. m. in caso di aborto criminoso deve essere fatto soltanto quando non si esponga la persona assistita a procedimento penale (aborto di donna non consenziente; consenso estorto con violenza, minaccia o suggestione, ovvero carpito con inganno; donna minore degli anni quattordici o che comunque non ha la capacità d'intendere o di volere). In caso di morte della donna, consecutiva a manovre abortive, il r. m. va sempre redatto, venendo naturalmente a cessare per lei il pericolo di procedimento penale. La d. di aborto deve essere presentata anche in quei casi nei quali l'evento abortivo sia derivato da una lesione personale.

La normativa in materia potrà subire modificazioni in un prossimo futuro sia perché proposte di legge per una diversa regolamentazione dell'aborto sono state presentate in Parlamento sia per l'avanzata richiesta di referendum abrogativo delle leggi vigenti.

3. *Denuncia della nascita di infanti deformi.* – Questa d., che non ha il significato di dichiarazione di nascita ed è pertanto da questa indipendente, deve essere inviata su apposito modulo dal medico al sindaco e all'ufficiale sanitario, entro 2 giorni dal parto al quale egli abbia prestato assistenza, relativamente alla nascita di ogni infante deforme e con particolare riguardo per le deformità congenite dell'apparato locomotore, specificandone altresì la natura e l'estensione.

4. *Denuncia dei casi di lesione da cui sia derivata o possa derivare una inabilità permanente al lavoro.* – Il medico è tenuto a denunciare al sindaco e all'ufficiale sanitario, entro 2 giorni dall'accertamento, i casi di lesione per qualsiasi causa acquisita da lui osservati e da cui sia derivata o possa derivare una inabilità al lavoro, anche parziale, di carattere permanente (R. D. L. 11 febbr. 1941, n. 1127; art. 103 del T. U. delle leggi sanitarie), ma non i casi di infortunio sul lavoro e di malattie professionali protetti dalla legislazione in materia.

5. *Denuncia dei trattamenti terapeutici atti a causare la sterilità nella donna.* – Il medico è obbligato a denunciare al medico provinciale, entro 2 giorni dall'inizio, ogni trattamento terapeutico che cagioni o possa cagionare la sterilità della donna, anche se temporanea. Nella d., il cui contenuto deve rimanere segreto, vanno indicati le generalità e il domicilio della donna, la data e le modalità delle cure e le cause che hanno determinato l'intervento (L. 12 marzo 1942, n. 427).

6. *Denuncia delle malattie infettive e diffusive o sospette di esserlo.* – Il medico che nell'esercizio della sua professione sia venuto a conoscenza di un caso di malattia infettiva e diffusiva o sospetta di esserlo, pericolosa per la salute pubblica, deve (art. 254 T. U. leggi sanitarie) immediatamente farne d. al sindaco e all'ufficiale sanitario comunale e coadiuvarli, se occorra, nell'esecuzione delle disposizioni per impedire la diffusione delle malattie stesse e nelle cautele igieniche necessarie. Sorgendo dubbi sulla denunciabilità, dovrebbe applicarsi il disposto dell'art. 103 del T. U. delle leggi sanitarie, che fa obbligo al medico d'informare il medico provinciale e l'ufficiale sanitario di fatti che possono interessare la salute pubblica.

Secondo le disposizioni contenute nel D. M. 23 aprile 1940, integrate dal D. M. 26 marzo 1941 e dai decreti dell'Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità pubblica del 13 ottobre 1947, 1° agosto 1953 e 14 gennaio 1955, nonché dal D. M. 15 gennaio 1960, la d. deve essere fatta per le seguenti malattie: peste, colera, febbre gialla, lebbra, tifo petecchiale e forme dermotifosimili, vaiolo e vaioloide, alastrim, varicella, morbillo, scarlattina, parotite epidemica, febbre tifoide e infezione da paratifo, enterite coleriforme (*cholera nostras*), dissenteria bacillare, dissenteria amebica e amebiasi, brucellosi (febbre ondulante), reumatismo poliarticolare acuto, infezione puerperale, difterite, pertosse, meningite cerebrospinale, influenza, poliomielite anteriore acuta, encefalite letargica, psittacosi, tularemia, leishmaniosi, febbre ricorrente, spirochetosi ittero-emorragica, malaria, pustola maligna, morva nell'uomo, rabbia nell'uomo e morsicatura dell'uomo da animali rabidi o so-

Digitized by Google

spetti di esserlo, anchilostomiasi, trichinosi, oftalmobleorrea dei neonati, sifilide da baliatico, epatopatie acute primitive di natura infettiva da agenti etiologici non individuabili in forma sia sporadica sia epidemica con o senza ittero, in forma grave (atrofia giallo-acuta) o in forma lieve (ittero catarrale), febbre Q (infezione da *Coxiella burneti*), tetano, idatidosi, nevrassiti primitive a etiologia virale accertata o sospetta, tbc polmonare, tbc cutanea ulcerosa, tbc ossea e ghiandolare con seni fistolosi, malattie veneree e qualsiasi forma di congiuntivite contagiosa, vulvovaginiti, tigna e scabbia.

Ai sensi dell'art. 330 del T. U. delle leggi sanitarie, ogni caso di pellagra, anche sospetto, deve essere denunciato; inoltre l'art. 3 del predetto D.M. 23 aprile 1940 fa obbligo di d. per i casi di «gozzo endemico, di pellagra, di scorbuto infantile, di rachitismo nei bambini sotto i 3 anni, di gastroenterite dell'infanzia nei bambini sotto i 2 anni».

7. *Denuncia delle malattie veneree.* – Oltre alla d. delle malattie veneree nei casi accertati nella collettività, l'art. 5 della L. 25 luglio 1956, n. 837, concernente la profilassi delle malattie veneree (blenorragia, ulcera venerea, lue, linfogranulomatosi inguinale nel periodo di contagiosità), stabilisce che il sanitario, il quale constati un caso di malattia venerea che non sia stato ancora accertato da un altro sanitario, deve darne immediatamente notizia al medico provinciale, segnalando le informazioni assunte dalla persona malata circa la fonte del contagio e comunicando, ai soli fini statistici, il sesso, l'età, il comune di residenza della persona presentatasi alla cura, esclusa ogni altra indicazione sulla sua identità. Il medico provinciale, qualora ragioni di sanità lo richiedano, può fare obbligo ai sanitari di segnalare le generalità degli assistiti affetti da malattie veneree in fase contagiosa.

8. *Denuncia degli infortuni agricoli.* – In base alle norme stabilite dal D. P. R. 30 giugno 1965, n. 1124, sull'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali (cfr. art. 238), qualunque medico presti la prima assistenza a un infortunato è obbligato a rilasciare un certificato della visita quando, a suo giudizio, la lesione possa avere per conseguenza una inabilità che importi l'astensione assoluta dal lavoro per più di 3 giorni. Il certificato ha valore anche come d. dell'infortunio e deve essere compilato su un modulo speciale. Il medico deve curare, sotto la sua responsabilità, che il certificato sia consegnato, non oltre il giorno successivo a quello della prima assistenza, all'ufficio postale per l'invio alla sede locale dell'istituto assicuratore (I.N.A.I.L.). Nei casi di infortunio seguito da morte o da lesioni tali da doversi prevedere la morte dell'infortunato o una sua inabilità assoluta al lavoro superiore ai 30 giorni, il medico è obbligato a trasmettere direttamente copia del certificato-d. all'autorità di P. S. Inoltre, in caso di infortunio mortale, il medico deve darne avviso per telegrafo immediatamente e in ogni caso entro 24 h dall'infortunio all'istituto assicuratore (art. 239), cioè all'I.N.A.I.L. L'obbligo del certificato-d. in caso di infortunio agricolo spetta dunque tassativamente al primo medico che abbia prestato la propria assistenza all'infortunato e, per i certificati di prolungamento e per quelli definitivi, al medico curante.

9. *Denuncia degli infortuni in persona degli artigiani.* – Ai sensi dell'art. 203 del D. P. R. 30 giugno 1965, n. 1124, in caso di infortunio sul lavoro del titolare di azienda artigiana, il sanitario che abbia per primo constatato le conseguenze dell'infortunio è obbligato a darne immediata notizia all'istituto assicuratore (I.N.A.I.L.).

10. *Denuncia delle malattie professionali.* – La legge stabilisce per le malattie professionali due distinte d.:

a) d. delle malattie professionali tutelate dall'assicurazione obbligatoria del settore dell'agricoltura: ai sensi dell'art. 251 del D. P. R. 30 giugno 1965, n. 1124 e del D. P. R. 9 giugno 1975, n. 482, il medico che ha prestato assistenza ad un lavoratore affetto da malattia ritenuta professionale deve trasmetterne il certificato-d. all'istituto assicuratore (I.N.A.I.L.) entro 10 giorni dalla data della prima visita medica quando la malattia possa, a suo giudizio, determinare inabilità che importi l'astensione assoluta dal lavoro per più di 3 giorni;

b) d. delle malattie professionali indicate in apposito elenco: questa d. è prescritta dall'art. 139 del medesimo T. U. 30 giugno 1965 n. 1124, per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. La d. obbligatoria per ogni medico che riconosca l'esistenza di una delle malattie professionali indicate in un elenco approvato con D. P. R. 9 giugno 1975, n. 482, dovrà eventualmente essere presentata all'Ispettorato provinciale del lavoro.

11. *Denuncia di pericolosità degli affetti da malattia di mente, da cronica intossicazione da alcol o da sostanze stupefacenti.* – Anche questa d. è obbligatoria per qualunque sanitario esercente che abbia assistito o esaminato persone affette «da malattia di mente e da grave infermità psichica le quali dimostrino o diano sospetto di essere pericolose a sé o ad altri» e così pure persone che risultino «affette da cronica intossicazione prodotta da alcol o da sostanze stupefacenti».

La d. deve essere fatta entro 2 giorni all'autorità di P. S.

Le disposizioni relative a tali d. sono contenute nell'art. 717 C. P., nell'art. 153 del T. U. delle leggi di P. S. (R. D. 18 giugno 1931; n. 773) e nella legge 22 ottobre 1954, n. 1041.

12. *Denuncia delle persone affette da intossicazione cronica prodotta da stupefacenti.* – Ai sensi degli artt. 20 e 21 della L. 22 ottobre 1954, n. 1041, che disciplina la produzione, il commercio e l'impiego degli stupefacenti, il medico che assiste o visita una persona affetta da intossicazione cronica prodotta da stupefacenti deve farne d., entro 2 giorni, all'autorità di P. S. Inoltre il pretore, su richiesta di quest'ultima o di qualsiasi altro interessato, e previo accertamento medico, ordina il ricovero in casa di salute o in ospedale psichiatrico, perché sia sottoposto alla cura disintossicante chi, a causa di grave alterazione psichica per abituale uso di stupefacenti, si renda comunque pericoloso a sé e agli altri o riesca di pubblico scandalo. Naturalmente, gli stati di intossicazione acuta da alcol o da sostanze stupefacenti (se causa di pericolosità) dovranno essere denunciati a norma dell'art. 153 del T. U. delle leggi di P. S. in quanto si tratta di psicosi esogene acute.

Al momento attuale (novembre 1975) è stata approvata dal Senato una nuova legge in materia, che è ora all'esame dell'altro ramo del Parlamento.

13. *Denuncia delle vaccinazioni antivaiolosa, antitifica, antidifterica, antitetanica e antipoliomielitica.* – Per quanto concerne la vaccinazione antivaiolosa, ai sensi dell'art. 19 del R. D. 31 marzo 1892, n. 328, i medici vaccinatori devono darne notizia all'ufficio sanitario comunale. Per quanto attiene alla vaccinazione antitifica (obbligatoria per talune categorie di persone o in particolari circostanze: minaccia epidemica), ai sensi dell'art. 4 del D. C. G. 2 dicembre 1926, il medico che la esegue deve darne comunicazione all'ufficiale sanitario. Per quella antidifterica (obbligatoria per tutti i bambini dal 2° al 10° anno di età) a norma dell'art. 8 del D. C. G. 7 marzo 1940, i medici privati che hanno eseguito la vaccinazione stessa devono darne immediatamente notizia, per iscritto, all'ufficio comunale di igiene. Quanto a quella antitetanica (obbligatoria per alcune categorie di lavoratori più esposti ai rischi dell'infezione tetanica, e per «gli sportivi, all'atto dell'affiliazione alle federazioni del C.O.N.I.») l'art. 10 del D. P. R. 7 sett. 1965, n. 1301, dispone che i medici, che nell'esercizio professionale pratichino vaccinazioni antitetaniche, sono tenuti a darne sollecita comunicazione all'ufficiale sanitario locale.

Infine l'art. 1 della L. 4 febbraio 1966, n. 51, che impone l'obbligatorietà della vaccinazione antipoliomielitica per tutti i bambini entro il 1° anno di vita, obbliga i medici che nell'esercizio della libera professione hanno eseguito vaccinazioni antipoliomielitiche a darne comunicazione all'ufficiale sanitario.

14. *Denuncia degli apparecchi radiologici.* – Artt. 92 e 93 del D. P. R. 13 febbr. 1964, n. 185: chiunque possieda apparecchi radiologici, usati anche a scopo diverso da quello terapeutico, deve farne d. al medico provinciale entro 10 giorni.

15. *Dichiarazione di nascita.* – Ai sensi del R. D. 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello stato civile, il medico deve provvedere alla dichiarazione di nascita comunicandola all'ufficiale di stato civile entro 10 giorni dalla nascita stessa, quando ciò non possa essere fatto dal padre o da un suo procuratore speciale e solo nei casi nei quali questi ultimi abbiano effettivamente assistito al parto.

Referto medico

Il *r. m.*, per la peculiare importanza riconosciutagli dall'ordinamento positivo e per il valore che assume quale

Digitized by Google

strumento di repressione e, sotto taluni aspetti, di prevenzione della criminalità, non può essere compreso fra le d.

Il r. m. costituisce l'atto obbligatorio con il quale ogni esercente una professione sanitaria dà notizia, alle autorità competenti, di quei casi nei quali abbia prestato la propria assistenza od opera e che possano presentare i caratteri di un delitto per il quale si debba procedere d'ufficio, purchè il referto medesimo non esponga la persona assistita a procedimento penale.

L'omissione di r. m. è un delitto contro l'amministrazione della giustizia, previsto dall'art. 365 C.P., che così recita: « Chiunque, avendo nell'esercizio di una professione sanitaria prestato la propria assistenza od opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto pel quale si debba procedere d'ufficio, omette o ritarda di riferirne all'Autorità competente indicata nell'art. 361, è punito con la multa fino a lire 200.000. Questa disposizione non si applica quando il referto esporrebbe la persona assistita a procedimento penale ».

Quindi perché sorga l'obbligo del referto sono necessarie le seguenti condizioni:

a) esercizio di una professione sanitaria, anche se saltuaria, occasionale o eccezionale; erogazione di una prestazione attiva di assistenza od opera professionale, anche se non richiesta o gratuita;

b) compromissione obiettiva dell'integrità fisica o psichica della persona assistita oppure morte della persona medesima;

c) delitto per il quale si debba procedere d'ufficio: indubbiamente può essere difficile per il sanitario distinguere tali reati da quelli per i quali si procede a sola querela di parte, in quanto è da tenere presente che taluni delitti per i quali non si procede d'ufficio, ma su querela della persona offesa, possono diventare perseguibili d'ufficio o perché concorrono circostanze aggravanti o perché rappresentano l'aggravante di un altro reato, perseguibile d'ufficio oppure no. I delitti per i quali non vi è obbligo di r. m., perchè si procede a querela della persona offesa, sono quelli di violenza carnale (art. 519), di atti di libidine violenti (art. 521), di ratto a fine di matrimonio (art. 522), di ratto a fine di libidine (art. 523), di ratto di minore di anni 14 (art. 524), di seduzione con promessa di matrimonio (art. 526), di corruzione di minorenni (art. 530), di contagio di sifilide e di blenorragia (art. 554), di lesioni personali lievissime e lievi colpose, di lesioni personali dolose lievissime (artt. 582-583), sempre che non concorrano le circostanze aggravanti previste dagli artt. 583 e 585, ad eccezione di quelle indicate nel n. 1 e nell'ultima parte dell'art. 577, nonchè quelli di percosse e di esercizio arbitrario delle proprie ragioni con violenza sulle persone. È necessario però tener presente che in quasi tutte le ipotesi ricordate si procede d'ufficio se il fatto è commesso dal genitore o dal tutore, ovvero da un pubblico ufficiale o da un incaricato di un pubblico servizio, oppure se il fatto è connesso con un altro delitto per cui si deve procedere d'ufficio (art. 542 C.P.); è quindi consigliabile presentare ugualmente il r. m. quando si accertino alterazioni obiettive non spontanee o accidentali;

d) in correlazione con il disposto dell'art. 622 C.P. relativo al segreto professionale, resta escluso l'obbligo del referto qualora questo esporrebbe la persona assistita a procedimento penale. I delitti per i quali non vi è obbligo di referto, perchè si espone la persona assistita a procedimento penale, sono quelli di uso delle armi in duello (art. 396), di aborto di donna consenziente (art. 546), di aborto procuratosi dalla donna (art. 547), di procurata impotenza alla procreazione (art. 552), d'infanticidio (art. 578) (quando il medico sia chiamato ad assistere la donna che ha partorito), di rissa (art. 588), e di fraudolenta distruzione della cosa propria e mutilazione fraudolenta della propria persona (art. 642). L'obbligo del r. m. sussiste invece quando sia sopravvenuta la morte della persona assistita, perchè con il decesso si estingue l'azione penale.

Infine la disposizione relativa all'omissione del referto non si applica anche in quei casi nei quali chi commette il fatto sia « stato costretto dalla necessità di salvare sé medesimo o un prossimo congiunto da un grave e inevitabile nocumento nella libertà o nell'onore » (art. 384 C.P.).

Ai sensi dell'art. 4 C.P.P. il referto deve essere presentato entro 24 h o, se il ritardo può pregiudicare la vita della persona lesa, immediatamente, all'autorità giudiziaria del luogo più vicino o ad altra autorità che ad essa abbia obbligo di riferire, indicando: le persone che hanno determinato l'intervento del referente; il luogo, il tempo e le altre circostanze dell'intervento, il luogo in cui attualmente trovasi la persona lesa e, se possibile, le generalità o quanto altro valga a identificarla; le notizie che servono a stabilire le circostanze, le cause del delitto, i mezzi con cui fu commesso e gli effetti che ha cagionato o può cagionare. Nella suddetta norma è altresì precisato che, qualora più persone abbiano prestato la loro assistenza od opera nella medesima occasione, tutte sono parimenti tenute a presentare il referto, o con atti separati, o con atto unico da tutte sottoscritto, al fine di garantirne comunque la presentazione ed evitare che ciascuno ne lasci la responsabilità ad altri e alla fine nessuno se ne incarichi.

Bibliografia

Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, III, 1970, CAS, Schirru, Roma.

FERDINANDO ANTONIOTTI

DEODORANTI

F. *désodorisants*. - I. *deodorants*. - T. *Desodoratiansmittel*. - S. *desodorantes*.

Si dicono deodoranti le sostanze impiegate per rimuovere o combattere i cattivi odori. Possono agire reagendo chimicamente con le sostanze maleodoranti o contraendo con esse legami di natura fisica o fisicochimica, vincendo l'odore sgradevole con un odore più forte e grato, inibendo e ostacolando processi microbici e fermentativi che portano alla formazione di composti che producono cattivi odori. Le più comuni sostanze ad azione deodorante sono: *ipoclarita di Ca* e *di Na* (liquido di Dakin-Carrel, acqua di Labarraque), *claramina*, etc., che a contatto di sostanze in via di putrefazione, dalle quali provengono idrogeno solforato e ammoniaca, si combinano o cedono cloro formando HCl e S oppure NH_4Cl, sostanze del tutto inodori; la *formalina* e la *soluziane saponosa di formolo*, che hanno energiche proprietà deodoranti, perché la formaldeide si lega con vari composti originatisi dalla putrefazione, specie l'ammoniaca (con la quale forma esametilentetramina), le amine e l'idrogeno solforato; gli *ossidanti*, quali l'*acqua assigenata*, i *perossidi di Zn e di Mg*, l'*azono*, il *permanganato di K*; *polveri inerti* e *adsorbenti* (talco, caolino, carbone vegetale, etc.), il *mentala* (nei dentifrici), il *timola* (nei dentifrici, collutori, gargarismi); il *cresolo puro* e il *cresolo saponato*. La *clorafilla* ha avuto un certo successo qualche anno fa; attualmente, ritenuta di scarsa efficacia, è caduta in disuso.

I d. si applicano sulla cute, sulle mucose accessibili, su piaghe, ferite, entro cavità naturali o artificiali dell'organismo in comunicazione con l'esterno, etc.; si adoperano

Digitized by Google

anche contro il cattivo odore di materiali diversi, di ambienti, etc.

Le sostanze deodoranti vengono usate nel trattamento di ulcere, di affezioni della faringe e della bocca, dell'ozena, della piorrea, di affezioni ginecologiche, etc.

Importanza particolare ha assunto in questi ultimi anni, in seguito al miglioramento delle condizioni igieniche, l'uso cosmetico dei d. allo scopo di eliminare o ridurre l'odore corporeo proveniente dalla secrezione sudorale. Il sudore viene prodotto da due tipi di ghiandole; le eccrine e le apocrine; le prime, sparse per tutto il corpo, secernono un liquido ad elevato contenuto acquoso e praticamente inodoro; le apocrine, localizzate nella regione ascellare, sul petto, nella regione ombelicale e in quella anogenitale, secernono un prodotto più viscoso contenente sostanze azotate, grassi, residui cellulari delle stesse ghiandole, acqua e sali. Questo prodotto, di odore caratteristico, ma non sgradevole all'atto della secrezione, va incontro a decomposizione batterica che lo rende di odore disgustoso. Mentre per ridurre la secrezione delle ghiandole eccrine è sufficiente usare antidiaforetici (v.), per diminuire gli effetti della secrezione apocrina devono essere usati, oltre agli antisudorali, dei prodotti deodoranti.

I prodotti contenenti antisudorali e principi germicidi sono usati molto comunemente per le zone ascellari e vengono preparati in varie forme: dalle lozioni acquose e alcoliche, alle creme e alle preparazioni in *stick* e in *spray*. Spesso i prodotti germicidi vengono incorporati in adatte basi inerti dotate di proprietà assorbenti (talco) insieme con profumi e saponi, sempre allo scopo di ridurre l'odore.

I germicidi più efficaci sono: *esaclorofene*, *composti ammonici quaternari* come l'*olchildimetilbenzilammonio bromuro*, il *cetilpiridinium*, etc. Vengono usati anche antibiotici come *penicillina*, *streptomicina*, *tetraciclina* e, particolarmente, *neomicina*. Certi *sali di alluminio* sono contemporaneamente efficaci antiperspiranti e antibatterici. I più usati sono il *cloridrato* e il *solfato di Al* al 10-20%, efficaci a pH 4,2-4,5. Sostanze quali *ossido* e *perossido di Zn*, *ac. borico* e *ac. benzoico* possono essere incorporate in polveri deodoranti. L'esaclorofene è un d. efficace e adatto per le forme in polvere (0,5%) e in *stick* (0,25%). Anche le *resine a scambio ionico* sono dotate di potere deodorante. I composti ammonici quaternari sono meno indicati nell'uso in polvere, perché il talco ha tendenza ad assorbire i composti quaternari, per cui vengono impiegati in lozioni.

Riportiamo alcuni esempi di d.

Forma in crema:

gliceril monostearato	3,5	parti
glicole polietilenico 1540 monostearato	3,7	»
alcol cetilico	1,0	»
glicole propilenico monolaurato	1,0	»
glicole propilenico	2,0	»
acqua	38,8	»
alluminio cloridrato (50%)	50,0	»
profumo	q. s.	

Forma in *stick*:

triisopropanolamina miristato	1,5	parti
ac. stearico	5,0	»
idrossido di sodio	0,8	»
glicole dietilenico monoetiletere	2,0	»
glicerina	3,0	»
acqua	6,5	»
esaclorofene	0,25	»
alcol etilico (95%)	80,0	»
profumo	q. s.	

Forma in polvere aspersoria:

stearato di zinco	10	parti
ac. borico	10	»
perossido di zinco	20	»
talco	60	»
profumo	q. s.	

Bibliografia

Adami E., *Farmacologia e farmacoterapia*, 1960, 5 ed., Cisalpino, Milano.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., MacMillan, New York.
Greus F., *Diez lecciones sobre dermofarmacia*, 1963, Publicaciones del M. I. Colegio Oficial de Farmaceuticas de Valencia, Valencia.
Sagarin E., *Cosmetics. Science and Technology*, 1957, Interscience, New York.
Wells F. V., Lubowe I. I., *Cosmetics and the Skin*, 1964, Reinhold, New York.

CARLO CARPI

DEONTOLOGIA PROFESSIONALE

F. *déontologie professionelle*. - I. *medical deontology*. - T. *ärztliche Deontologie*. - S. *deontologia médica*.

Generalità

I rapporti professionali fra medico e cliente, fra medico e autorità (sanitaria, giudiziaria, di pubblica sicurezza), fra medico ed enti pubblici e privati, fra medico e medico, fra medico e altri esercenti una professione sanitaria ausiliaria o un'arte ausiliaria delle professioni sanitarie, trovano fonte di disciplina più o meno esplicita e non sempre con interpretazione univoca in leggi, regolamenti, disposizioni amministrative e norme consuetudinarie.

Lo studio di tali rapporti rientra nell'ambito della deontologia medica, la quale può essere definita come (l'etimologia della parola lo dice: *déon* ' dovere, obbligo '; *logos* ' discorso, ragionamento ', quindi ' studio, scienza ') la trattazione dei doveri, e implicitamente dei diritti, del medico.

La condotta professionale del medico ha un fondamento e un contenuto etico di particolare rilievo che trae la sua origine più lontana, nell'ambito della nostra civiltà, dalle norme deontologiche dettate dalla medicina ippocratica. Naturalmente, con lo sviluppo e l'evoluzione della professione sanitaria, sempre più sentita è stata la necessità di disciplinare gli aspetti deontologici dell'esercizio professionale. Sono sorti così diversi codici di deontologia, contenenti le principali norme atte a regolare, soprattutto su un piano etico, l'attività sanitaria.

Al di fuori di quelli fissati per legge, fra i doveri professionali, morali e consuetudinari del medico, ricorderemo il dovere di assistenza e di cura in caso di urgenza e di insostituibilità, della diligente, prudente e competente osservanza delle norme terapeutiche dettate dalla scienza e dall'esperienza e necessarie perché la prestazione sanitaria si svolga regolarmente e con presunzione di successo, quello della pazienza, della calma, del tatto e dell'equilibrio nei rapporti col malato e con i familiari. A questi doveri del medico corrispondono doveri da parte del paziente: obbedienza, rispetto e compenso.

Ricordiamo altresì che il contratto *sui generis* tra medico e ammalato è un'obbligazione di *mezzi* e non di *risultati*; in forza di tale obbligazione il medico è implicitamente impegnato ad usare in modo corretto i mezzi idonei per conseguire la guarigione, ma non è impegnato ad ottenere comunque la guarigione; quindi l'inadempimento è costituito dalla violazione dei doveri inerenti allo svolgimento dell'attività professionale, e non dal mancato raggiungimento del risultato.

Digitized by Google

In sintesi, i doveri del medico si possono compendiare nelle due non transeunti massime: non fare agli altri quello che non vorresti fosse fatto a te e fa agli altri quello che vorresti fosse fatto a te. Con questa eccezione, tuttavia: che non sempre il medico si deve interessare del soddisfacimento della volontà attuale del paziente, ma del vantaggio futuro, onde deve con la propria autorità imporsi al malato in modo da vincere la sua capricciosa resistenza a prestazioni terapeutiche che gli possono essere utili e ad opporsi invece alla richiesta di prestazioni che possono risultare inutili o dannose.

Dell'esercizio medico in generale

1. *Tutela della salute pubblica.* - La tutela della salute pubblica era affidata al Ministero della Sanità, che la esercitava attraverso i suoi organi centrali e periferici.

In base al D.P.R. 14 gennaio 1972 n. 4 sono state trasferite alle Regioni a statuto ordinario, per il rispettivo territorio, le funzioni amministrative degli organi dello Stato in materia di intervento preventivo, curativo e riabilitativo. I nuovi compiti riguardano: la profilassi sanitaria personale (compresa quella per la maternità e l'infanzia, le scuole, gli istituti e le convivenze pubbliche); la tutela sanitaria nei luoghi di lavoro e quella delle attività sportive; l'assistenza psichiatrica e l'igiene mentale; il controllo dei gabinetti di analisi per il pubblico a scopo di accertamento diagnostico e terapeutico, delle case di cura private e di quelle per gestanti; la pubblicità delle case di cura; l'istituzione, la modifica e la soppressione delle condotte medico-chirurgiche e ostetriche e gli altri servizi comunali e provinciali di assistenza sanitaria; i concorsi, lo stato giuridico, il trattamento economico e l'internato dei medici e delle ostetriche condotti e degli altri sanitari addetti ai servizi comunali e provinciali di assistenza sanitaria; la costituzione di consorzi per il servizio di assistenza medico-chirurgica ed ostetrica; il controllo delle farmacie e tutte le altre pratiche amministrative concernenti le medesime; l'assistenza zooiatrica e le condotte veterinarie.

Le altre attività, già in atto, restano di competenza degli organi dello Stato.

I decreti legge 8 luglio 1974 n. 264 e 13 agosto 1974 n. 386 hanno poi stabilito che dal 1° gennaio 1975 l'assistenza ospedaliera, estesa a tutta la popolazione italiana, è gestita dalle Regioni come primo avvio della riforma sanitaria.

2. *Condizioni legali per l'esercizio della professione medica.* - Le condizioni indispensabili per poter esercitare la professione di medico chirurgo sono: essere maggiore di età; avere conseguito il titolo di abilitazione all'esercizio professionale, cioè aver superato l'esame di Stato dopo aver conseguito il diploma di laurea; essere iscritto all'Albo dei Medici; avere fatto registrare il proprio diploma all'ufficio del comune dove s'intende esercitare.

Per l'iscrizione all'Albo, la cui custodia è devoluta all'Ordine dei medici, al pari della disciplina degli iscritti, occorre — salvo eccezioni — essere cittadino italiano, godere dei diritti civili e politici, possedere il certificato di buona condotta, avere conseguito la laurea in medicina e chirurgia (e il diploma di abilitazione all'esercizio professionale) e avere la residenza nella provincia presso il cui Albo si richiede l'iscrizione.

In mancanza delle suesposte condizioni, l'esercizio della medicina cade sotto le sanzioni dell'art. 348 C. P.: esercizio abusivo di una professione.

La cancellazione dall'Albo avviene: per perdita del godimento dei diritti civili, per trasferimento, su domanda o per rinuncia all'iscrizione.

La radiazione dall'Albo è pronunciata contro il medico che abbia subito condanna penale passata in giudicato per alcuni reati di maggior rilievo: per procurato aborto, per istigazione all'aborto e a pratiche contro la procreazione; per non necessaria prescrizione di sostanze stupefacenti; per interdizione dai pubblici uffici o dalla professione per più di 3 anni.

La sospensione dall'esercizio professionale avviene per i casi esplicitamente contemplati dal C. P.: interdizione dai pubblici uffici per meno di 3 anni; condanna penale per taluni reati non colposi di minor rilievo; applicazione di misure di sicurezza; emissione di mandato di cattura.

3. *Obblighi legali del medico.* - Oltre a quelli inerenti all'esercizio della professione, fra i quali emerge con particolare rilievo che la facoltà di curare non può prescindere dal consenso del paziente o di chi ne ha la rappresentanza, sono fissati per legge i seguenti obblighi: 1) di prestar servizio in caso di malattie epidemiche (e di dare disposizioni dirette ad evitare il contagio: art. 256 T. U. Leggi sanitarie); 2) di prestare servizio in caso di disastri tellurici e di pubbliche calamità (D. M. 15 dicembre 1927); 3) di prestare servizio in qualità di perito su richiesta dell'autorità giudiziaria (art. 314 C. P. P.).

4. *Divieti disposti dalla legge al medico.* - 1) Di rivelare segreti (v. sotto); 2) di false attestazioni in certificati (v. CERTIFICATO); 3) di esercizio di farmacia (art. 102 T. U.) e di compartecipazione agli utili delle farmacie; 4) di comparaggio (art. 170 T. U.; agevolazione, dietro compenso, della diffusione di specialità medicinali o di ogni altro prodotto ad uso farmaceutico); 5) di commercio di campioni medicinali (art. 173 T. U.); 6) di non autorizzata apertura di ambulatori, case di cura, etc. (art. 193 T. U.); 7) di non autorizzata custodia di alienati (art. 715 C. P.); 8) dell'impiego di radium per sanitari non specializzati (art. 197 T.U.); 9) di illegittimo uso di cadavere (art. 413 C. P.); 10) di vivisezione (L. 12 giugno 1931).

Dell'esercizio medico in particolare

In tale specifico ambito, oltre le norme deontologiche proprie dell'esercizio professionale della medicina in generale, ricorrono norme particolari proprie delle varie attività professionali del medico: del medico libero professionista, dello specialista, del medico perito, del medico condotto, dell'ufficiale sanitario o medico di sanità pubblica, del medico ospedaliero, del medico nell'ambito del regime di protezione sociale, del medico militare, del medico di bordo, del medico fiduciario delle società di assicurazioni private, del medico sportivo, del medico di fabbrica, etc. Trattasi delle molteplici attività sanitarie derivanti da un lato dalla sempre più complessa articolazione della società, dall'altro dalla prevalenza dell'indirizzo specialistico su quello generale: ambedue caratteristiche peculiari dell'epoca presente.

Di fatto è perciò notevolmente aumentata la congerie dei doveri professionali del medico di oggi rispetto a quelli tradizionali di un tempo per le particolari normative che di volta in volta sono state emanate al riguardo. È stata prospettata, infatti, pure una « deontologia medicosociale » per le indubbie ripercussioni sulla società dell'attività professionale nei molteplici rapporti interpersonali propri del medico nell'attuale prospettiva storica.

Segreto professionale

Di particolare rilievo etico, prima che giuridico, è l'obbligo del segreto professionale: esso deve essere infatti sentito dal medico come un dovere morale e addirittura come un diritto, del quale il più scrupoloso custode e il più convinto assertore deve essere il medico medesimo. Ne costituisce una riprova che la tutela di questo diritto-dovere è stata sancita presso tutte le civiltà e tale istituto è, infatti, ribadito ovunque da tutti i legislatori.

L'art. 622 C. P. fissa il divieto giuridico di violazione del segreto professionale, stabilendo sanzioni, anche detentive, contro il colpevole quando dal fatto — violazione senza giusta causa — possa derivare un nocumento, con la sola clausola limitativa che il delitto (si tratta di un delitto e non di una contravvenzione) è perseguibile solo a querela di parte.

In base al disposto dell'art. 31 C. P. la condanna per tale violazione comporta l'interdizione temporanea dall'esercizio professionale; interdizione che per l'art. 30 C. P. determina la decadenza dall'abilitazione. La legge penale distingue, infatti, l'interdizione da una professione o da un'arte (pena accessoria per i delitti), dalla sospensione dall'esercizio di una professione o di un'arte (pena accessoria prevista per le contravvenzioni). Ne deriva che mentre con l'interdizione si ha decadenza dall'abilitazione, per cui il soggetto che intenda riprendere la professione

Digitized by Google

deve sostenere nuovamente l'esame di abilitazione, con la sospensione invece, scontata la pena, il soggetto può riprendere l'esercizio professionale.

La sopra citata norma penale non si riferisce esclusivamente al medico in quanto l'espressione adoperata — chiunque — è la più lata possibile; ma poiché viene aggiunto « per ragione del proprio stato, o ufficio, o della propria professione o arte », anche il medico è naturalmente compreso nella predetta specificazione, anzi questi, per la natura stessa della propria professione, è maggiormente chiamato in causa; e non soltanto in quanto compia atti relativi all'esercizio professionale, come stabilisce il disposto sull'obbligo del referto (v. DENUNCIA E REFERTO MEDICO), ma in ragione del proprio stato di medico, in quanto, cioè, il sanitario gode maggiormente l'altrui fiducia e con maggiore facilità rispetto ad altri può venire a conoscenza, anche involontariamente, di fatti intimi e delicati che una persona può avere interesse a tenere celati a tutti o ad alcuni, o anche ad una sola persona.

L'espressione « avendo notizia di un segreto » usata dal legislatore dimostra il preciso intendimento di tutelare non soltanto quanto viene appreso per esplicita confidenza del detentore, ma anche quanto possa essere intuito o dedotto dal medico, sia pure indipendentemente dalla di lui volontà.

Non è indispensabile che la notizia abbia o meno importanza: è sufficiente che dalla rivelazione « possa derivarne nocumento »; non è necessario che il nocumento si verifichi: è sufficiente che sussista la possibilità del nocumento. Si tratta di una condizione di punibilità rispetto alla quale è applicabile la regola dell'art. 44 C. P. La rivelazione può essersi manifestata in qualunque modo: con parole, scritti, gesti, sottintesi, etc.; comunque, poichè il reato in esame è punibile soltanto a titolo di dolo, è necessario che la rivelazione del segreto sia stata compiuta con coscienza e volontà e, cioè, che la violazione sia stata intenzionale e non colposa.

Particolarmente delicato e, in alcuni casi controverso, il problema delle giuste cause di rivelazione del segreto professionale: vengono distinte le giuste cause imperative previste dalla legge, da quelle cosiddette morali non previste dalla norma codificata. Appartengono alle prime le condizioni di non punibilità contemplate dagli artt. 45 e segg. del C. P.: caso fortuito o di forza maggiore; costringimento fisico; errore determinato dall'altrui inganno; consenso dell'avente diritto (ove valido, e per lo specifico argomento per il quale è dato); esercizio di un diritto o adempimento di un dovere; legittima difesa di un proprio o altrui diritto contro il pericolo attuale di un'offesa ingiusta: quando la difesa sia proporzionata all'offesa; stato di necessità.

Per quanto concerne la valutazione delle giuste cause non contemplate dalla legge, quelle cosiddette morali, possono verificarsi delicati problemi di coscienza per la cui soluzione non è possibile suggerire norme aprioristiche, bensì una scrupolosa e attenta valutazione della singola fattispecie. In linea generale la violazione del segreto può essere ammessa nel solo caso di conflitto tra il detentore del segreto e un interesse collettivo legittimo, ove naturalmente vi sia un pericolo di danno parcolarmente grave e non altrimenti evitabile: violazione che, peraltro, non dovrebbe essere ammessa in nessun altro caso.

Bibliografia

Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1970, Schirru, Roma.

FERDINANDO ANTONIOTTI

DEPERIBILITÀ E CONSERVAZIONE DEGLI ALIMENTI: v. ALIMENTI (I, 1218).

DEPERSONALIZZAZIONE

F. *dépersonnalisation*. - I. *depersonalization*. - T. *Depersonalisation*. - S. *despersonalización*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2202). - **Fenomenologia** (col. 2202). - **Situazione nosografica** (col. 2204). - **Teorie patogenetiche** (col. 2205). - **La depersonalizzazione dal punto di vista psicoanalitico** (col. 2206).

Definizione

Si intende per depersonalizzazione una particolare alterazione della coscienza (o *sentimento*) dell'Io per cui dei processi psichici vengono vissuti senza il normale sentimento di appartenenza all'Io e assumono un carattere di *estraneità*, di *automatismo*, in genere risentito spiacevolmente.

Da quando Krishaber descrisse il quadro nel 1873 (nell'ambito della *névropathie cérébro-cardiaque*) e Dugas (1898) introdusse il concetto e il termine di d., vari AA. hanno indicato diversi criteri di delimitazione fenomenologica, ipotesi patogenetiche differenti, sollevando discussioni sul valore nosologico della d. (v. sotto). Le difficoltà e le polemiche sono anche dovute agli equivoci e alle incertezze terminologiche e concettuali legate ai termini di *estraneità*, *coscienza*, *Io*, etc., adoperati nella definizione della d. (cfr. Callieri e Semerari, 1963; Del Carlo-Giannini e coll., 1966).

Fenomenologia

La caratteristica essenziale della d., e cioè, non la « vera perdita del sentimento dell'Io », ma « il sentimento della perdita dell'Io » (Dugas) viene espressa diversamente, secondo i soggetti, tanto a causa delle varie modalità del disturbo (v. sotto), quanto in relazione alle doti individuali più o meno spiccate di introspezione. I pazienti si lamentano, per lo più, di un sentimento di « estraneità », di « stranezza » che avvertono rispetto ai loro pensieri o sentimenti, nella percezione del mondo esterno o del proprio corpo. Talora asseriscono anche che, specie nelle loro azioni, si sentono « come degli automi », come « se fossero meccanizzati », etc.

Finalmente, i soggetti con introspezione meno differenziata riferiscono solo che si sentono « come ubriachi », « come se vivessero in un sogno ».

Tanto il sentimento di *estraneità* quanto quello di *automatismo* assumono, in genere, un colorito spiacevole, per lo più ansioso, e non di rado i pazienti esprimono il timore di « impazzire ».

È da rilevare che l'*estraneità* avvertita nella d. esprime un sentimento differente da quanto viene talora riferito con lo stesso termine nei fenomeni ossessivi: idee o azioni ossessive (coatte) possono essere designate come « estranee » (in quanto in contrasto con i sentimenti, le opinioni, etc., del soggetto) senza, però, che sia alterato il sentimento di *appartenenza* all'Io come nella d. Anche il termine di *automatismo* è stato fonte di non pochi equivoci in quanto adoperato, tanto dai soggetti, quanto da psicologi e psichiatri con significati differenti: per designare un « disturbo fondamentale » (secondo Baillarger, De Clérambault, etc.; v. MENTALE AUTOMATISMO), per caratterizzare processi psichici poco coscienti (ad es., quelli che sono collegati ad azioni automatizzate dall'abitudine), e, finalmente, per indicare il sentimento di perdita della « volontarietà » avvertito nella d.

Digitized by Google

Da notare che negli ultimi anni i termini d., spersonalizzazione, estraniamento e simili vengono usati — con significato del tutto differente — nel linguaggio corrente e negli scritti di psicologia sociale nell'ambito del concetto (psicosociologico e non psichiatrico!) di alienazione; così, ad es., tra le caratteristiche della società di massa viene inclusa la « d. funzionale, ossia relazioni frammentarie e funzionali tra gli individui attraverso i ruoli specifici anziché in qualità di persone » (cfr. Onofri, 1967). Da rilevare infine che la fenomenologia della d. in senso stretto è diversa dalle esperienze schizofreniche di « estraneità » (imposizione, influenzamento, etc.) in quanto — tra l'altro — sussistono la critica e la consapevolezza dell'aspetto puramente « subiettivo » e del significato « morboso » del disturbo; la diversità del « vissuto » appare anche dalla verbalizzazione del disturbo: il soggetto con d. (non schizofrenica) si esprime per paragoni « come se fossi un automa... come se il mondo fosse irreale, etc. »; mentre lo schizofrenico afferma che « è telecomandato », che « pensieri o azioni sono imposti dall'esterno », che « viene ipnotizzato » o « influenzato da apparati misteriosi », etc. Nel caso concreto le differenze non sono sempre così nette anche perchè una sindrome di d. all'inizio di tipo nevrotico può in seguito evolvere in schizofrenia. (V. sotto; v. anche: SCHIZOFRENIA).

Un'analisi fenomenologica approfondita permette di distinguere (cfr. Gruhle):

1) il sentimento di estraneità (*Entfremdungserlebnis* degli AA. tedeschi) inteso come disturbo qualitativo della coscienza dell'Io (*gestörte Ichqualität*). Ad es.: quando il disturbo interessa le percezioni, il soggetto riconosce correttamente gli oggetti da tutti i punti di vista, ma il rapporto soggetto/oggetto è alterato nel senso che l'individuo si sente estraneo rispetto alle proprie percezioni in quanto queste non risvegliano più il normale sentimento di appartenenza all'Io: in altre parole, hanno perso il loro « contenuto di Io » (*Ichgehalt*);

2) l'automatismo inteso come sentimento della mancanza del normale dominio o controllo sul proprio psichismo che si manifesta, soprattutto, come sentimento di « involontarietà » nell'agire (*gestörte Impulsqualität*, cioè disturbo qualitativo nel sentimento collegato agli impulsi volontari).

Tra le varie distinzioni proposte nell'ambito della d. (Haug) riferiamo, anzitutto, quella di Wernicke, che viene maggiormente usata in psichiatria:

a) *d. autopsichica*: designa il disturbo tipico (*Ich-Entfremdung*) riferito all'Io psichico (*Selbst-Ich* secondo Kleist); alcuni o tutti i contenuti di coscienza assumono le caratteristiche già descritte evocando un sentimento di non appartenenza all'Io, sentimento che viene espresso dai soggetti con frasi come: « tutto in me è strano... come se nun fossi io a sentire... come se vivessi meccanicamente... »;

b) *d. somatopsichica*: viene da alcuni considerata come un caso particolare di disturbo dello *schema carporeo*, in quanto vissuto con sentimento di estraneità (Haug), mentre altri, come Ey, ritengono che quest'ultimo disturbo non rappresenti una condizione, né sufficiente, né necessaria, oppure, come Morselli, che d. e disgnosia (asomatognosia) possano influenzarsi a vicenda.

I pazieoti riferiscono, in questo caso, che tutto o determinate parti del corpo sembrano loro « non proprie », come se « fossero distaccate », etc.

Il delirio di negazione di Cotard e il delirio nichilistico vengono, in genere, considerati espressioni del grado massimo di questo tipo di d. (Weber);

c) *d. allopsichica*: il disturbo riguarda la percezione del mondo esterno. Corrisponde a quanto è stato descritto anche col nome di *déréalisation* (Mapother, Mayer-Gross), termine che esprime un concetto assai differente dal « pensiero dereistico » secondo Bleuler (v. AUTISMO). I soggetti riferiscono il disturbo con frasi come: « tutto l'ambiente mi sembra strano... come se tutto quello che vedo o sento sia distaccato... lontano da me... irreale ».

Le tre suddette forme possono manifestarsi isolate o variamente combinate secondo i soggetti, oppure nello stesso soggetto durante il decorso della d.

Distinzioni e classificazioni più recenti non rappresentano un progresso perlomeno per quanto riguarda gli scopi e le esigenze della psicopatologia clinica.

Meyer (1959) riunisce le varie forme di d. nel termine *Entfremdungserlebnisse* (traducibile con: « vissuti di estraneità » o « sentimento di estraneità ») che — come già esposto — ha significato ambiguo. Vallejo-Nágera e Vizioli (1970) definiscono la d. « vissuto della dissoluzione dell'Io » o « vissuto della distruzione della personalità » (quest'ultima espressione ci appare poco felice) e denominano « estraneità dell'Io » o « vissuto dell'estraneità dell'Io » la d. somatopsichica, usando un'espressione ambigua in quanto il vissuto dell'Io può riferirsi sia al suo versante somatico sia a quello psichico.

Una netta delimitazione della d. rispetto a fenomeni analoghi è assai difficile e discussa, specialmente nei riguardi di quanto è stato raggruppato sotto il nome di *déjà-vu* e simili (*déjà-vécu*; *déjà-éprouvé*) e di sindromi che si osservano negli schizofrenici (*syndrome de dépossession* di Levy-Valensi, *idée autochtone* secondo Wernicke, etc.).

Il gruppo del *déjà-vu* viene incluso da alcuni nella d. propriamente detta (Janet, Dugas, Geissler, etc.), mentre altri (Haug) lo fanno rientrare nell'ambito più vasto della « d. e fenomeni affini »; altri ancora lo considerano solo come un particolare disturbo della memoria (*identifizierende Erinnerungsfalschung*, Kraepelin, 1887; *reduplizierende Paramnesie*, Pick, 1903).

Per quanto riguarda la d. nella schizofrenia, la maggioranza degli AA. (Bleuler, Bumke, etc.) ammette che la sindrome possa presentarsi tipicamente all'inizio o in forme larvate. I pareri sono invece discordi per quanto riguarda le delimitazioni psicopatologiche: Janet sostiene che tra d. tipica e la sindrome di *influenzamento*, che sfocia nel delirio di persecuzione, vi siano solo differenze quantitative; mentre Jaspers distingue nettamente quest'ultima sindrome. Per Schroeder non vi è differenza sostanziale tra l'eco del pensiero (*Gedankenlautwerden*) che si accompagna a sentimento di estraneità e « influenzamento del pensiero » (*Gedankenbeeinflässung*). Mayer-Gross distingue invece, il « carattere » anormalmente « sensoriale » (*sinnesmässige Gegebenheitsweise*) che possono acquistare rappresentazioni e pensieri (come nell'*eco del pensiero*) dall'estraneità di questi stessi processi.

Situazione nosografica

L'indirizzo più antico, che concepiva la d. come una malattia a sè (*névropathie cérébra-cardiaque* di Krishaber; *Depersonalisationsneurose* di Giese) o come un sintomo caratteristico di una determinata affezione (psicastenia, secondo Janet) oppure ancora come una varietà clinica di una psicosi (psicosi maniacodepressiva, secondo Kraepelin, Schäfer; *Degenerationspsychosen*, secondo Kleist) non trova più attualmente alcun autorevole sostenitore. Mayer-Gross e Haug ritengono, con la maggioranza degli AA. moderni, che si tratti solo di sintomi di una sindrome e per di più del tutto aspecifici.

Nell'ambito delle psiconevrosi la d. è stata particolarmente illustrata da Janet (psicastenia). Nel gruppo delle distimie endogene erano già stati descritti, seppure in forma elementare, quadri analoghi alla d., anche prima del Dugas (Esquirol,

Digitized by Google

Schäfer, Kraepelin), specialmente nelle forme lievi della melancolia.

Gebsattel e Straus ei hanno fornito descrizioni più recenti e approfondite. Negli epilettici, stati di d., specialmente col significato di aura psichica, possono associarsi ad allucinazioni olfattive e gustative (crisi del giro uncinato) e sono stati distinti in 4 tipi da K. Wilson. Sono stati riprodotti sperimentalmente con stimolazione elettrica del lobo temporale (Penfield). Tra i tossici, alcune sostanze, usate sperimentalmente per provocare stati psicopatologici, producono con frequenza e intensità stati di d. (mescalina, ac. lisergico).

Nell'ambito di un inquadramento sindromico abbiamo distinto (Bini e Bazzi, 1971) le seguenti varietà:

D. organica: a comparsa brusca, non è legata a particolari tratti di personalità, si accompagna ad una lieve alterazione dello stato di coscienza talora associata a disturbi psicosensoriali.

D. affettiva: ad insorgenza per lo più graduale, rappresenta di regola un sintomo accessorio correlato ad un particolare tipo di personalità, di nevrosi o di distimia depressiva.

D. processuale (schizofrenica): può osservarsi nello stadio iniziale della psicosi oppure in particolari varietà cliniche (schizofrenia pseudonevrotica); nella fase più avanzata si associa a sintomi più chiaramente schizofrenici oppure perde le sue caratteristiche ed evolve gradualmente verso un disturbo dell'Io di tipo schizofrenico (v. SCHIZOFRENIA).

Stati transitori di d. possono osservarsi anche in individui normali, soprattutto in condizioni di affaticamento o durante stati di concentrazione psichica (senza colorito spiacevole); ad es.: durante l'estasi religiosa e nel corso del metodo psicoterapeutico dell'*autogene training* secondo Schultz.

Teorie patogenetiche

Le numerose teorie proposte rispecchiano gli indirizzi generali (psicogenetici, organicistici) dei singoli AA., nonché le incertezze di delimitazione fenomenologica.

Teorie psicogenetiche più antiche (Taine, Heilbronner, Ribot, etc.) sostennero l'esistenza di un disturbo sensoriale oppure delle associazioni psichiche (Heymans) o dell'emotività (Oesterreich). Dugas, e soprattutto Janet, inquadrano la d. nel concetto ampio dell'« automatismo mentale ». Più recentemente Störring distingue 4 modalità di insorgenza: 1) intensa autosservazione; 2) alterazione dei « sentimenti di attività » (*Aktivitätsgefühle*); 3) alterazione di sentimenti somatici; 4) stato di torpore sognante (*traumhafte Benommenheit*). Quest'ultima alterazione è stata criticata (Haug) in quanto disturbo obiettivabile e ravvicinata ad un « disturbo di coscienza subiettivo » (*subjektive Bewussteisnsstörung*, secondo Wernicke). Tutti gli AA. sono comunque d'accordo nel rilevare che la d. non si osserva se il disturbo della coscienza è grave (stato confusionale).

Teorie organicistiche hanno tentato di dare una *localizzazione* specialmente ai fenomeni del *déjà-va*. Jackson, Kroll e altri li riferiscono alle cosiddette crisi del giro uncinato e, più genericamente, al lobo temporale; per Kleist, invece, sarebbe interessato il diencefalo. Teorie antiche (Wigan, 1847; Jensen, 1874), che sostenevano un funzionamento non più contemporaneo dei due emisferi, sono state riproposte in modo meno elementare da Wilson (dissociazione funzionale tra stati corticali) e, soprattutto, da Penfield, che si avvale dei risultati di stimolazioni elettriche in epilettici con aura psichica a tipo di d.

Secondo questo A., nelle crisi di d. vi sarebbe una disfunzione di un lobo temporale che provocherebbe « illusioni di percezione » non integrate nella coscienza (controllo diencefalico) e « criticate » dall'altro lobo temporale che funziona normalmente.

Bibliografia

Bini L., Bazzi T., *Psicologia medica*, 1971, 2 ed., Vallardi, Milano.
Callieri B., Semerari A., *Rass. Studi Psichiat.*, 1963, 42, 100.
Del Carlo-Giannini G., Giannini A., Baracchini G., *Neopsichiatria*, 1966, 32, 189.
Gruhle H. W., *Verstehende Psychologie*, 1948, Thieme, Stuttgart.
Haug K., *Depersonalisation und verwandte Erscheinungen*, in Bumke O., *Handbuch des Geisteskrankheiten*, I, 1938, Springer, Berlin, p. 134.
Janet P., *Les obsessions et la psychasténie*, 1903, Alcan, Paris.
Jaspers K., *Allgemeine Psychopathologie*, V, 1948, Springer, Berlin.
Meyer J.-H., *Die Entfremdungserlebnisse*, 1959, Thieme, Stuttgart.
Morselli G. E., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1950, 2, 476.
Onofri F., *Potere e strutture sociali*, 1967, Elas Kompass, Milano.
Vallejo Nagera J. A., Vizioli R., *Introduzione alla psichiatria*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.
Weber A., *Über nihilistischen Wahn und Depersonalisation*, 1938, Karger, Basel.

TULLIO BAZZI

La depersonalizzazione dal punto di vista psicoanalitico

La totalità degli psicoanalisti che si sono occupati della d. (ivi inclusi gli affini fenomeni della *derealizzazione* e del *déjà-vu*), l'hanno classificata nel grande quadro dei meccanismi di difesa nei confronti dell'angoscia o di qualcosa che può provocare angoscia. La d. è in tal senso assimilata ai sintomi nevrotici e psicotici, nonché ai vari dispositivi che anche in assenza di patologia vengono impiegati per far fronte a situazioni ansiogene.

Freud stesso sperimentò un episodio di d. e, in una sua lettera a Romain Rolland, descrisse il fenomeno interpretandolo appunto come un particolare meccanismo di difesa al fine di nascondere all'Io qualcosa da cui l'Io stesso può essere disturbato (nel suo caso un sentimento di trionfo nei confronti del padre).

Una vasta rassegna bibliografica psicoanalitica sulla d. è contenuta nel lavoro di Nicola Perrotti (1960). In esso l'A. espone i suoi punti di vista originali sull'argomento: il meccanismo consisterebbe in una scissione dell'Io conseguente alla *negazione* diretta a rifiutare una parte della realtà (interna o esterna) sentita aliena, soprattutto quando tale realtà coinvolga pulsioni molto primitive (orali) o particolarmente angoscianti. In particolare verrebbe scissa e resa muta la parte dell'Io che dovrebbe partecipare emotivamente agli eventi psichici, con conseguente disinvestimento affettivo. Perrotti sottolinea, nello svolgersi del processo, l'importanza della negazione, la quale consentirebbe la separazione della parte normale o nevrotica della personalità da quella psicotica, nonché di conservare, previo il disinvestimento affettivo, relativamente integra la facoltà intellettuale.

Altra ricerca interessante è quella della Jacobson, che studiò il fenomeno sia in prigionieri politici dei nazisti sia in pazienti in trattamento psicoanalitico. Secondo l'A. i fenomeni di d. si determinano quando, in individui con relazione d'oggetto di tipo narcisistico, l'Io si trova a fronteggiare l'intrusione di nuove identificazioni inaccettabili o le discrepanze tra identificazioni contrapposte. L'Io si scinde in una parte che cerca di mantenere identificazioni stabili e in una parte che è regredita (per la situazione ambientale, per perdita improvvisa dell'oggetto di amore, etc.) a identificazioni e relazioni oggettuali di tipo infantile, pregenitale, sado-masochistico. Nel caso dei prigionieri dei nazisti, questi potevano sentirsi minaccio-

Digitized by Google

samente identificati con gli stessi aguzzini, e in tal caso la d. aveva il significato difensivo di scindere e negare la parte criminale del Sé.

Il pensiero della scuola londinese che fa capo a Melanie Klein utilizza come le altre scuole il concetto di meccanismo di difesa situando però i conflitti patogeni a livelli assai precoci dello sviluppo psichico, quali gli stati infantili di disintegrazione (M. Klein, 1946). È messo particolarmente in evidenza il concetto di persecuzione interna, che sta alla base delle proiezioni, a loro volta messe in opera nel tentativo di esteriorizzare il conflitto tra bene e male, tra oggetti interni buoni e cattivi. In particolare M. A. Thorner (1955) parla di proiezione ben riuscita, quando la persecuzione è percepita come proveniente dall'esterno e il soggetto non si sente modificato internamente, e di proiezione non riuscita, che comporta l'espulsione, assieme agli oggetti persecutori, anche di parti dell'Io che vi sono legate, onde il soggetto sperimenta la sensazione di perdere il contatto con sé stesso.

La d. è perciò vista come una difesa dalla persecuzione interna, in cui l'Io proietta oggetti e parti del Sé impoverendosi e contribuendo a modificare le percezioni del mondo esterno per effetto dell'identificazione proiettiva massiccia.

W. R. Bion (1955), anch'egli della scuola kleiniana, ricalca essenzialmente gli stessi concetti, mettendo l'accento sulla predisposizione congenita all'aggressività e all'invidia (parte psicotica della personalità). Ove l'odio e l'invidia siano particolarmente sviluppati sarà difficile per il bambino l'introiezione di un oggetto buono e stabile, e si determinerà un attacco al legame tra percezione e coscienza nei confronti della relazione neonato-seno; la conseguenza è una compromissione della funzione del pensiero, della curiosità, delle percezioni stesse, poichè l'identificazione proiettiva, di cui il piccolo bambino (fasi precoci nella posizione schizoparanoide) si serve per sperimentare ed esaminare i propri oggetti, diviene mezzo per attaccare non solo le pulsioni e gli oggetti, ma anche le funzioni dell'Io (v.) — ad es. la percezione — attraverso le quali l'Io prende contatto con la realtà.

Bibliografia

Bion W. R., *Analisi degli schizofrenici e metodo psicoanalitico*, 1971, Armando, Roma.
Freud S., *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of S. F.*, XXII, Hogart, 1961, London, p. 239.
Jacobson E., *J. Amer. Psychoanal. Ass.*, 1959, 7, 88.
Klein M., *Int. J. Psychoanal.*, 1946, 27, 99.
Perrotti N., *Psiche*, 1970, 7, 137.
Thorner H. A., *Nuove vie della psicoanalisi*, 1966, Saggiatore, Milano.

MARIO PRINCIVALLE

DEPILATORI

F. *dépilatoires*. - I. *depilatories*. - T. *Enthaarungsmittel*. - S. *depilotorios*.

Si dicono depilatorie quelle sostanze o preparazioni che vengono utilizzate per eliminare i peli.

Antico è il desiderio di rimuovere i peli per ragioni sociali, religiose o estetiche. Il papiro di Ebers, che risale a ca. il 1500 a. C., riporta una formula depilatoria contenente vari ingredienti quali olio bruciato di foglie di loto, grasso di ippopotamo, sangue di bue, d'asino, di maiale, di cane e capra, mescolati con antimonio e malachite. Nell'antica India, dove la depilazione era un rito quotidiano, si usavano paste abrasive o impiastri resinosi. Nel Medio Oriente il classico depilatorio *Rhusma turcorum*, contenente orpimento (trisolfuro di arsenico naturale), calce viva e amido, veniva impastato con acqua e usato dalle donne negli harem. In quel periodo veniva anche utilizzato il *solfuro di antimonio*. I *soli di tallio*, usati un tempo come antisudorali, vennero più tardi utilizzati come d., dapprima per applicazione locale, in seguito per uso interno, specialmente nella tigna dei bambini; furono presto banditi dall'uso terapeutico a causa della loro tossicità.

I d. si usano praticamente come preparati cosmetici destinati ad eliminare i peli superflui. Di solito si applicano sotto le ascelle, sugli arti e sul labbro superiore, raramente sulla regione delle spalle e del petto. Si usano sotto forma di polvere, pasta, crema e soluzione: le paste e le creme sono più usate; le forme liquide sono meno stabili, di più difficile applicazione e più irritanti, a parità di efficacia.

Un preparato depilatorio ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti: convertire in 2-5 min il pelo in una massa plastica, soffice, facilmente allontanabile dalla pelle; essere privo di tossicità generale e non essere irritante per la pelle, anche dopo un lungo contatto; essere inoltre facilmente applicabile e idrosolubile. I principi attivi dei d. classici sono i *tioglicolati*, i *solfuri alcalini* e *alcalinoterrosi*, i *mercaptani*; ai solfuri alcalini vengono preferiti gli alcalinoterrosi: *solfuro di calcio, di bario, di stronzio*. I tioglicolati sono molto usati perchè poco irritanti e privi dello spiacevole odore dell'idrogeno solforato liberato dai solfuri. Il loro meccanismo d'azione è il seguente: la cheratina, proteina alla quale il pelo deve le sue caratteristiche proprietà fisiche, è particolarmente ricca di cistina, aminoacido contenente solfo. La cistina è a sua volta legata con altri aminoacidi non solforati quali ac. aspartico e ac. glutammico. La disposizione del solfo nelle fibre del pelo è tale da formare un ponte solfo-solfo fra le catene polipeptidiche $R\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}R$. I differenti agenti depilatori agiscono attaccando il legame cistinico della cheratina del pelo e lo demoliscono, in modo che il pelo assorbe acqua, si rigonfia, perde in forza tensile e può così essere asportato facilmente dalla cute. Il pelo viene distaccato proprio a livello della linea cutanea o poco sotto. Alcuni AA. sostengono che l'applicazione regolare dei d. chimici inibisce la ricrescita dei peli; altri negano ciò e affermano che la velocità di crescita susseguente, lo spessore e le altre caratteristiche del pelo restano inalterati.

Vi sono regioni corporee delicate sulle quali le sostanze depilatorie devono essere applicate con precauzione; se ne sconsiglia l'uso su pelle infiammata o trattata da poco con deodoranti, profumi o soluzioni alcoliche. L'applicazione di dette sostanze deve essere evitata anche dopo l'uso del d.

Esempio di un preparato depilatorio:

idrossido di Ca	10	parti
cera emulsionante	6,6	»
ac. tioglicolico	4	»
calcio carbonato precipitato	20	»
acqua	59,4	»

Questo prodotto ha un pH 12-13 e agisce in 5-10 min. Si raccomandano la rimozione del materiale e la risciacquatura della zona depilata. Ciascun prodotto ha un suo tempo d'applicazione che deve essere rigorosamente osservato per evitare irritazioni cutanee dovute all'azione cheratolitica di questi preparati. Per uso ascellare sono largamente usati i d. a base di solfuro di stronzio, al 5-12%, sotto forma di paste. L'azione si ha in 3-5 min.

Un'altra forma di depilazione, che più propriamente può essere definita *epilazione*, consiste nello strappare i peli per mezzo delle cosiddette *cere depilatorie*. Questo tipo di depilazione, usato solamente per gli arti, viene eseguito sia da estetisti specializzati, sia a domicilio. L'applicazione della cera può essere fatta sia a caldo sia

Digitized by Google

a freddo. Il metodo a caldo consiste nel fondere la cera depilatoria a bagnomaria, nell'applicare con una spatola la cera calda sulla pelle spalmandola contropelo e lasciandola raffreddare dopo aver applicato una striscia di tela o di materiale plastico delle dimensioni di 25 × 7 cm. Questa, tenuta da un lato, viene in seguito rapidamente strappata e, se l'operazione è condotta da mani esperte, l'80-90% dei peli viene così rimosso. Identico procedimento viene seguito per il metodo a freddo, con l'unica differenza che la cera depilatoria si trova già pronta in tubi alla giusta viscosità di applicazione. Un leggero antisettico o una preparazione emolliente è consigliabile dopo l'uso di tali cere per evitare irritazioni cutanee.

Esempio di cera depilatoria:

colofonia	70	parti
cera d'api	15	»
olio minerale	14	»
antiossidanti	1	»

Vorremmo infine ricordare una forma particolare di depilazione, che è quella *permanente* ottenuta con elettrocoagulazione del bulbo pilifero (diatermia o elettrolisi). Tale trattamento deve essere eseguito da persone veramente qualificate, al fine di ottenere buoni risultati; di solito si applica a scopo estetico per eliminare peli superflui del volto.

Bibliografia

Greus F., *Diez lecciones sobre dermofarmacia*, 1963, Publ. M. I., Colegio Oficial de Farmaceuticas de Valencia, Valencia.
Sagarin E., *Cosmetics - Science and Technology*, 1957, Interscience, New York.
Wells F. V., Lubowe I. I., *Cosmetics and the Skin*, 1964, Reinhold, New York.

CARLO CARPI

DEPRESSIVI STATI

F. *états depressives.* - I. *depressive stotes.* - T. *depressive Zustände.* - S. *estados depresivos.*

Premessa

Nell'ambito di questa voce saranno svolte considerazioni di natura essenzialmente metodologica e classificativa relative agli stati depressivi, astraendo da discussioni d'indole patogenetica, per le quali si rimanda alla voce MANIACODEPRESSIVA PSICOSI.

Sono necessarie alcune premesse. Ci si deve preliminarmente chiedere se, e che cosa, ci sia di comune alle diverse sindromi cliniche che rientrano nella definizione di s. d. Ogni risposta a questa domanda si presta ovviamente a contestazione critica; e nondimeno noi possiamo almeno euristicamente sostenere come gli s. d. siano sustanziati da una comune infrastruttura psico(pato)logica, e cioè dall'*esperienza malinconica*; dalla presenza di una tristezza che può essere motivata, e solo quantitativamente diversa dalla normale (reattiva dunque, e comprensibile in senso jaspersiano), o invece immotivata e qualitativamente diversa dalla normale (psicotica dunque, e incomprensibile in senso jaspersiano). Non possiamo, qui, insistere sulla significazione *anche* psicopatologica che la fenomenologia scheleriana della vita emozionale assume ai fini dell'articolazione psicologica, e strutturale, dei diversi modi di declinazione dell'esperienza malinconica; a questo proposito rimandiamo il lettore a quanto in questa Enciclopedia è detto alla voce AFFETTIVITÀ.

Secondo quali linee, e come, ci è possibile giungere a un'accettabile articolazione clinica degli s. d.? Qualsiasi scelta, a questo riguardo, implica (e presuppone) anch'essa premesse culturali e «ideologiche» che non possiamo ora discutere. Anche una determinazione meramente empirica, nel senso del dualismo empirico di Kurt Schneider, è nondimeno «una» scelta che può essere contestata in nome di questa o quella assunzione teoretica.

In ogni caso, noi pensiamo che l'articolazione degli s. d. possa avvenire delimitando quattro regioni fondamentali integrate dalle depressioni *psicogenetiche*, dalle depressioni del distretto tematico *endoreottivo*, dalle depressioni *endogene* e dalle depressioni *somatogenetiche*. Ciascuna di queste regioni può essere ulteriormente articolata, e suddivisa come ora vedremo.

Depressioni psicogenetiche

Nel circolo delle depressioni psicogenetiche si possono far rientrare le depressioni reattive, le depressioni neurotiche e le psicopatie depressive.

Le *depressioni reattive* sono, nel senso di Kurt Schneider, reazioni anormali all'avvenimento, che si discostano dalla media normale (*non* normativa) per la loro inabituale intensità, per la loro insorgenza inadeguata in ordine alla causa che le ha provocate, e per la loro abnorme durata. La depressione reattiva, benché anormale nella sua intensità e nella sua durata, resta nondimeno rigorosamente *motivata* nella sua significazione tematica; ed è, cioè, jaspersianamente comprensibile. L'elemento essenziale di ogni depressione reattiva è (dunque) il suo *esser-scotenata* dall'avvenimento.

Le *depressioni neurotiche*, che fenomenologicamente non si distinguono dalle depressioni reattive, ripetono in sé una diversa fondazione motivazionale nel senso che sono alimentate da *rimozioni* conflittuali che si radicano nella storia della vita (infantile). Le depressioni neurotiche sono nondimeno biograficamente comprensibili.

Le *psicopatie depressive* (che con qualche forzatura espositiva e, forse, ideologica includiamo in questo gruppo di depressioni) sono intese nel senso di Kurt Schneider; e in esse è possibile individuare tre varianti contrassegnate da una diversa tematizzazione della depressione che può essere vissuta come depressione *angustiata* (sono depressi buoni e delicati, indulgenti e comprensivi), come depressione *scontenta* (sono depressi freddi ed egoisti, irritabili e permalosi), e come depressione *diffidente* (sono depressi pessimisti e diffidenti, inclini alle interpretazioni e ai riferimenti a sé ostili).

Depressioni del distretto tematico endoreattivo

Fra le depressioni psicogenetiche e le depressioni endogene (in questo territorio di confine, dunque), nosograficamente estranee alle une e alle altre, si collocano le depressioni del fondo (*Untergrunddepressionen*) e dello sfondo (*Hintergrunddepressionen*) di Kurt Schneider, e quelle forme depressive che da Weitbrecht sono state definite come distimie endoreattive.

Le *depressioni del fondo* nel senso di Kurt Schneider sono tematizzate dalla spontanea insorgenza di sentimenti psichici depressivi che riemergono dal *fondo* dell'essere *senza* ragioni immediatamente comprensibili: non reattive (dunque) ma endogene. Le depressioni del fondo si manifestano fenomenologicamente con stati di disforia, di contrarietà e di dispiacere; e corrispondono alle oscillazioni endogene dello stato d'animo della vita normale e psicopatica. L'Esserci (*Dasein*) delle depressioni del fondo è non meno endogeno, e destituito di senso, dell'Esserci delle depressioni endogene psicotiche; ma fra le une e le altre ci sono nondimeno radicali differenze qualitative (e strutturali).

Le *depressioni dello sfondo* sono (anch'esse) tematizzate da fluttuazioni in senso depressivo dello stato d'animo che non sono motivate ma endogene, e che nondimeno nascono, e si configurano, sullo «sfondo» di una qualsivoglia tensione psichica o di un malessere somatico.

Le *distimie endoreattive* sono state descritte, e indivi-

Digitized by Google

duate, da Weitbrecht, e su di esse non ci soffermiamo perché si trovano largamente esposte, nei loro aspetti clinici e psicopatologici, alla voce MANIACODEPRESSIVA PSICOSI. Ci basti qui sottolineare che nel contesto nosografico delle distimie endoreattive rientrano (o possono essere fatte rientrare) altre forme depressive particolari descritte da altri AA.; e in particolare le *depressioni da cambiamento d'ambiente* (*Umzugsdepressionen*) di Lange, le *depressioni do sradicamento* (*Entwurzelungsdepressionen*) di Bürger-Prinz, le *depressioni da scarico* (*Entlastungsdepressionen*) di Ruffin, e le *depressioni da esaurimento* (*Erschoepfungsdepressionen*) di Kielholz.

Depressioni endogene

Nel circolo delle depressioni endogene, o ciclotimiche nel senso di Kurt Schneider, si possono distinguere le depressioni fasiche periodiche bipolari e le depressioni periodiche monopolari.

Le *depressioni fasiche periodiche bipolari* nel senso di Leonhard sono le depressioni endogene nelle quali « fasi » depressive si alternano a « fasi » maniacali, e sono ovviamente le sole a potere essere incluse nel distretto della kraepeliniana psicosi maniacodepressiva. La struttura clinica e psicopatologica delle depressioni fasiche bipolari ripete in sé qualcosa di rigidamente unitario che le definisce in una rigorosa costanza formale e tematica, tale da indurre alcuni AA. (anche fuori della scuola kleistiana e leonhardiana) a riconoscere in esse un'unità nosologica a sè stante.

Le *depressioni endogene periodiche monopolari* si possono articolare, e differenziare, in depressioni endogene *nucleari*, da un lato, e in depressioni endogene *marginali*, dall'altro. Le prime riuniscono in sé le depressioni deliranti primarie di *colpa* e di *indigenza*, le depressioni *ipocondriache* primarie e le depressioni *vitali periodiche*; le seconde riuniscono invece in sé le depressioni *vitali monofasiche*, le depressioni *psichiche*, le depressioni *anancastiche* e le depressioni d'*estraneità*. Ciò che distingue le prime dalle seconde è che, di là dalla connotazione psicopatologica propria a ciascuna d'esse, le depressioni nucleari sono ancorate a una rigida, ed esclusiva, fondazione endogena, e in esse la *metamorfosi endocinetica* scaturisce da una *idiocinesi dell'endon* nel senso di Tellenbach; mentre nelle depressioni marginali situazioni storico-vitali diversamente articolate s'inseriscono nel divenire stesso della malattia depressiva nel senso che la trasformazione *endogenetica* non avviene in maniera autoctona ma è fatta precipitare da momenti peristatici (situativi nel senso di Tellenbach).

Non possiamo, qui, soffermarci sugli aspetti psicopatologici e strutturali di ciascuna delle « varianti » sindromiche ora delineate; ma solo vorremmo fare qualche considerazione (emblematica, del resto, della crisi della nosografia psichiatrica) sulle depressioni *vitali*. Queste sono sustanziate psicopatologicamente dalla tristezza vitale nel senso di Kurt Schneider; ma in esse, seguendo anche la linea orientativa di Petrilowitsch, ci sembra euristicamente utile, e conforme alle osservazioni cliniche, distinguere le depressioni vitali a decorso *fasico* dalle depressioni vitali *monofasiche*; e questo perché nelle prime riemerge con rigorosa costanza una fondazione meramente endogena e nelle seconde invece si manifesta l'incidenza patogenetica del situativo. In tal senso è per noi accettabile la tesi che il quadro di una depressione vitale monofasica possa costituire la « stazione finale » di una distimia endoreattiva vitalizzata, o possa invece rappresentare una sindrome di transizione che abbia in seguito a sconfinare in una psicosi esogeno-organica. Fuori di queste due possibilità, non si può ovviamente escludere che una depressione vitale monofasica non sia se non « uno » stadio (contingente) d'una depressione endogena fasica; ma questa, nel rigore di un discorso metodologicamente fondato, non è per nulla evenienza normativa. S'ammetta, infine, che la depressione vitale monofasica così articolata può esaurire in sé la fenomenologia clinica di quella forma depressiva *polisemantica* che è la malinconia involutiva; la quale (peraltro) rientra talora più propriamente nel circolo delle depressioni somatogenetiche.

Depressioni somatogenetiche

Le *depressioni somatogenetiche* sono ancorate nella loro insorgenza non a una modificazione (o comunque la si voglia definire) dell'*endon* ma a una malattia somatica determinata. Queste depressioni sono diversamente denominate secondo l'impostazione teoretica dalla quale ci si muova. Al fine di uscir fuori dalle aporie che *ogni* enunciazione terminologica trascina (qui) con sé, Kurt Schneider ha proposto di riguardare queste depressioni come « psicosi depressive fondabili su base somatica »; escludendo ogni altra connotazione semantica. A noi sembra nondimeno che, nel contesto generale di una definizione rigorosa qual è quella di depressione *somatogenetica*, si possa egualmente accettare, per la pregnanza descrittiva e formale che la cosa ha in sé, l'ulteriore articolazione delle depressioni somatogenetiche in depressioni organiche e in depressioni sintomatiche.

Le *depressioni organiche* non hanno nulla in sé che le contraddistingua in una loro autonomia psicopatologica; benché (in linea generale) la depressione, come « sintomo », si accompagni qui a una vita emozionale « appiattita » e destituita d'intenzionalità. Con la definizione di depressione organica s'intendono in ogni caso quegli stati depressivi legati nella loro ragion d'essere formalgenetica a processi cerebro-organici di natura diversa (infiammatoria, traumatica, degenerativa, circolatoria). Nella loro insorgenza non può nondimeno essere disconosciuta l'importanza assunta da situazioni storico-vitali.

Le *depressioni sintomatiche* (o esogene nel senso di Bonhöffer) sono in tal senso designate al fine di contrassegnare la condizione malinconica che si manifesta nel contesto di malattie *extracerebrali*. Le depressioni sintomatiche sono da Kielholz suddivise in quattro raggruppamenti sintomatologici fondamentali; e cioè in stati di debilitazione apatica nel corso della convalescenza da malattie infettive; in stati depressivo-ansiosi nel corso di malattie croniche circolatorie, polmonari e renali; in stati di irritabilità depressiva nel corso di disturbi endocrini (psicosindrome endocrina nel senso di Manfred Bleuler); e, infine, in malumori di colorito disforico, o ansioso, nel corso di terapia con reserpina e con corticosteroidi.

Conclusioni

Ci sembra che, così, l'articolazione degli s. d. da noi proposta, e fondata su criteri in parte fenomenologico-descrittivi e in parte necessariamente nosologici, consenta di cogliere la realtà clinica e psicopatologica della depressione nelle sue antinomie e nella sua problematicità nonchè nella sua ragion d'essere fenomenica.

•

Bibliografia

Borgna E., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1967, 28, 397.
Cargnello D., *Nosografia delle depressioni*, in *Le sindromi depressive*, 1960, Minerva Medica, Torino, p. 47.
Jaspers K., *Allgemeine Psychopathologie*, 1959, 7 ed., Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
Kranz H., *Der Begriff des Autismus und die endogenen Psychosen*, in *Psychopathologie heute*, 1962, Thieme, Stuttgart, p. 71.
Lange J., *Die endogenen und reaktiven Gemütserkrankungen und die manisch-depressive Konstitution*, in *Handbuch der Geisteskrankheiten*, 1928, Springer, Berlin.

Digitized by Google

Leonhard K., *Die Aufteilung der endogenen Psychosen*, 1966, 3 ed., Akademie-Verlag, Berlin.
Petrilowitsch N., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1961, **202**, 244.
Petrilowitsch N., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1964, **32**, 561.
Scheler M., *Der Formalismus in der Ethik und die materiale Wertethik*, 1966, 5 ed., Francke, Bern, München.
Schneider K., *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1921, **59**, 281.
Schneider K., *Psychiatrie heute*, 1960, 3 ed., Thieme, Stuttgart.
Schneider K., *Klinische Psychopathologie*, 1971, 9 ed., Thieme, Stuttgart.
Schulte W., *Nervenarzt*, 1961, **32**, 314.
Schulte W., Tölle R., *Psychiatrie*, 1971, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
Tellenbach H., *Zur Freilegung des melancholischen Typus in Rahmen einer kinetischen Typologie*, in *Das depressive Syndrom*, 1969, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, p. 173.
Tellenbach H., *Melancholie. Zur Problemgeschichte, Typologie, Pathogenese und Klinik*, 1974, 2 ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
Weitbrecht H. J., *Depressive und manische Psychosen*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, II, 1960, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, p. 73.
Weitbrecht H. J., *Psychiatrie im Grundriss*, 3 ed., 1973, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.

EUGENIO BORGNA E DANILO CARGNELLO

DE QUERVAIN, MALATTIA DI

Definizione

Descritta nel 1895 dal chirurgo svizzero Fritz De Quervain, è un'affezione infiammatoria della guaina di scorrimento dei tendini dei muscoli abduttore lungo ed estensore breve del pollice in corrispondenza della stiloide radiale (tendovaginite stenosante).

Cenni di anatomia

I tendini dei muscoli abduttore lungo ed estensore breve del pollice decorrono sulla porzione affatto radiale della regione dorsale del polso contenuti in uno scompartimento osteofibroso costituito dalla porzione dell'epifisi distale del-radio, che si continua con l'apofisi stiloide, e dal legamento dorsale del carpo, che ne costituisce la parete laterale e la volta.

Spesso i due tendini possono essere separati tra loro da una membrana che origina dal legamento dorsale del carpo e, scendendo sul piano scheletrico, divide lo scompartimento in due. Nell'interno del condotto (e solo per la lunghezza dello stesso) i tendini sono avvolti da una guaina sinoviale che ne facilita lo scorrimento.

Nel 75% dei casi il tendine del muscolo abduttore lungo del pollice è composto da più nastri tendinei (2-4) mentre l'estensore breve, situato dorsalmente al primo, può presentarsi nel 5% dei casi particolarmente sottile, quasi filiforme.

Etiologia e patogenesi

L'origine dell'affezione è correlata a qualsiasi condizione patologica che causi flogosi, tumefazione, ispessimento della guaina sinoviale o alterazione del profilo del condotto osteofibroso con restringimento dello stesso e difficoltà dei tendini a scorrere. I microtraumatismi ripetuti nel tempo sono stati spesso chiamati in causa nel determinismo della malattia e anche l'artrite reumatoide sembra interferire nella genesi dell'affezione. È accertato comunque che la causa più comune, nell'etiologia della malattia, è un'infiammazione cronica della guaina sinoviale per sollecitazioni iterative nel tempo a causa di movimenti che impegnano i muscoli abduttore lungo ed estensore breve del pollice.

In un primo momento la lesione, legata al sovraccarico funzionale, è caratterizzata da uno stato di edema della guaina sinoviale; in seguito l'edema si organizza evolvendo in una forma di sclerosi con alterazioni vascolari. Si realizzano così quadri simili agli esiti di processi flogistici cronici che conducono alle forme crepitanti o stenosanti di tendovaginite. La malattia è di particolare riscontro in donne addette a particolari lavori (dattilografe, lavandaie, tagliatrici), in conseguenza di sollecitazioni funzionali ripetute portate sullo stesso distretto.

Anatomia patologica

Macroscopicamente la lesione è caratterizzata da ispessimento e indurimento della sinoviale che avvolge completamente i tendini impedendone il normale scorrimento.

I tendini si presentano modicamente edematosi, alterati nel loro profilo per l'azione stenosante della sinoviale, sì che appaiono diminuiti di volume nel punto del restringimento e aumentati, per edema interstiziale, a valle e a monte della compressione.

L'esame istologico della guaina sinoviale evidenzia generalmente un'iperplasia marcata dello strato connettivale che, a seconda della durata e della gravità dell'affezione, può assumere i caratteri di connettivo giovane fortemente vascolarizzato o quelli di connettivo adulto, fibroso, denso.

Sintomatologia e diagnosi

Il dolore è il sintomo dominante. È generalmente localizzato sulla stiloide radiale irradiandosi in alto lungo la porzione radiale dell'avambraccio, il braccio e la spalla; in basso sul pollice.

Il dolore si accentua con l'uso della mano, in modo particolare nella presa a mano piena o nella presa pollice-indice. La palpazione, talvolta, permette di evidenziare una tumefazione modesta e solo raramente è possibile apprezzare sensazione di crepitio sul decorso dei tendini abduttore lungo ed estensore breve in corrispondenza dell'apofisi stiloide radiale.

La flessione passiva del polso e del pollice risveglia la sintomatologia dolorosa che si accentua estendendo ed abducendo il pollice contro resistenza con il polso com-

Fig. 1. Trattamento chirurgico della m. di D. Q. *A sinistra*: è stato evidenziato e isolato il ramo dorsale del nervo radiale. *Al centro*: il compartimento osteofibroso è stato ampiamente aperto. Si evidenziano i tendini dei muscoli estensore breve e abduttore lungo del pollice, avvolti da un panno sinoviale notevolmente ispessito. *A destra*: i tendini appaiono completamente liberi dopo accurata asportazione della sinoviale ipertrofica e di parte del legamento dorsale del carpo. (*Osservazione Ceciliani*).

Digitized by Google

pletamente esteso o flesso ma deviato ulnarmente, in quanto si aumenta la tensione dei tendini interessati dalla tendovaginite.

Tali manovre semeiologiche, come quella descritta dal Finkelstein (che suscita dolore vivissimo ponendo il pollice nel palmo della mano e deviando ulnarmente il polso flesso), permettono di formulare correttamente la diagnosi di malattia di De Quervain.

L'esame radiografico del polso e della mano non evidenzia generalmente alcunché di patologico. In alcuni casi è stato possibile notare modesta reazione periostale in corrispondenza della stiloide radiale.

Terapia

Il trattamento può essere medico e chirurgico. Il trattamento medico consiste nell'immobilizzazione gessata del polso e del primo dito e nel praticare un ciclo di 4-5 infiltrazioni di cortisonici, a distanza di 5-6 giorni l'una dall'altra, nell'interno della guaina sinoviale che avvolge i tendini.

Qualora non si ottenesse la remissione della sintomatologia, è indicato il trattamento chirurgico: incisione del legamento dorsale del carpo e rimozione della membrana sinoviale. Numerosi AA. propongono di non attardarsi con il metodo conservativo e ritengono la terapia chirurgica il metodo di scelta nel trattamento dell'affezione.

Bibliografia

Burmann M., *Amer. Med. Ass. Arch. Surg.*, 1952, 65, 752.
De Quervain F., *Cour. Bl. Schweiz Aerzte (Basel)*, 1895, 25, 389.
Finkelstein H., *J. Bone Joint Surg.*, 1930, 12, 509.
Flynn E., *Hand Surgery*, 1966, Williams & Wilkins, Baltimore.
Lapidus P. W., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1953, 33, 1317.
Lipscomb P., *Clin. Ortop.*, 1959, 13, 164.

LUCIANO CECILIANI

DERCUM, MORBO DI: v. ADIPOSI DOLOROSA (I, 657); LIPODISTROFIA.

DERIVATIVI

F. *dérivatifs*. - I. *derivatives*. - T. *ableitende Mittel*. - S. *derivativas*.

Sostanze o mezzi impiegati per richiamare sangue, o altri liquidi dell'organismo, da un determinato distretto corporeo e deviarli verso un altro, o, anche, all'esterno. Agiscono come derivativi: i purganti (v.), le soluzioni ipertoniche, i diuretici (v.), i maniluvi e i pediluvi caldi o contenenti sostanze irritanti (senape, glicerolo), il massaggio (v. MASSOTERAPIA), il sanguisugio, i salassi (v. SALASSO).

I *purganti*, spiccatamente quelli salini (solfato di magnesio o sale inglese, *per os*, alla dose di 20-30 g, sciolti in un bicchiere d'acqua; solfato di sodio, o sali di Glauber, alla dose di 15-30 g. in un bicchiere d'acqua; le acque minerali ipertoniche), provocano un abbondante afflusso di sangue al tubo gastroenterico, determinandovi uno stato iperemico-edematizio-essudatizio, derivandolo e quindi sottraendolo da altri organi (cervello, polmoni, fegato, milza, ghiandole mammarie, etc.), e si usano, quindi, negli stati congestizi di questi organi, o anche quando si voglia determinare un arresto dell'eventuale attività secretoria (latte).

Le *soluzioni ipertoniche*: iniettando endovena soluzioni ipertoniche (cloruro di sodio, bicarbonato di sodio, solfato sodico, fosfato sodico, succinato di sodio, creatina, glicoso, saccaroso [quest'ultimo pericoloso perché può determinare lesioni del tubulo renale]) viene derivata acqua dai tessuti, specialmente da quelli connettivali, in modo da diluire le soluzioni ipertoniche fino a portarle alla isotonicità, mentre subitamente la funzione renale provvede all'escrezione delle sostanze ipertonizzanti.

I *diuretici* possono agire da d. in alcune condizioni morbose accompagnate da abnorme ritenzione di liquidi nell'organismo (idrotorace, ascite, edemi, etc.).

I *maniluvi* e i *pediluvi* caldi derivano il sangue alle estremità degli arti; quando essi contengono sostanze irritanti (senape, glicerolo) agiscono con meccanismo complesso: forse per liberazione d'istamina e altre sostanze vasoattive.

Il *massaggio* si pratica con la mano asciutta o mediante flanella o con qualche goccia di alcol o di essenza di trementina.

I *d. revulsivi* (cataplasmi di senape nera, cantaride, coppette semplici e scarificate) provocano un'iperemia attiva sulla zona d'applicazione; agiscono sulle terminazioni nervose sensoriali causando riflessi locali (secretori, muscolari, vasali), metamerici e generali; essi intensificano gli scambi tra liquidi intracellulari ed extracellulari e tra questi e il plasma; localmente e nelle regioni immediatamente sottostanti si determina uno stato irritativo infiammatorio; negli organi profondi, appartenenti allo stesso metamero della zona trattata, per meccanismo idrodinamico e per riflessi nervosi diastaltici, si ottiene decongestione per vasocostrizione e ischemia, perché il sangue viene derivato nella zona d'applicazione.

Il *sanguisugio* viene eseguito applicando sulla zona prescelta le sanguisughe medicinali (*Hirudo medicinalis* L.): va tenuto presente che una sanguisuga di 2 g succhia ca. 5 g di sangue.

Il *salasso* è una sottrazione di sangue da una vena (vena della piega del gomito, safena, pedidia) e si esegue con mezzi e tecniche diversi: ago con o senza siringa, lancetta apposita o bisturi.

Sanguisugio, salasso e applicazione cutanea di revulsivi sono pratiche di dubbio effetto terapeutico, oggi praticamente abbandonate.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969/70, 2 ed., Vallardi, Milano.
Laurence D. R., *Farmacologia clinica*, 1968, Piccin, Padova.

CARLO DU CHALIOT

DERMACENTOR GENERE

(gr. 'che punge la pelle')

Genere di acari dell'ordine Acarini, famiglia Ixodidi, sottofamiglia Ixodini. Comprende alcune specie (*Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*, *D. occidentalis*, *D. nitens*, *D. venustus*, etc.) vettrici di malattie infettive dell'uomo, quali le rickettsiosi (v.), la tularemia ([v.]; v. anche: ZECCHE) e alcune forme da arbovirus (v.).

REO.

DERMATITE

F. *dermatite*. - I. *dermatitis*. - T. *Dermatitis*; *Hautentzündung*. - S. *dermatitis*.

Con il termine dermatite (più raramente anche dermite) si vuol significare infiammazione della pelle in generale, e per le più svariate cause. Questo termine non deve pertanto essere usato invece di dermatosi, che ha significato generale di malattia della pelle (v. DERMATOSI).

Da sola, la parola d. è usata soprattutto per indicare gli stati infiammatori acutissimi della pelle, provocati da intolleranza di essa a sostanze varie, applicate esternamente, e che si presentano con tumefazione, arrossamento, edema, formazione di elementi vescicolosi piuttosto grandi; cioè una flogosi acutissima della cute (v. DERMATOSI ARTIFICIALI).

Digitized by Google

In genere, però, nel vocabolario dermatologico la parola d. è quasi sempre seguita da qualifiche varie, di solito morfologiche o etiologiche, per indicare certe malattie cutanee a base infiammatoria. Queste denominazioni, coniate da singoli AA., sono ormai convalidate dall'uso. Così, per enumerare le principali dermatosi che sono universalmente conosciute sotto il nome di d., seguito da una qualifica, ricorderemo:

d. erpetiforme del Duhring;
d. esfoliativa;
d. gangrenosa dei bambini (v. GANGRENA CUTANEA);
d. pigmentaria progressiva;
d. contusiforme (v. ERITEMA NODOSO).

Talvolta la parola d. è usata come suffisso ad altra, che ne precisa la localizzazione macroscopica o microscopica. Così è nella acrodermatite continua di Hallopeau (v. PUSTOLOSI ASETTICHE), e nella acrodermatite cronica atrofizzante (v.), con i quali termini si vuol significare che l'affezione cutanea ha sede alle estremità. Così ancora il Favre ha denominato angiodermite pigmentata e purpurica una dermatosi da lui descritta (v. PORPORE PIGMENTARIE CRONICHE) per precisare che la prima e principale localizzazione dell'infiammazione cutanea sta nei piccoli vasi.

PIER ANGELO MEINERI

DERMATITE ERPETIFORME

Sin.: malattia di Duhring; dermatite polimorfa dolorosa di Brocq. - F. *dermatite herpétiforme*. - I. *dermatitis herpetiformis*. - T. *Dermatitis herpetiformis*. - S. *dermatitis herpetiforme*.

Nosografia

È un'entità morbosa che fa parte delle dermatosi bollose. Inizialmente la dermatite erpetiforme venne a lungo confusa con il penfigo (v.) vero, o penfigo volgare, sindrome morbosa cutanea avente in comune il sintomo fondamentale della bolla ma caratterizzata dalla compartecipazione alle lesioni cutanee di lesioni a carico delle mucose, dalla lunga persistenza della malattia, dal decadimento dello stato generale e dalla prognosi di solito infausta. Per questi ben netti caratteri differenziali clinici Duhring per primo la considerò come sindrome a sé stante e la definì col nome di d. e. per alcune caratteristiche di pertinenza erpetica delle lesioni vescico-bollose. Successivamente Brocq, accettando, per così dire, il concetto separatista di Duhring e facendo preminentemente risaltare il polimorfismo delle lesioni e la sintomatologia subiettiva, definì la forma col nome di dermatite polimorfa dolorosa.

Tuttavia ancor oggi, pur tenendosi dai più separata questa sindrome dal penfigo vero, non si può disconoscere che essa si avvicina a quest'ultimo per molti lati, onde si dice della sua appartenenza, con altre manifestazioni cutanee bollose, al gruppo dei penfigoidi, forme cutanee, cioè, molto strettamente apparentate al penfigo volgare. Prova ne sia l'osservazione fatta talvolta del passaggio di una forma cutanea bollosa con i caratteri del penfigo vero ad altra e viceversa.

Sintomatologia

Essa poggia sui seguenti quattro cardini fondamentali: 1) polimorfismo delle lesioni cutanee; 2) sintomatologia subiettiva notevole a prevalente tipo doloroso; 3) decorso protratto con accessi ripetuti intervallati da periodi di quiescenza; 4) buona conservazione dello stato generale.

Le lesioni sono rappresentate fin dall'inizio da chiazze eritematose o eritemato-ponfoidi, e pertanto leggermente rilevate sul piano cutaneo, di estensione diversa, a limiti solitamente abbastanza netti, ma a configurazione irregolare, talché esse assumono aspetto figurato a carta geografica. Queste chiazze possono essere di numero molto vario, comparendo insieme o in periodi di tempo subentranti, e possono risiedere su qualunque zona della superficie cutanea, assumendo disposizione simmetrica o meno nelle due metà del corpo.

Fig. 1. Lesioni bollose del braccio. (*Osservazione Cerutti*).

Fig. 2. Lesioni vescico-bollose del tronco e dell'arto superiore. (*Osservazione Cerutti*).

Digitized by Google

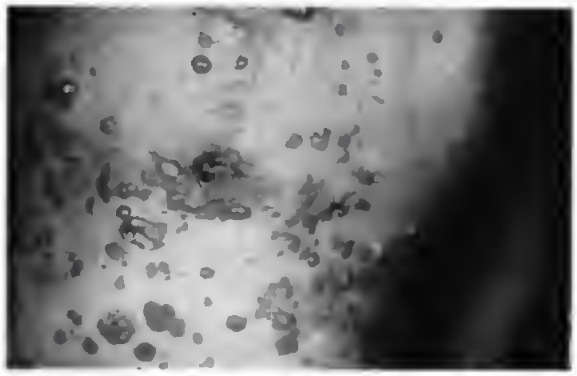


Fig. 3. Lesioni eritemato-vescico-bollose della cute dell'addome. (*Osservazione Cerutti*).

Ben presto esse si ricoprono di vescicole e di bolle, benché talora la chiazza eritemato-ponfoide possa anche rimanere in certo qual modo nuda o presentare qualche rilievo solido papuloso, magari centrato all'apice da una piccola vescicola. Le manifestazioni bollose hanno disposizione e aspetto caratteristici. Esse mostrano di solito un tetto epidermico teso e abbastanza resistente e perciò si presentano a cupola, completamente ripiene di un liquido giallo-citrino, che qualche volta, per infezione secondaria, si trasforma in liquido biancastro o biancogiallastro purulento. Data la resistenza del tetto epidermico, queste bolle sono anche persistenti. Si dispongono molte volte a grappolo, oppure costituiscono figurazioni a cerchio, a semicerchio, a ferro di cavallo. Tale proprietà, unita ai caratteri sopra elencati, ha valso alla dermatite l'attributo di erpetiforme. Con l'andare del tempo le bolle si essiccano o si rompono: nel primo caso si formano delle squamocroste, nel secondo si possono notare delle abrasioni cutanee, che si ricoprono a loro volta di formazioni squamocrostose. Al di sotto, l'epitelio si va lentamente ricostituendo e alla fine la lesione stessa guarisce lasciando sovente una pigmentazione piuttosto lieve. È ancora da ricordare che qualche volta le bolle possono insorgere a freddo su cute apparentemente normale e non eritemato-ponfoide: questa evenienza è però estremamente rara nel Duhring.

La sintomatologia subiettiva è rappresentata da senso di bruciore, di dolenzia vera e propria, non solo al tatto, ma anche spontaneamente, e non solo superficiale, ma anche profonda. A questi disturbi si associa con molta frequenza il prurito, che spesso è intenso e induce il malato a grattarsi, provocando altre lesioni e complicando il quadro cutaneo.

La localizzazione della malattia alle mucose è estremamente rara. Sono le mucose orali quelle che talvolta possono essere compartecipi del processo morboso e allora si ha il quadro di una stomatite abrasiva e pseudomembranosa, che può portare notevole disturbo al paziente.

Le manifestazioni polimorfe della malattia si succedono per accessi ad andamento acuto o subacuto e ciascun accesso può avere una persistenza di parecchie settimane o di mesi. Poi, lentamente, esso si attenua e scompare anche del tutto, lasciando credere ad una guarigione. Ma altri accessi seguono al primo e la malattia può persistere per mesi o anche per anni. Il più delle volte le singole *poussées* eruttive si attenuano con l'andare del tempo e si arriva ad una guarigione definitiva. Qualche volta, però (di solito nel vecchio), per fenomeni intercorrenti e per l'estremamente lunga persistenza del male, si può arrivare alla morte. Da quanto sopra esposto si comprende come la d. e. si accompagni, nella grandissima maggioranza dei casi, ad una buona conservazione dello stato generale. L'appetito è ben conservato e raro è l'interessamento dell'apparato digerente o di altri visceri o sistemi. Va ricordato che l'intensa sintomatologia subiettiva può, a lungo andare, influire sullo stato neuropsichico del malato e che talvolta si possono avere compromissioni renali di notevole grado.

Anatomia patologica

Nella rete di Malpighi le cellule sono talvolta allontanate fra loro con stiramento delle spine intercellulari per edema. Si può notare una exocitosi costituita da elementi diversi, tra i quali abbondano però i granulociti eosinofili. Si tratta di una condizione di exoserosi, mentre è assolutamente esclusa la condizione di acantolisi, propria del penfigo volgare.

Il segno più caratteristico è dato da un distacco dermoepidermico con costituzione di una raccolta liquida contenente elementi corpuscolati di origine ematica, tra i quali numerosi sono gli eosinofili.

Il distacco nel Duhring avviene sempre tra epidermide e derma e questo costituisce un netto carattere differenziale nel confronti del penfigo, ove la bolla è sempre intraepidermica.

Ciò spiega perché il tetto epidermico nel Duhring è molto più resistente che non nel penfigo, e perché la bolla che ne risulta è molto più tesa.

Nell'epidermide sovrapposta alla bolla si può notare qualche fatto necrotico, ma esso è molto più limitato che non nella bolla dell'eritema polimorfo e situato all'apice della bolla stessa, ma non raggiunge i limiti di questa.

Nel derma si nota vasodilatazione con edema solitamente notevole e con infiltrati perivasali costituiti da elementi di provenienza ematica, tra i quali abbondano anche qui i granulociti eosinofili. Pierard ha descritto recentemente la comparsa precoce, a livello delle papille, di piccoli infiltrati di polinucleati neutrofili.

A completamento dell'esame istologico è molto importante il *citodiagnostico* di Tzanck. Lo striscio su vetrino tratto dal pavimento della bolla mostra solamente dei leucociti, tra i quali numerosi sono gli eosinofili, e, raramente, qualche cellula malpighiana normale. Le grandi cellule mostruose, caratteristiche del penfigo, le cosiddette cellule acantolitiche, mancano completamente.

Etiologia e patogenesi

La d. e. di Duhring è malattia abbastanza frequente, che colpisce indifferentemente individui di ambedue i sessi e di tutte le età. Essa è diffusa un po' ovunque, ma sembra che mostri una certa predilezione per i popoli anglosassoni.

La malattia di Duhring non è contagiosa, né ereditaria, nè familiare.

Sulle cause capaci di determinarla siamo pressochè all'oscuro. Si ritiene da molti ricercatori che essa sia espressione di fenomeni di sensibilizzazione allergica di fronte a sostanze tossiche di origine interna o esterna rispetto all'organismo.

Tale fatto potrebbe essere ribadito, non solo dalla eosinofilia tessutale in sede di lesione, ma anche dalla eosinofilia ematica. La prima, nel liquido di bolla, può raggiungere valori elevatissimi, persino del 90%, mentre nel sangue si arriva a tassi del 10-20%, raramente superiori. Del resto, in determinati individui, possono insorgere manifestazioni cutanee tipo d. e. dopo somministrazione di farmaci, quali gli arsenobenzoli, i preparati di oro, i preparati di bismuto, i sulfamidici, etc. Si avvicina a questi concetti l'opinione che la malattia di Duhring sia conseguente a riassorbimento di sostanze tossiche intestinali e che si accompagni molte volte, specie nei bambini, ad elmintiasi intestinale. Così pure essa può essere legata

Digitized by Google

a perturbazioni del ricambio, soprattutto del ricambio idricosalino (ritenzione di cloro) e di quello protidico (fu spesso notata una ipoprotidemia con diminuzione assoluta delle albumine e aumento relativo delle globuline); resta poi da stabilire se l'una e l'altra dismetabolia siano causa o conseguenza della plasmorrea tegumentale. Probabilmente è più valida la seconda ipotesi. All'alterato metabolismo e alla comparsa di sostanze tossiche non sono forse estranee eventuali alterazioni del fegato, del rene e del sistema endocrino.

A tale proposito è bene ricordare che la malattia di Duhring insorge talvolta nelle donne durante lo stato di gravidanza o nel puerperio, ripetendosi nelle successive gravidanze, o anche con accessi che s'iniziano nel periodo mestruale. Si parla nel primo caso di *herpes gestationis*, nel secondo di *herpes gestationis abortivo*.

In questi ultimi anni si è cercato anche di stabilire se la d. e. debba essere considerata malattia infettiva, se pur non contagiosa. Qualche A. ha voluto attribuire importanza causale allo streptococco, ma gli studi si sono soprattutto rivolti alla dimostrazione di un eventuale virus. Secondo taluni questa dimostrazione sarebbe stata raggiunta attraverso ricerche sperimentali ordinate secondo direttive diverse e troverebbe una certa conferma in alcuni casi nei quali si è avuto giovamento con cure sulfamidiche o antibiotiche. Prima di dar credito a questa ipotesi, è necessario che essa raggiunga maggior consistenza attraverso prove di conferma.

Diagnosi differenziale

Si possono avere delle eruzioni cutanee perfettamente somiglianti alla dermatite di Duhring per sostanze tossiche che hanno agito in sede di eruzione o per via interna. In tali casi ci soccorrerà un'anamnesi accurata e soprattutto il criterio della guarigione, togliendo di mezzo la sostanza incriminata, e viceversa con la comparsa di una nuova *poussée* eruttiva ripetendo la somministrazione della sostanza stessa.

Nei confronti dell'*eritema polimorfo* si terrà conto che questo si localizza solitamente agli arti, alla faccia e alle mucose orali, ma non ovunque, come la dermatite di Duhring; che è preceduto e accompagnato da dolori di tipo artralgico; che di solito evolve in un periodo molto più breve di tempo con una o, al massimo, poche *poussées*; che la sua comparsa è quasi sempre stagionale, in primavera e autunno.

Ma è soprattutto con il *penfigo volgare bolloso* che noi dobbiamo porre la diagnosi differenziale. In questo le bolle insorgono solitamente a freddo (su cute, cioè, non eritematosa), sono flaccide, si rompono con estrema facilità, tanto che spesso si mettono allo scoperto vaste zone disepitelizzate con scarsa tendenza alla riparazione; la forma morbosa non decorre accessualmente, ma ha un andamento continuo, o quasi, e sempre più grave; la compartecipazione delle mucose è molto più frequente, e diffusa a tutte le mucose; talvolta la malattia comincia con lesioni non ben definibili proprio alle mucose e solo in un secondo tempo, e a distanza, s'iniziano le lesioni cutanee. L'eosinofilia tessutale ed ematica manca, o è assai scarsa; la compromissione dello stato generale e le patie viscerali sono molto più marcate. Il penfigo volgare, infatti, senza trattamento, finisce quasi sempre con la morte. Istologicamente, nel penfigo, la bolla è più superficiale che non nella dermatite di Duhring, ciò che spiega, come già abbiamo detto, i diversi caratteri clinici della raccolta liquida. Nel penfigo esiste inoltre un segno caratteristico che è quello della reazione isomorfa o segno di Nikolsky: un piccolo trauma sulla cute del malato provoca un distacco epidermico, ciò che è indice di acantolisi, cioè di forte tendenza dell'epitelio a dare luogo a scissure orizzontali, presupposto della formazione delle bolle. Questo segno manca sempre nella dermatite polimorfa dolorosa.

Nel Duhring si nota una particolare sensibilità allo iodio (somministrato nel suo sale, ioduro di K, per uso topico o generale) e ad altri alogeni, manifestantesi con un'acutizzazione dei fenomeni morbosi in atto o la ricomparsa di fenomeni morbosi già spenti. Questa particolare sensibilità, che ha pertanto valore diagnostico, non si riscontra nel penfigo.

Recentemente, per la diagnosi differenziale con il penfigo, sono state largamente impiegate le prove di immunofluorescenza intese a svelare eventuali anticorpi autoimmuni nel contesto dell'epidermide.

Queste, mentre nel penfigo danno intensa fluorescenza al limite periferico delle cellule malpighiane, risultano negative nella malattia di Duhring.

Terapia

Bisogna distinguere un trattamento locale da un trattamento generale.

Il trattamento locale è puramente sintomatico e consiste nell'aprire il più sterilmente possibile le bolle e nel detergere le superfici malate con soluzioni varie leggermente disinfettanti, come il liquido di Alibour. Con le stesse soluzioni si possono fare degli impacchi e si possono applicare delle paste e delle pomate contenenti sostanze a potere riducente. Altre volte, invece, il malato sente più sollievo se trattato con polveri inerti.

La terapia generale è molte volte empirica, tenuto presente il fatto che non conosciamo esattamente l'etiologia della d. e. Nel passato si somministrava chinina e soprattutto arsenico per bocca e per via parenterale in preparati inorganici e organici. Le solite terapie desensibilizzanti hanno trovato largo impiego, così come la proteinoterapia e la shockterapia.

Le cure più moderne sono rappresentate dalla somministrazione di sulfamidici (*sulfopiridina* o *sulfometossipiridazina*) per parecchie settimane. Come preparato può essere usato il *diaminodifenilsolfone*.

Tenendo conto della possibile natura infettiva della malattia anche le *tetracicline* hanno dato talvolta discreti risultati, magari in alternativa con la *sulfometossipiridazina*.

Ma oggi trovano più largo impiego i preparati *corticosteroidei*, soprattutto nelle forme gravi e resistenti ad altre cure. È opportuno tenersi a dosi moderate e non prolungare a lungo la cura. Dosi iniziali di 30-40 mg di *prednisone* sono le più indicate.

Bibliografia

Andrews C. G., Manganotti G., *Malattie della pelle*, 1963, Minerva Medica, Torino, p. 731.
Boncinelli U., *Clinica dermatologica e delle infezioni sessuali*, 1975, La Goliardica, Modena, p. 689.
Cerutti P., *Progr. Ter.*, 1949, 34, 73.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 413.
Herzberg J. J., *Dermatologie und Venerologie*, II/1, 1958, Thieme, Stuttgart, p. 726.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano, p. 564.

PIETRO CERUTTI

DERMATITE PIGMENTARIA PROGRESSIVA: v. SCHAMBERG, MALATTIA DI.

DERMATITE PIGMENTATA E PURPURICA DELLE GAMBE: v. PORPORE PIGMENTARIE CRONICHE.

Digitized by Google

DERMATITE PUSTOLOSA CONTAGIOSA

F. *ecthyma contagieux des ovins*. - I. *contagious pustular dermatitis*; *orf*; *sore mouth*; *scably mouth*; *contagious ecthyma*.

La dermatite pustolosa contagiosa è una malattia naturale della pecora, ad etiologia virale, che colpisce in particolare gli agnelli ed ha un'incidenza stagionale (primavera-estate). Nell'uomo è rara e si manifesta in coloro che per motivi professionali vengono a contatto con le pecore, come i pastori, i tosatori di lana, i veterinari.

Nell'animale le lesioni consistono in un'eruzione papulo-vescicolare sulla mucosa delle labbra e sulla pelle vicina, eruzione che a volte rende difficoltosa la nutrizione.

Nell'uomo, invece, dopo un periodo di incubazione di 4-8 giorni, si ha abitualmente la comparsa di un'unica papula di 1 o più cm di diametro, su di un dito, sulla mano, sull'avambraccio e più raramente sul viso: la papula si trasforma lentamente in vescicola, che spesso si ulcera e guarisce spontaneamente, senza cicatrice, dopo ca. 5-8 settimane. Il fatto che maggiormente colpisce è che queste lesioni sono del tutto indolori, per quanto assomiglino, almeno all'inizio, a reazioni di natura infiammatoria acuta. Il decorso è naturalmente diverso se vi è infezione secondaria. La diagnosi clinica si basa sulla anamnesi recente in cui vi è la storia di un contatto con le pecore, sulla sede e sull'aspetto della lesione.

Il virus causa della d. p. c. appartiene ad un sottogruppo dei virus pox, detto paravaccino. La particella virale è più piccola di quella dei virus del sottogruppo vaiolo-vaccino ed ha una forma grossolanamente cilindrica. La caratteristica morfologica più interessante è costituita dall'aspetto della particella, quando l'osservazione venga fatta al microscopio elettronico con il metodo del contrasto negativo: la superficie del virus appare costituita dall'intreccio abbastanza regolare di strutture tubulari, larghe ca. 8-10 mμ, disposte a spirale.

ITALO ARCHETTI

DERMATITE SERPIGINOSA (creeping eruption): V. ANCHILOSTOMIASI (I, 1804).

DERMATITE VERMINOSA LINEARE (creeping myiasis): V. MIASI.

DERMATITI ESFOLIATIVE: V. ERITRODERMIE.

DERMATOFITA

F. *dermatophyte*. - I. *dermatophyte*. - T. *Dermatophyt*. - S. *dermatófito*.

Termine medico usato, senza un preciso riferimento sistematico ma con indubbia utilità pratica, per indicare un fungo patogeno delle parti superficiali della pelle: per le malattie corrispondenti ne è derivato il termine *dermofizia*.

In Italia i generi più importanti che si possono comprendere in tale denominazione sono quattro: *Epidermophyton*, *Tricophyton*, *Microsporum* e *Pityrosporum*; corrispondentemente si parla di *epidermofizie* (v.), *tricofizie* (v.), etc.

Rimane escluso il genere *Candida*, che se pure può a volte determinare alterazioni superficiali della pelle, per le quali potrebbe essere definito come dermatofita, di solito predilige zone meno esposte (bocca, lingua, vagina), dando luogo alle infezioni note nel loro insieme come candidosi (v.).

V. anche: TIGNA.

ANTONIO TONOLO

DERMATOLISI: V. CUTIS LAXA.

DERMATOMICOSI: V. MICOSI CUTANEE.

DERMATOMIOSITE

F. *dermatomyosite*. - I. *dermatomyositis*. - T. *Dermatomyositis*. - S. *dermatomiositis*.

Definizione

La dermatomiosite è un'entità morbosa nosologicamente ben definita, anche se quadri incompleti o associati rendono talora sfumati i limiti che la separano dal lupus eritematoso sistemico (v.), dalla sclerodermia (v.) e dalla periarterite nodosa (v.). In essa manifestazioni cutanee prevalentemente *eritematoedematose* si associano ad una sintomatologia muscolare di tipo *polimiositico*.

Etiopatogenesi

La d. è una malattia relativamente rara, meno frequente comunque delle altre collagenopatie (forme autoimmuni). Più frequente negli adulti (quasi sempre fra i 40 e i 60 anni) senza significative preferenze di sesso, può anche colpire i bambini prima dei 10 anni.

L'etiologia è sconosciuta; l'evoluzione può essere acuta, subacuta, cronica; la prognosi, più favorevole nell'infanzia, è per lo più grave. Negli adulti la malattia è di frequente associata ad una neoplasia maligna degli organi interni.

Nelle forme infantili è stata osservata l'insorgenza della malattia dopo processi infettivi. Prospettata ma non provata un'origine virale diretta (virus Coxsackie A) o indiretta (movimento autoimmune condizionato dal virus). Inquadrata fra le malattie del collagene, è ritenuta attualmente espressione di un fenomeno autoimmunitario, ciò soprattutto in base alle ricerche nei casi in cui la malattia è stata associata ad un tumore degli organi interni. Sono stati osservati test cutanei positivi con estratti di cellule del tumore del paziente, mentre test con estratti di cute, di tessuto, sottocutaneo e di muscolo, del paziente stesso sono risultati negativi. Sono state altresì dimostrate con l'immunofluorescenza globuline sieriche antitumorali. Casi di remissione della d. dopo tempestiva rimozione del tumore confermerebbero tale ipotesi.

Sintomatologia

L'*inizio* è subdolo, non di rado preceduto da un episodio infettivo acuto (tonsillite, malattia esantematica), abitualmente progressivo: mialgie, astenia, eruzioni eritematose transitorie tipo luciti, edema palpebrale, febbre, disfagia.

Le *manifestazioni cutanee* sono spesso assai simili a quelle di un *erythematodes* acuto; sono essenzialmente caratterizzate da una *componente eritematosa* e una *edematosa* variamente associate e localizzate con evidente sistematicità al viso, al collo, agli arti.

Al viso si può osservare un *eritema* a confini sfumati, a tonalità violacea, o liliacea, talora a disegno finemente teleangettasico, localizzato in prevalenza alle regioni palpebrali e periorbitali, accompagnato da un discreto edema (edema liliaceo periorbitale). A volte l'eritema è più cupo e più nettamente circoscritto alla regione orbitale, « a occhiale »; oppure interessa « a farfalla » il dorso del naso e le regioni zigomatiche; o più di rado può interessare tutto il viso e il collo con risparmio di piccole aree sulla piramide nasale e nella regione periorale, e accompagnarsi ad una desquamazione pitiriasica piuttosto aderente.

L'*edema* è più o meno diffuso e pronunciato, mobile e variabile da un giorno all'altro, di tipo elastico (non conserva l'impronta del dito); quando interessa tutto il viso, e coesiste compromissione dei muscoli mimici, realizza la « maschera d'alabastro » di Oppenheim.

Quasi patognomonico è l'interessamento dei gomiti e

delle ginocchia sotto forma di chiazze rosso vivo con piccole squame aderenti, areole atrofiche e fine reticolo teleangettasico. Alle mani, in particolare al dorso delle dita in corrispondenza delle articolazioni, si osservano piccole chiazze di colore rosso con striature più cupe; caratteristica la presenza di sottili striature raggiate attorno al bordo ungueale (fig. 2) o sui polpastrelli o di una sottile banda rossocupo attorno al perionichio.

Lesioni similari possono interessare il resto del tegumento: capillizio, nuca, decolletè, natiche e arti.

Nelle forme a lenta evoluzione o croniche si costituiscono aree, ora limitate ora diffuse a gran parte del tegumento, di atrofia con acromia e pigmentazione e con teleangettasie a disposizione finemente reticolata (stato poichilodermico). Le recenti vedute ritengono questa evenienza una semplice fase evolutiva della malattia, rifiutando il riconoscimento della poichilodermatomiosite di Petges-Cléjat quale entità nosologica a sé stante.

Più di rado nella sintomatologia sopra descritta si associano papule, noduli, bolle sierose o emorragiche, suffusioni emorragiche, erosioni e ulcerazioni. Al capillizio si può avere una alopecia decalvante lentamente estensiva. Le unghie possono farsi opache e fragili.

Anche la mucosa orofaringea può essere colpita da manifestazioni erosive, eritematose, aftoidi, pseudomembranose su aree ulcerate, leucocheratosiche. Assai caratteristica, talora come segno precoce, la presenza di un intertrigo fissurata alle commissure labiali.

La *sintomatologia muscolare*, che costituisce il secondo cardine della malattia, è variamente estesa e pronunciata, indipendentemente dall'entità di quella cutanea.

Tutti i muscoli striati, contemporaneamente o in fasi successive, possono essere interessati, con discreta sistematicità e simmetria; le localizzazioni elettive sono però ai cingoli scapolare e pelvico.

Tale sintomatologia è caratterizzata da mialgie e miastenia.

Le *mialgie* presenti all'inizio sono più o meno diffuse, con intensa dolenzia spontanea o dolorabilità provocata dalla palpazione e dai movimenti, tendono gradualmente ad attenuarsi.

La *miastenia* è un segno costante, con facile faticabilità agli sforzi, anche minimi, in fase iniziale, e impotenza funzionale nelle fasi successive. Segni patognomonici iniziali sono la difficoltà del paziente a pettinarsi e il senso di fatica nel sollevare pesi, anche di minima entità. Nella successiva evoluzione i movimenti attivi o passivi si fanno sempre più difficili, il malato si alza dalla sedia o dal letto con estrema difficoltà, cammina con le gambe rigide a piccoli passi, mantiene le braccia immobili semiflesse. In fase terminale giace immobile, incapace di compiere i più piccoli movimenti, il viso amimico, lo sguardo fisso.

Obbiettivamente le masse muscolari passano da una fase edematosa ad una atrofica con esito in sclerosi retraente (corde muscolari).

Nei casi più gravi possono essere interessati i muscoli facciali, quelli oculari (diplopia, strabismo, ptosi palpebrale); quelli faringei, laringei ed esofagei (disturbi della fonazione e nutrizione), quelli respiratori (dispnea, complicanze polmonari). Raramente può coesistere compromissione degli sfinteri.

La sintomatologia muscolare può essere minima; la miosite in tali casi è denunciata dal reperto istologico, dall'elettromiogramma e dagli esami ematochimici.

Il sistema nervoso è solitamente indenne. Rara una modesta poliadenopatia. Gli organi interni sono risparmiati nelle forme classiche. Si possono osservare, in casi di passaggio con l'*erythematodes*, manifestazioni a tipo

Fig. 1. D. acuta con manifestazioni di edema al volto. (*Arch. Clin. Dermat., Univ. di Torino*).

di pericardite, miocardite ed endocardite, alterazioni renali, etc.

Quasi costante un rapido dimagramento mascherato in fase iniziale dall'edema. La temperatura, elevata nelle forme acute mortali, è di solito normale o poco elevata, in contrasto con la gravità della malattia e dissociata da una tachicardia spesso cospicua.

Istopatologia

Le *manifestazioni cutanee* sono molto meno significative di quelle muscolari. In fase acuta si osserva una discreta iperche-

Fig. 2. D.: lesioni periungueali. (*Arch. Clin. Dermat., Univ. di Torino*).

Digitized by Google

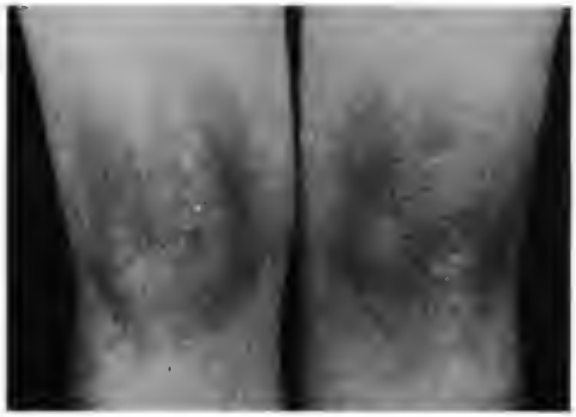


Fig. 3. D. subacuta: lesioni eritemato-squamose e atrofiche delle ginocchia. (*Arch. Clin. Dermat., Univ. di Torino*).

ratosi, un edema del derma con infiltrati linfocitoidi perivascolari e periannessiali, talora piccole isole di degenerazione ialina nel papillare e tendenza alla omogeneizzazione delle fibre collagene. In fase regressiva, quando esiste uno stato poichilodermico, l'epitelio è assottigliato o atrofico, la basale ha profilo rettilineo; nel derma papillare, costellato di teleangettasie, sono presenti depositi di melanina libera o fagocitata, i fasci collageni sono omogeneizzati e ialinizzati, le fibre elastiche distrutte, gli annessi atrofici; nell'ipoderma si possono osservare depositi di sali di calcio (specie nei bambini).

I *muscoli* interessati sono in preda ad una miosite parenchimatosa, le fibre presentano variazioni dimensionali, spesso sono atrofiche, con spiccata variazione dell'affinità tintoriale, di aspetto cotonoso, ialino, privo delle striature trasversali, con ipernucleosi. Le alterazioni interstiziali, del tutto aspecifiche, sono caratterizzate da edema e infiltrati rotondocellulari. In fase terminale le strutture muscolari sono sostituite da tessuto fibroso.

Evoluzione

L'evoluzione della malattia è assai varia, di conseguenza la prognosi è imprevedibile.

Accanto ad una forma acuta rapidamente letale si hanno forme subacute a lenta evoluzione. Casi inizialmente modesti e apparentemente benigni, possono improvvisamente aggravarsi, mentre forme acute diffuse possono assumere un decorso benigno.

L'evoluzione è legata all'interessamento dei muscoli faringei e respiratori, l'exitus può sopravvenire per complicazioni respiratorie. La prognosi funzionale è sempre riservata in funzione dell'evoluzione sclerofibrosa dei fasci muscolari. L'esistenza di una neoplasia e la sua evoluzione subordinano il quadro dermatomiositico, che può regredire con l'eliminazione del tumore. Nei bambini l'evoluzione è in genere benigna *quoad vitam*: le alterazioni muscolari si accompagnano spesso a calcificazioni sottocutanee e muscolari.

Uno stato poichilodermico e una fase di sclerosi muscolare retrattile possono apparire precocemente e non sono esclusivi delle forme prolungate, per cui la distinzione d'una forma acuta tipo Wagner-Unverricht da una cronicizzante tipo poichilodermatomiosite di Petges-Cléjat ha perso ormai buona parte del suo valore.

Indagini diagnostiche

Il dato più costante e significativo è costituito dal dosaggio della creatina nelle urine: nel soggetto normale, eccezione fatta per lo stato gravidico e la fase mestruale, la creatina è presente solo in tracce nelle urine, che contengono per contro dosi significative di creatinina (1 g o più nelle urine di 24 h); nella d. si ha un notevole incremento della creatinuria (0,50-2 g o più nelle 24 h) che può superare nettamente il tasso della creatininuria, per altro spesso anch'esso aumentato. Dosaggi ripetuti nel corso della malattia forniscono utili indizi prognostico-evolutivi.

La transaminasi ossalacetica (S.G.O.T.) è spesso ma non costantemente elevata; anche l'aldolasi e la creatinfosfochinasi sieriche possono essere aumentate. La VES può essere discretamente elevata nella fase acuta. Il quadro elettroforetico e quello immunoelettroforetico sono scarsamente modificati: non esistono le spiccate alterazioni delle globuline riscontrabili nelle altre collagenosi. Il fenomeno L.E. è solitamente negativo né sono dimostrabili immunoglobuline antinucleari.

Lo studio elettromiografico esteso a molti muscoli (bicipite brachiale, estensore comune delle dita della mano, quadricipite, tibiale anteriore e gastrocnemio) può fornire precisi dati sulla componente miositica: si osservano potenziali di unità motrice polifasici, ridotti d'ampiezza e di breve durata.

Il reperto capillaroscopico denuncia modificazioni assai caratteristiche.

Il reperto istologico muscolare, specie in fase iniziale, non sempre è significativamente dirimente.

Associazione con altre malattie

La d. può precedere, accompagnarsi o seguire la comparsa di un tumore viscerale: più di frequente la malattia precede, anche di mesi, l'individuazione del tumore. Questo può essere localizzato alla mammella, all'utero, all'ovaio, ai polmoni, allo stomaco, al retto, al rene, ai testicoli: eccezionale è l'associazione ad una reticolosi maligna, o al melanoma maligno.

L'incidenza dell'associazione neoplastica è statisticamente assai significativa (varierebbe nell'adulto, secondo gli AA., fra il 6 e il 50% dei casi).

Sono descritte associazioni della d. con l'anemia emolitica, con la malattia di Hashimoto e con l'amiloidosi generalizzata.

Diagnosi differenziale

Nella fase iniziale la componente cutanea può simulare un'*eritema solare*; la presenza dell'astenia marcata, dell'impotenza funzionale distrettuale può per altro essere di utile orientamento. Una forma di *reumatismo articolare* acuto può essere scartata sulla base della negatività dei dati di laboratorio.

L'*erythematodes acuto* può presentare aspetti assai vicini alla d.; in quest'ultima mancano per altro le caratteristiche alterazioni sieriche (disprotidemia, fattore antinucleo, fenomeno L.E.); la componente miositica è assente nell'*erythematodes* (i casi descritti come lupus miastenico, *a posteriori*, vanno interpretati come vere d.) mentre esiste una spiccata compartecipazione viscerale (renale, cardiaca, epatica).

La *sclerodermia* progressiva con interessamento muscolare può ingenerare delicati problemi diagnostici: quando la compromissione muscolare è limitata alle zone sottostanti alle aree di sclerosi dermica si può pensare alla semplice estensione in profondità del processo e quando la sclerosi muscolare è sistematicamente diffusa e indipendente dalla distribuzione topografica della sclerodermia si può pensare alla coesistenza dei due processi. La presenza di depositi calcarei nel bambino, a parte i dati anamnestici, può accrescere questa difficoltà: nella d. essi sono disseminati nel sottocutaneo e nei muscoli, mentre

Digitized by Google

nella sclerodermia sono localizzati alle mani, ai gomiti e alle ginocchia. In fase iniziale l'esame istologico può essere dirimente: la d. è un processo parenchimatoso, mentre l'interessamento muscolare della sclerodermia è essenzialmente interstiziale.

Certe forme di *periarterite nodosa* suscitano alla pari grossi problemi diagnostici: il reperto istologico della periarterite fornisce per altro dati differenziali incontrovertibili.

Neuropatie sistemiche sono distinguibili per l'assenza della sintomatologia cutanea e delle caratteristiche alterazioni elettromiografiche, della creatinuria e dell'aumento della S.G.O.T.

Le *polimiasiti*, frequenti fra la seconda e la terza decade di vita, non si accompagnano ad alterazioni cutanee.

Terapia

Esclusa, nell'adulto, la presenza di un tumore degli organi interni, di essenziale importanza è la precocità del trattamento.

Obbligatorio allo stato attuale delle nostre conoscenze un trattamento cortisonico a dosi *eraiche*: dosi d'attacco con 100-150 mg di prednisone o equivalenti, protratto a lungo, sino al blocco della sintomatologia, successiva graduale riduzione delle dosi sino a stabilire una dose minima di mantenimento, che può essere protratta per mesi e anni. Il dosaggio può essere utilmente guidato dai referti di laboratorio (creatinuria, S.G.O.T., equilibrio elettrolitico, glicemia, controllo radiologico delle ossa e dell'apparato respiratorio) ed è condizionato ovviamente dall'eventuale insorgenza di effetti collaterali della terapia cortisonica.

È evidente che solo bloccando il processo miositico in fase iniziale si può rendere buona la prognosi anche dal lato funzionale. Una certa utilità possono avere trattamenti collaterali con Vit. E, vitamine del gruppo B, anabolizzanti, UTP, ATP, glicocolla. La fisioterapia può avere notevole parte, specie nei bambini, per prevenire lo sviluppo di contratture sclerotiche.

Bibliografia

Arundell F. D., Wilkinson R. D., Haserick Y. R., *Arch. Derm.*, 1960, **82**, 772.
Asboe-Hansen G., *Acta Dermatovener.*, 1959, **39**, 337.
Banker B. Q., Victor M., *Medicine*, 1966, **45**, 261.
Borda I., *Arch. Argent. Derm.*, 1960, **10**, 143.
Christiansen H. B., Brunsting L. A., Perry H., *Arch. Derm.*, 1957, **74**, 581.
Christiansen H. B., O'Leary P. A., Power M. M., *J. Invest. Derm.*, 1956, **27**, 431.
Civatte J., *Histopathologie cutanée*, 1967, Flammarion, Paris.
Curtis A. C., *J. A. M. A.*, 1961, **178**, 571.
Degos R., *Rap. VIII Congrès Dermat. Syph. Langue Franç.*, 1953, Thomas, Nancy, pp. 149, 173.
Duncan P. R., *Brit. J. Derm.*, 1959, **71**, 344.
Fra L., Ravizza L., Bram S., *Acta Neurol.*, 1964, **19**, 955.
Grace I. T., Dao T. L., *Cancer*, 1959, **12**, 648.
Ianis I. F., Winkelmann R. K., *Arch. Derm.*, 1968, **97**, 640.
Korting G. W., Weber G., Werle H., *Hautarzt*, 1962, **13**, 481.
Le Coutant P., Texier L., *Brit. J. Derm.*, 1957, **69**, 299.
Leigheb G., Visetti M., Albertazzi F., *Minerva Derm.*, 1966, **41**, 199.
Leoni A., Cogo R., *Minerva Derm.*, 1967, **42**, 161.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin.*, 1967, 4 ed., Lippincott, Philadelfia.
Midana A., Leone R., *Minerva Derm.*, 1962, **37**, 555.
Muller S. A., Winkelmann R. K., Brunsting L. A., *Arch. Derm.*, 1959, **79**, 669.
Robecchi A., Ballabio C. B., Daneo V., *Trattato di reumatologia*, 1971, Minerva Medica, Torino.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. I. G., *Textbook of Dermatology*, 1968, Blackwell, Oxford.
Scott D. G., Rowell N. R., *Brit. J. Derm.*, 1965, **77**, 211.
Turinese A., Pagnes P., *Minerva Derm.*, 1963, **38**, 58.

GIUSEPPE ZINA

DERMATOSI

F. *dermatose*. - I. *dermatosis*. - T. *Dermatose*. - S. *dermatosis*.

Nome generico per indicare le affezioni cutanee. È dunque sinonimo di malattie della pelle. Pertanto si dirà: dermatosi del Darier, del Kaposi, etc., invece di malattia del Darier, del Kaposi, etc., precisando meglio con una parola sola che si tratta di malattie cutanee. Così pure si dice: d. artificiali (v.), d. precancerose (v.), d. professionali, d. simulate, etc., per indicare gruppi di malattie cutanee provocate artificialmente o che precedono i cancri, etc.

Impropriamente si usa talvolta con lo stesso significato la parola dermatite: il che è un errore. Questa parola ha, invece, un valore più ristretto, e dovrebbe essere impiegata solamente per indicare malattie della pelle a base infiammatoria (v. DERMATITE).

REO.

DERMATOSI ARTIFICIALI

F. *dermatoses artificielles*. - I. *artificial dermatoses*. - T. *artifizielle Dermatitis*. - S. *dermatitis artificiales*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2230). - **Dermatosi da cause meccaniche** (col. 2231). - **Dermatosi da cause fisiche** (col. 2231). - **Dermatosi da alimenti** (col. 2233). - **Dermatosi da medicamenti** (col. 2234): *Lesioni allergiche*. - *Lesioni probabilmente allergiche*. - *Lesioni da fotosensibilità*. - *Lesioni tossicoirritative*. - *Lesioni atrofiche e ipertrofiche*. - *Lesioni da squilibrio biologico*. - **Dermatosi da sostanze chimiche** (col. 2243). - **Dermatosi da cosmetici** (col. 2244). - **Dermatosi da vegetali** (col. 2244). - **Dermatosi da microrganismi e da organismi animali** (col. 2245). - **Dermatosi professionali** (col. 2245). - **Dermatosi simulate o patomimie** (col. 2247).

Generalità

Le dermatosi artificiali sono alterazioni patologiche della pelle provocate dall'azione di cause di varia natura: chimica, fisica, meccanica, parassitaria. Gli agenti etiologici generalmente vengono dall'ambiente esterno all'organismo, e per questo molti AA. preferiscono chiamarle dermatosi da cause esterne. L'importanza e l'incidenza di queste affezioni aumentano continuamente col passare degli anni, a causa del progressivo estendersi del numero delle sostanze chimiche impiegate nei più svariati campi delle attività umane. Le sostanze che sempre più frequentemente sono le cause di d. a. appartengono a tre gruppi principali: medicamenti, cosmetici, allergeni e irritanti primari professionali. Gli agenti etiologici possono agire per vie esterne, o più raramente, per vie interne: la patogenesi può essere irritativa o da aggressione diretta oppure allergica.

Le d. a. possono essere classificate in base ai fattori etiologici nei seguenti gruppi: *a*) da cause meccaniche; *b*) da cause fisiche; *c*) da alimenti; *d*) da medicamenti; *e*) da sostanze chimiche; *f*) da cosmetici; *g*) da vegetali; *h*) da organismi animali; *i*) professionali; *l*) simulate (patomimie).

Il medico che si trovi di fronte ad una d. a. deve obbedire ad alcune norme precise: 1) cercare di accertare la natura del fattore che ha provocato la dermatosi; 2) allontanare tale fattore dal paziente ed evitare che in seguito il contatto si ripeta; 3) curare le alterazioni patologiche che siano state provocate dall'azione del fattore scatenante.

Per accertare la natura dell'agente etiologico di una sospetta d. a. è d'importanza fondamentale un'accurata anamnesi. Nei casi dubbi sarà opportuno eseguire con la

Digitized by Google

opportuna cautela una prova di riattivazione, consistente nell'esporre di nuovo il paziente all'azione dell'agente sospettato, per un periodo di tempo limitato, o ad una concentrazione ridotta.

Nel caso delle dermatosi allergiche si possono eseguire i test allergologici, con quantità minime di sostanze sospettate, che generalmente provocano solo una reazione locale, senza riattivazione dello stato patologico.

Altre più elaborate prove di laboratorio suggerite finora non si sono ancora dimostrate di sufficiente e costante valore diagnostico e non sono quindi entrate nella routine diagnostica (blastizzazione dei linfociti, degranulazione dei mastociti, ricerca del fattore inibitorio dei macrofagi, etc.).

Dermatosi da cause meccaniche

Cause meccaniche possono provocare dermatosi generalmente in seguito all'azione di stimoli di moderata intensità per un periodo prolungato o per applicazioni ripetute: qualora la stimolazione meccanica sia eccessiva, esse provocano invece alterazioni traumatiche vistose, quali contusioni e ferite.

Una causa di modesta entità come il grattamento, qualora sia ripetuto a lungo, può provocare numerose lesioni: abrasioni, lichenificazioni, infezioni. Lo sfregamento-pressione, se di lieve entità, ed esercitato per periodi prolungati sulla pelle, può provocare callosità dovute all'ispessimento reattivo dello strato corneo. Qualora iovece tale stimolo sia di maggiore intensità ed esercitato per un periodo più breve, come ad es. si osserva dopo una marcia prolungata, può provocare una reazione infiammatoria che si manifesta con eritema e bolle; queste ultime sono dermoepidermiche e sono dovute al distacco traumatico dell'epidermide dal derma. Nelle zone pelose lo sfregamento può provocare caduta dei capelli e dei peli.

La pressione continua per un lungo periodo provoca eritema, cianosi, congestione, sofferenza dei tessuti a causa dell'alterata nutrizione, ulcerazione e necrosi; è questa la causa principale della formazione dei decubiti, nella cui patogenesi possono però avere un ruolo, almeno complementare, anche fattori infettivi.

Dermatosi da cause fisiche

Il calore e il freddo, quando siano intensi, producono sulla pelle manifestazioni patologiche che presentano alcune affinità: in entrambi i casi la lesione elementare è un eritema nelle forme lievi, una bolla dermoepidermica nelle forme di media gravità, una necrosi nelle forme gravi. In entrambi i casi la profondità delle alterazioni e quindi la gravità delle sequele sono proporzionali all'intensità dello stimolo termico.

Il calore elevato produce *ustioni* (v.): le ustioni possono essere di 1°, 2° e 3° grado a seconda dell'intensità dello stimolo termico che le ha provocate. Le ustioni di 1° grado sono caratterizzate da senso di bruciore ed eritema. Le ustioni di 2° grado sono caratterizzate da eritema, vescicole, bolle, e quando le bolle si rompono, da zone di cute disepitelizzata attraverso le quali si può avere la perdita di quantità anche notevoli di liquidi. Le ustioni di 3° grado sono caratterizzate da necrosi dei tessuti e formazione di escare. Nei primi giorni dopo un'ustione è particolarmente importante la sua estensione e soprattutto la percentuale di superficie corporea interessata da ustioni di 2° e 3° grado, perchè da tale percentuale dipende l'entità della perdita di liquidi; quando tale percentuale supera il 50% nell'adulto la prognosi è riservata, quando supera il 70% è decisamente infausta, anche se receotemente sono stati descritti casi di sopravvivenza in ustionati all'85% e anche al 92%.

Il freddo intenso produce *congelamento* (v.); sono particolarmente esposte ai congelamenti le regioni acroposte meno irrorate dalla circolazione sanguigna, come le orecchie, il naso, i piedi, le mani. I congelamenti possono essere di 1° grado, se le lesioni cliniche sono eritematocianotiche; di 2° grado se le lesioni cliniche sono cianoticobollose; di 3° grado se le lesioni cliniche sono necrotiche. I congelamenti di 2° e 3° grado sono spesso complicati da infezioni sovrapposte: quelli di 3° grado possono condurre a mutilaziooi.

Le radiazioni elettromagnetiche possono provocare lesioni cutanee diverse a seconda delle bande della radiazione, dell'intensità di emissione, della durata e delle modalità di esposizione della cute. Infatti le radiaziooi elettromagnetiche di breve lunghezza d'onda (raggi γ e raggi X duri) essendo dotate di alta energia attraversano l'epidermide e sono assorbite nel derma dove esplicano la loro attività dannosa; anche i raggi U.V. che hanno un'energia minore sono assorbiti dall'epidermide ed esplicano su tale tessuto la loro attività; infine i raggi visibili e i raggi infrarossi, che sono dotati di un'energia ancora inferiore, non raggiungono un livello energetico tale da poter essere assorbiti nell'epidermide e riescono a passare nel derma dove sono dissipati sotto forma di calore.

Le radiazioni elettromagnetiche (raggi γ e raggi X) provocano *radiodermiti* (v.). Bisogna distinguere nettamente la radiodermite precoce dalla radiodermite tardiva. La radiodermite precoce si distingue in radiodermite di 1° grado, caratterizzata da eritema, a cui segue desquamazione e pigmentazione; radiodermite di 2° grado, caratterizzata da eritema, edema, essudazione e vescicolazione, senso di bruciore e prurito; radiodermite di 3° grado, caratterizzata da eritema, intenso edema, bolle, flittene, ulcerazioni e intensi dolori. Le manifestazioni della radiodermite precoce compaiono nel giro di poche settimane dopo l'esposizione alle sorgenti di raggi; la radiodermite tardiva può comparire invece anche a distanza di molti anni. Le principali manifestazioni tardive possono essere: manifestazioni distrofiche, come iperpigmentazioni, teleangettasie, atrofie cutanee, ispessimento sclerodermiforme; radionecrosi tardive che si manifestano come ulcerazioni che compaiono improvvisamente e che persistono a lungo, con scarsa tendenza alla riparazione; neoplasie su radiodermiti, che quasi sempre assumono l'aspetto di epiteliomi spinocellulari. Caratteristiche sono le radiodermiti professionali, che si riscontrano prevalentemente al dorso delle mani dei radiologi e dei traumatologi. Le principali manifestaziooi cliniche sono: secchezza della pelle, caduta dei peli, fragilità delle unghie; quindi fessure ragadiformi alle estremità distali delle dita, formazioni verrucose irregolari, atrofia della cute e dei tessuti sottostanti. Le formazioni verrucose possono andare incontro alla trasformazione in epiteliomi spinocellulari.

Le radiazioni U.V. e anche la luce visibile possono agire sia direttamente, sia con un meccanismo di fotosensibilizzazione; e possono provocare alterazioni acute o recidivanti (fotodermatiti) oppure croniche (cheratosi solari). Le alterazioni da *azione diretta* comprendono un gruppo eterogeneo di quadri clinici in alcuni dei quali l'azione del sole è determinante (eritema solare, degenerazione cronica attinica) mentre in altri sembra essere solo scatenante (*erythematodes*).

L'*eritema solare* è una manifestazione patologica acuta che insorge poche ore dopo l'esposiziooe al sole: l'inizio è tanto più precoce quanto più prolungata è stata l'esposizione e quanto più intense erano le radiazioni. La cute

Digitized by Google

diviene eritematosa ed edematosa: nei casi più gravi si formano vescicole e bolle e si ha un'essudazione diffusa. I pazienti lamentano un'intensa sensazione di bruciore: nei casi più gravi si ha ipertermia anche elevata. All'eritema generalmente segue un'iperpigmentazione della cute.

La *degenerazione cronica attinica*, conosciuta anche come « cute del marinaio » o « cute del contadino », si osserva al viso e al dorso delle mani di soggetti che per molti anni sono stati esposti alla luce del sole. La cute si presenta di colore grigio-ardesiaco a sfumature marrone, secca e rugosa, cosparsa di chiazze più scure e di piccole rilevatezze ipercheratosiche; la pelle *in toto* è assottigliata e ha perso gran parte della sua elasticità. Questa condizione viene considerata uno stato precanceroso, data la grande frequenza con cui su di essa si sviluppano epiteliomi.

Le alterazioni causate da azione indiretta dei raggi U.V. e dei raggi visibili avvengono generalmente con meccanismo di fotosensibilizzazione, e si distinguono in dermatosi da fotosensibilizzazione esogena e da fotosensibilizzazione endogena.

L'*erythematodes* è un'affezione cronica recidivante della cute che si manifesta con la comparsa sulle zone esposte, e prevalentemente al viso, di chiazze caratterizzate da eritema, squame ipercheratosiche aderenti e atrofia.

Le dermatosi da *fotosensibilizzazione esogena* sono dovute a sostanze esogene che sotto l'azione delle radiazioni si trasformano e provocano alterazioni sulla cute: esempi classici di sostanze di questo tipo sono il catrame, l'eosina, il bergamotto, etc.

Le dermatosi da *fotosensibilizzazione endogena* invece sono dovute a sostanze abnormemente presenti nell'organismo, generalmente a causa di qualche disturbo metabolico: le *porfirie* (v.), che sono provocate da un alterato metabolismo delle porfirine e che clinicamente si manifestano con la comparsa di formazioni bollose sulla cute delle zone esposte, sono un esempio di fotosensibilizzazione endogena. Le bolle si rompono facilmente e danno luogo a zone abrase che successivamente si cicatrizzano: la cute circostante diviene ipercromica. La faccia e le mani dei pazienti affetti da porfirie assumono quindi un aspetto variegato caratteristico.

Esiste infine un gruppo di quadri affini, conosciuti come *luciti* (v.) o *fotodermatiti*, che possono essere costituiti da lesioni eritematose, ponfoidi, vescicolose, bollose. Spesso tutte queste lesioni elementari sono contemporaneamente presenti, talora il quadro clinico può essere quasi monomorfo, per il prevalere di un solo tipo di lesione. La fotodermatite bollosa, ad es., è conosciuta come quadro clinico caratteristico sotto il nome di *hydroa aestivale*. La patogenesi delle fotodermatiti non è uniforme, anche perché sembra determinata da più fattori; sembra però di poter accettare l'ipotesi di un meccanismo allergico, e l'importanza delle radiazioni solari come fattore scatenante.

Dermatosi da alimenti

Numerosi alimenti sono spesso accusati di essere la causa delle più svariate manifestazioni patologiche cutanee. Le dermatosi a presunta etiologia alimentare vanno divise in 3 gruppi principali: *a*) dermatosi nelle quali l'alimento ha una parte diretta nel provocare la malattia, molto spesso con un meccanismo allergico; *b*) dermatosi nelle quali l'influenza dell'alimento è secondaria; *c*) infine manifestazioni cutanee che fanno parte di sintomatologie generali spesso imponenti scatenate dall'ingestione di alimenti avariati o incongrui.

Nel primo gruppo bisogna ricordare soprattutto l'orticaria alimentare. Contrariamente a quanto viene comunemente ritenuto, le orticarie alimentari sono solo una piccola frazione delle orticarie. Fra gli alimenti che più frequentemente sono chiamati in causa come provocanti l'orticaria si devono ricordare: fragole, crostacei, banane, pesche, carni, etc. In realtà sembra che il vero allergene non sia l'alimento incriminato ma qualche prodotto del suo metabolismo: ed è opinione diffusa che l'orticaria alimentare sia spesso provocata da qualche disturbo della funzionalità digestiva o di quella epatica che lascerebbero circolare prodotti del metabolismo intermedio che di norma vengono rapidamente trasformati.

Nel secondo gruppo si ritrovano numerose ed eterogenee dermatosi. Si possono ricordare le sindromi pellagroidi che spesso sono provocate da una dieta squilibrata, con un eccessivo consumo di alcol, più che da una carenza dietetica di Vit. PP; l'acne che, secondo una credenza spesso contestata, può peggiorare con l'ingestione di cioccolata e di cibi piccanti; la psoriasi che può essere scatenata o aggravata da una dieta ipercalorica.

Nel terzo gruppo vengono classificate le manifestazioni aspecifiche, generalmente eritemato-vescicolose, che si osservano nei casi acuti di tossinfezione alimentare.

TAB. I. PATOLOGIA CUTANEA IATROGENA CLASSIFICATA IN BASE AL PROCESSO FISIOPATOLOGICO DI ESTRINSECAZIONE

1) Lesioni allergiche	
2) Lesioni probabilmente allergiche	
3) Lesioni da fotosensibilità	fototossiche fotoallergiche
4) Lesioni tossiche o irritative	acute croniche
5) Lesioni atrofiche e ipertrofiche	
6) Lesioni da squilibrio biologico	

Dermatosi da medicamenti

Si tratta di un gruppo di malattie il cui numero e la cui incidenza aumenta continuamente, in relazione con l'aumento del numero dei medicamenti e del loro consumo. Le malattie e le lesioni indotte dagli effetti collaterali negativi provocati dai medicamenti sulla pelle possono essere classificate in sei gruppi in base ai meccanismi fisiopatologici (tab. I). Questa classificazione può essere considerata valida anche per la patologia iatrogena in generale. Molte volte la malattia è provocata non dal medicamento in sé, nelle forme in cui viene somministrato, ma da qualche prodotto di degradazione metabolica o da qualche prodotto di combinazione con costituenti dell'organismo o con altri medicamenti. Un esempio classico del primo caso si ha nella reazione allergica alla penicillina in cui l'allergene non è la molecola della penicillina, ma quella dell'ac. penicilloico. Un esempio del secondo caso si ha nelle reazioni di fotosensibilizzazione da ematoporfirine, in cui la malattia viene provocata dal legarsi del medicamento fotosensibilizzante ai tessuti dell'organismo. Un esempio del terzo caso si ha nella reazione irritativa da ioduro di mercurio che si forma quando si usano contemporaneamente sulla pelle precipitato giallo di mercurio e alcol iodato.

Nel caso specifico della patologia iatrogena cutanea si osserva una netta prevalenza di alterazioni allergiche

Digitized by Google

e di fotosensibilizzazione, appartenenti quindi ai primi tre gruppi: le lesioni tossiche, invece, che sono prevalenti nella patologia iatrogena degli organi parenchimatosi (fegato e rene), sono d'importanza molto minore in dermatologia.

Lesioni allergiche

Appartengono a questo gruppo manifestazioni patologiche a patogenesi allergica, con sede delle alterazioni primarie a livello vascolare o più genericamente dermico, con estrinsecazione clinica prevalentemente interessante i vasi (eritemi morbilliformi o scarlattiniformi, eritrodermie, orticarie, collassi, porpore). La risposta immunologica dell'organismo al contatto con un medicamento che sia dotato di potere antigene, o che possa acquistare tale potere legandosi alle proteine dell'organismo, e che quindi sia un allergene, può avvenire con due meccanismi principali: con la produzione di anticorpi circolanti o con una risposta di tipo cellulare. Le reazioni allergiche sono state classificate da Gell e Coombs in quattro tipi principali in base ai meccanismi biopatologici; esistono dermopatie iatrogene in tutti e quattro i tipi, anche se sono particolarmente importanti le malattie del primo e del quarto tipo.

Il *1° tipo di Gell e Coombs* comprende reazioni allergiche provocate da anticorpi circolanti citofili, chiamati anche reagine o anticorpi cutisensibilizzanti. Questi anticorpi possono provocare una sindrome generale chiamata anafilassi (v.), caratterizzata da broncospasmo, edema della glottide, dispnea intensa, cianosi e grave ipotensione, oppure una sintomatologia ridotta, a localizzazione quasi esclusivamente cutanea, che può essere caratterizzata da prurito, eruzioni eritematose morbilliformi o scarlattiniformi, orticaria. Anche la sintomatologia acuta della malattia da siero, costituita da orticaria, eruzioni maculopapulari e prurito, è dovuta ad anticorpi citofili. Numerosi medicamenti possono provocare reazioni allergiche del primo gruppo (tab. II). Nella maggioranza dei casi esiste una gradualità nella risposta allergica: dopo le prime somministrazioni del medicamento il paziente avverte prurito e compare qualche chiazza eritematosa transitoria: se si persiste nella somministrazione del medicamento la reazione si aggrava con la comparsa di un'eruzione eritematosa diffusa di tipo esantematico e di tipo orticarioide. Nei casi più gravi si può avere l'associazione anche di edema della glottide o di una sindrome anafilattica completa. Una volta che si sia stabilito uno stato di sensibilizzazione basta la somministrazione di una dose singola, anche molto piccola, del medicamento sensibilizzante, perchè venga scatenata l'intera sintomatologia. La reazione allergica alla penicillina è un esempio classico di reazione di 1° tipo: si tratta di una reazione particolarmente importante sia per la diffusione dell'uso del medicamento sia per la gravità che la reazione può assumere (i casi mortali di allergia alla penicillina sono qualche migliaio ogni anno).

Il *2° tipo di Gell e Coombs* comprende reazioni allergiche provocate da anticorpi circolanti che fissano il complemento e che hanno azione citolitica e citotossica; l'azione citolesiva non è dovuta direttamente agli anticorpi ma al complemento fissato dal complesso tessuto-anticorpo. La patologia iatrogena del 2° tipo comprende soprattutto emopatie: anemie emolitiche, porpore trombocitopeniche e, in grado minore, leucopenie.

Le *anemie emolitiche* possono essere provocate da numerosi medicamenti (tab. III). In base al meccanismo patogenetico queste anemie possono essere divise in 4 gruppi: *a*) anemie emolitiche nelle quali il farmaco si lega alla superficie delle emazie e provoca la formazione di anticorpi diretti contro il complesso farmaco-emazie. Rientra in questo gruppo l'anemia emolitica da penicillina, che si ha in seguito a trattamenti massivi con questo farmaco, alla dose di 10.000.000 o più unità al giorno. Il gruppo benzoilpenicilloico si lega alle emazie e successivamente anticorpi del tipo IgG attaccano il complesso penicillina-emazie; *b*) in altri casi l'antigene si lega all'anticorpo in circolo e solo dopo che si è formato questo complesso esso si lega alle emazie e le danneggia; questo è il meccanismo con cui avviene l'anemia emolitica da chinidina; *c*) qualche volta il farmaco può provocare un attacco aspecifico delle globuline alle emazie; in questo modo avviene, ad es., l'anemia emolitica da cefalotina; *d*) esistono anche anemie emolitiche autoimmuni provocate da farmaci che si legano alle emazie e le trasformano in autoantigeni: successivamente si formano anticorpi appartenenti alle IgG che si legano alle emazie modificate e provocano emolisi. Il farmaco meglio studiato di questo gruppo è l'α-metil-DOPA (Aldomet®, un ipotensivo) che induce l'anemia emolitica dopo un lungo periodo di trattamento (almeno tre mesi).

Le *porpore trombocitopeniche* possono essere provocate da numerosi medicamenti (tab. IV). La porpora da apronale (Sedormid®) è stata oggetto di studi approfonditi. Il farmaco si lega alle piastrine e induce la formazione di anticorpi; quando l'anticorpo si è fissato al complesso farmaco-piastrine, viene fissato anche il complemento e si hanno così agglutinazione e lisi delle piastrine. Nei soggetti sensibilizzati verso l'apronale sono presenti in circolo an-

TAB. II. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE REAZIONI DI TIPO REAGINICO

Penicillina	Salicilati
Sulfamidici	Clorpromazina
Ampicillina	Ioduri organici
Cloramfenicolo	Mercuriali
Streptomicina	Bromosulftaleina
Procaina	Tiouracile
Barbiturici	

Fig. 1. Eritema acuto diffuso da ampicillina.

Fig. 2. Orticaria acuta da dimetilaminofenazone (Optalidon®).

Digitized by Google

Fig. 3. Porpora da dimetilaminofenazone.

TAB. III. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE ANEMIE EMOLITICHE

Fenacetina	Penicillina
Chinidina	Antimonio
Chinina	Sulfamidici
PAS	Piramidone®
Clorpromazina	α-metil-DOPA

TAB. IV. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE PORPORE TROMBOCITOPENICHE

Apronale (Sedormid®)	Codeina
Chinidina	Fenobarbitale
Chinina	Butobarbitale
Digitossina	Novobiocina
Sulfadimidina	Clorotiazide
Sulfafurazolo	Fenazone
Insulina	Aminofenazone
Ac. acetilsalicilico	Tiosolfato d'oro

TAB. V. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE VASCULITI ALLERGICHE

Arsenicali organici	Penicillina
Difenilidantoina	Streptomicina
Fenilbutazone	Sulfamidici
Iodio	

TAB. VI. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE DERMATITI ECZEMATOSE

Sulfamidici	Clorotiazide
Penicillina	Tolbutamide
Streptomicina	Isoniazide
Neomicina	Esilresorcinolo
Procaina	Aminofillina

TAB. VII. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE ERITRODERMIA

Arsenico	Mercurio
Sulfamidici	Fenilbutazone
Barbiturici	PAS
Oro	Chinina

ticorpi antipiastrine: è stato dimostrato che, trasfondendo in soggetti normali il loro plasma, si può indurre trombocitopenia.

Il *3° tipo di Gell e Coombs* comprende reazioni allergiche dovute al formarsi di anticorpi precipitanti appartenenti alle IgG che si aggregano a formare complessi di più molecole di antigene e di anticorpo che precipitano nei tessuti: questi aggregati fissano il complemento, che però non è indispensabile per l'estrinsecazione della loro azione patogena. Particolarmente dannosi sono i complessi che si formano in modesto eccesso di antigene perché non vengono captati dai macrofagi ma passano attraverso le pareti dei capillari e precipitano nei tessuti. Le vasculiti allergiche e l'eritema nodoso da medicamenti appartengono alle reazioni allergiche del terzo tipo.

Le *vasculiti allergiche* sono caratterizzate dalla comparsa sulla superficie corporea, con particolare localizzazione alle gambe, di numerosi elementi papulo-nodulari, emorragici spesso a necrosi centrale: possono essere provocate da numerosi medicamenti (tab. V). Si possono avere forme acute, subacute e croniche di vasculiti allergiche. Nelle forme acute prevalgono le lesioni emorragiche, purpuriche e necrotiche: talora si possono avere alterazioni anche a carico degli organi interni. Nelle forme subacute si osservano soprattutto lesioni purpuriche, maculo-eritematose, ponfoidi e papulose, ma anche noduli e piccole lesioni necrotiche. Nelle forme croniche si hanno macule eritematose, noduli, papule, lesioni purpuriche e orticarioidi.

L'*eritema nodoso* da medicamenti è piuttosto raro: i sulfamidici, la penicillina e la fenacetina sono i medicamenti più frequentemente in causa. Clinicamente si osservano eruzioni eritemato-nodulari, localizzate quasi sempre alle gambe.

Il *4° tipo di Gell e Coombs* comprende reazioni allergiche provocate da anticorpi legati alle cellule. Queste reazioni sono caratterizzate da dermatiti eczematose circoscritte o diffuse; sulla pelle compaiono lesioni eritemato-vescicolose, talora essudanti, talora desquamanti o lichenificate. La dermatite eczematosa da medicamenti nella maggior parte dei casi è provocata da medicamenti applicati sulla cute per uso topico; in questi casi il medicamento è quasi sempre un aptene che acquista potere allergizzante solo dopo essersi coniugato con proteine dell'organismo. Molto spesso l'eruzione eczematosa all'inizio è limitata alle zone di applicazione del medicamento: qualora persista l'uso del medicamento, può diffondersi e generalizzarsi. Talora l'eruzione eczematosa può essere provocata da un medicamento somministrato per via generale. Molti medicamenti possono provocare la formazione di anticorpi legati alle cellule (tab. VI) con comparsa di quadri clinici eczematosi: i medicamenti più frequentemente in causa sono i sulfamidici e la penicillina (figg. 4 e 5). Talora l'eruzione eczematosa da medicamenti può essere molto grave: gran parte della superficie corporea può divenire intensamente eritematosa, essudante e desquamante formando così il quadro della eritrodermia eczematosa.

Fra le medicine che più frequentemente possono provocare l'eritrodermia eczematosa (tab. VII) bisogna ricordare i metalli pesanti. Nel caso delle dermatiti eczematose bisogna sempre cercare di individuare il medicamento scatenante: in questo caso il medico curante può ricorrere all'accertamento diagnostico mediante test epicutanei. La terapia sarà rivolta verso due direzioni: anzitutto ad allontanare e ad evitare nuovi contatti con il medicamento scatenante e quindi all'impiego di medicazioni antinfiammatorie e antireattive, costituite prevalentemente da preparati cortisonici topici.

Lesioni probabilmente allergiche

In questo gruppo possono rientrare alcuni quadri clinici di patologia cutanea da medicamenti in cui, pur avendosi criteri clinici sufficientemente sicuri per poter affermare la natura allergica della malattia (specificità del medicamento provocatore, esiguità della dose scatenante, recidive spesso ingravescenti della malattia ad ogni nuova assunzione del medicamento in causa), non si hanno, sui meccanismi patogenetici, tali conoscenze che permettano un'adeguata classificazione di queste forme. Le malattie più importanti di questo gruppo sono l'eritema fisso da medicamenti, l'eritema polimorfo, la malattia di Lyell, le sindromi lupoidi.

Digitized by Google

Fig. 4. Dermatite eczematosa da sulfamidici.

Fig. 5. Dermatite eczematosa da penicillina in paziente con ulcera varicosa.

TAB. VIII. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE L'ERITEMA FISSO DA MEDICAMENTI

Fenazone	Dapsone
Fenolftaleina	Acriflavina
Barbiturici	Clordiazepossido
Sulfamidici	Chinina

TAB. IX. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE L'ERITEMA POLIMORFO

Fenilbutazone	Sulfamidici
Streptomicina	Fenobarbitale
Penicillina	Fenazone
Iodio	Salicilati

Fig. 6. Eritema fisso da ac. acetilsalicilico.

Fig. 7. Prova di riattivazione di eritema fisso da dimetilaminofenazone.

Fig. 8. Eritema polimorfo da dimetilaminofenazone.

L'*eritema fisso da medicamenti* si manifesta con una o più chiazze rotonde od ovalari, a margini netti, eritematose o eritemato-edematose; successivamente il colore diviene violaceo o brunastro e una chiazza pigmentata può persistere anche per un lungo periodo. Inizialmente la lesione è singola ma se continua l'assunzione del medicamento scatenante il numero delle chiazze può aumentare (figg. 6 e 7).

Le lesioni possono interessare anche le mucose e pseudomucose orali e genitali. L'eritema fisso, nella grande maggioranza dei casi, è provocato da numerosi medicamenti (tab. VIII), ma talora può essere provocato anche dai coloranti dei cibi, dalle capsule delle medicine e dai dentifrici.

L'*eritema polimarfo* è costituito da un'eruzione di chiazze di colore rosso-cupo, spesso leggermente edematose, che si estendono rapidamente: l'orlo periferico resta rosso mentre la parte centrale diviene violacea, contusiforme o purpurica: talora la parte centrale si solleva a formare una bolla, costituendo così la tipica lesione a coccarda. Le sedi preferite sono: il dorso e il palmo delle mani, i polsi, gli avambracci, i piedi, i gomiti, le ginocchia e le mucose del cavo orale e dei genitali. L'eritema polimorfo è una sindrome che può essere scatenata sia da alcuni medicamenti che da infezioni virali o batteriche: fra i medicamenti, antireumatici e antibiotici sono quelli più frequentemente in causa (tab. IX).

La *malattia di Lyell*, o necrolisi tossica dell'epidermide, è caratterizzata dal fatto che la pelle di quasi tutto il corpo, a partire dalle ascelle e dalle regioni inguinali, e con l'eccezione del cuoio capelluto, diviene arrossata e succulenta: successivamente l'epidermide si distacca lasciando ampie zone disepitelizzate, come se fossero state ustionate: i farmaci che più frequentemente possono provocare questa malattia sono riportati in tabella (tab. X).

V. anche: LYELL, SINDROME DI.

Le *sindromi lupoidi* presentano un difficile problema di classificazione etiopatogenetica. Infatti secondo alcuni AA. si tratta di quadri patologici, analoghi a quello del lupus eritematoso sistemico, che sono provocati da alcuni medicamenti e che scompaiono con la sospensione della somministrazione dei medicamenti incriminati. Secondo altri AA. i medicamenti agirebbero come fattori precipitanti di una situazione labile preesistente, e non avrebbero altra funzione che quella di rivelare uno stato patologico latente. Il lupus eritematoso sistemico è una sindrome complessa, caratterizzata principalmente da alterazioni articolari, cutanee, renali, cardiache, ematologiche. Per quanto riguarda le alterazioni cutanee si può ricordare che nell'80% dei pazienti, almeno in qualche fase della malattia, si ha la presenza di lesioni cutanee; l'eritema a farfalla del volto e l'aumentata sensibilità alla luce sono le lesioni più frequenti. Medicamenti appartenenti a varie categorie sono stati accusati di indurre sindromi lupoidi (tab. XI).

V. anche: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Digitized by Google

Lesioni da fotosensibilità

Molti medicamenti possono indurre alterazioni cutanee mediante un meccanismo di fotosensibilizzazione. La patogenesi di queste lesioni è determinata da due fattori: il medicamento e l'esposizione al sole o alle radiazioni U.V. Le lesioni cutanee fotosensibili sono generalmente localizzate alle zone seguenti: viso, dorso delle mani, superficie estensoria degli avambracci; esse possono essere divise in due gruppi principali: lesioni fototossiche e lesioni fotoallergiche. Le lesioni fototossiche sono dovute generalmente all'assorbimento di fotoni da parte delle molecole del farmaco, che vengono così portate ad uno stato di eccitazione, con aumento dei livelli energetici degli elettroni di valenza: la costituzione delle molecole non viene alterata. L'energia così assorbita può venire successivamente dissipata per fluorescenza, fosforescenza, calore o aumentata vibrazione. Per manifestarsi, le lesioni fototossiche necessitano generalmente della presenza di ossigeno e quindi potrebbero essere considerate fotodinamiche. Le lesioni fototossiche possono comparire al primo contatto dell'organismo con il medicamento; dipendono dalla dose e colpiscono generalmente una frazione considerevole dei soggetti esposti contemporaneamente al medicamento e alla luce. La maggior parte dei medicamenti fototossici sono sostanze aromatiche, di peso molecolare da 200 a 500, con una struttura triciclica, che assorbono nell'ultravioletto fra 280 e 400 nm. I principali medicamenti fototossici usati per via generale sono: le fenotiazine, le tetracicline, le furocumarine. I medicamenti topici fototossici sono le furocumarine e il catrame minerale. Clinicamente nella maggioranza dei casi si osservano esagerati eritemi solari, seguiti da iperpigmentazioni brunastre in chiazze, particolarmente evidenti alla faccia. Talora le chiazze pigmentate possono comparire inaspettatamente, senza essere precedute da una fase eritematosa.

Le lesioni fotoallergiche presentano molti punti di contatto con le altre manifestazioni patologiche a patogenesi allergica: non si manifestano mai durante la prima esposizione al medicamento, compaiono solo in una aliquota generalmente ridotta dei soggetti esposti, sono scatenate da piccole dosi di medicamenti. Lo spettro di eccitazione generalmente è compreso fra 320 e 400 nm. La patogenesi delle reazioni fotoallergiche è ben diversa dalla patogenesi delle reazioni fototossiche. Infatti i fotoni assorbiti provocano modificazioni nella molecola del medicamento: si forma così una molecola nuova che sarebbe capace di legarsi con le proteine, assumendo così un potere antigenico.

I principali medicamenti fotoallergici usati per via generale sono: sulfamidici e loro derivati (clorotiazide, sulfaniluree), fenotiazine, griseofulvina. Fra i medicamenti topici è opportuno ricordare: salicilanilidi alogenate, bitionol, esaclorofene, fenotiazine.

Lesioni tossicoirritative

In questo gruppo sono classificate le alterazioni cutanee provocate da medicamenti mediante aggressione diretta. Bisogna distinguere le alterazioni acute che generalmente sono provocate da sostanze caustiche o molto irritanti, di cui si sfrutta l'azione lesiva per distruggere formazioni patologiche della cute: il loro impiego incongruo può provocare spesso alterazioni anche a carico della cute normale circostante. Le alterazioni croniche invece sono dovute ad effetti secondari di medicamenti che si sommano a seguito della loro somministrazione prolungata.

Fra le principali alterazioni acute bisogna ricordare le lesioni eritemato-edemato-bollose, che talvolta possono arrivare fino alla necrosi, e sono provocate dall'applicazione prolungata o a concentrazioni non sufficientemente diluite di antisettici e disinfettanti (tintura di iodio; Amuchina®) o di sostanze caustiche usate per distruggere verruche volgari e condilomi acuminati (ac. nitrico, podofillina, neve carbonica).

Un quadro particolarmente importante è l'eritema crisofanico, prodotto dall'impiego di pomate alla crisarobina nella cura locale della psoriasi; qualora la crisarobina sia in concentrazione troppo elevata o la sua applicazione

TAB. X. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE LA MALATTIA DI LYELL

Penicillina	Fenolftaleina
Sulfamidici	Idantoinici
Fenilbutazone	

TAB. XI. FARMACI CHE POSSONO PROVOCARE SINDROMI LUPOIDI

Idralazina	Fenilbutazone
Idantoinici	Procaina
Penicillina	Streptomicina
Griseofulvina	Sulfamidici
Metiltiouracile	Tetracicline
PAS	

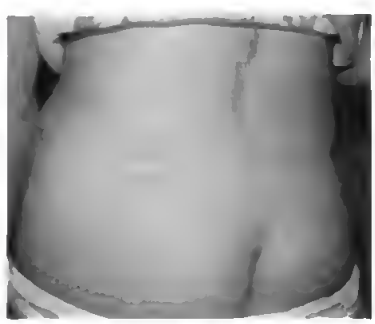


Fig. 9 (in alto, a sinistra). Fotodermatite da butilamide dell'ac. cloroidrossibenzoico (Iadit®).

Fig. 10 (in basso, a sinistra). Atrofia da triamcinolone-acetonide ritardo.

Fig. 11 (in alto, a destra). Atrofia da insulina.

Fig. 12 (in basso, a destra). Reazioni cheloidee da ematoporfirina.

Digitized by Google

sia prolungata per un periodo eccessivo, il normale eritema si può trasformare in eritrodermia generalizzata (arrossamento intenso della superficie corporea, desquamazione diffusa, insufficienza parziale o totale della funzione protettiva della cute).

Fra le alterazioni tossico-irritative croniche della cute indotte dall'uso di medicamenti bisogna ricordare prima di tutto le alopecie, provocate dall'uso di farmaci citostatici per via generale, oppure dall'impiego di radiazioni ionizzanti nella terapia locale di forme neoplastiche. La gengivo-stomatite bismutica, che si può avere nel caso di terapie bismutiche antiluetiche prolungate, è un'altra alterazione tossica cronica: in un primo tempo si ha un semplice accumulo di bismuto a livello del colletto dentario (orletto bismutico), successivameote si può avere una gengivite e nei casi più gravi anche una stomatite diffusa.

Lesioni atrofiche e ipertrofiche

In questo gruppo bisogna ricordare anzitutto le lesioni atrofiche provocate dall'uso generale o locale di preparati cortisonici. La somministrazione prolungata di cortisonici a forti dosi per via generale può provocare obesità cushingoide con apparizione di strie distense alla regione addominale e alla superficie laterale delle cosce; altre volte invece i cortisonici provocano atrofia diffusa del connettivo dermico con assottigliamento della cute, aumentata fragilità e comparsa di chiazze purpuriche spontanee (porpore steroidee). Anche l'applicazione per lungo tempo di creme e unguenti cortisonici può provocare assottigliamento della cute e comparsa di strie distense. Le iniezioni di preparati cortisonici ad assorbimeoto ritardato possono provocare atrofie circoscritte del tessuto muscolare e del tessuto adiposo sottocutaneo. Anche l'iniezione di insulina ritardo può provocare atrofia del tessuto sottocutaneo (fig. 11). Fra le lesioni ipertrofiche si può ricordare la comparsa di cheloidi a seguito della somministrazione di ematoporfirine per via parenterale. La comparsa di cheloidi è secondaria alla comparsa di lesioni eritematobollose e sembra da ammettere un meccanismo patogenetico di fotosensibilizzazione: infatti le lesioni eritematobollose e cheloidee compaiono alle regioni glutee solamente in una piccola percentuale di individui che si espongono ai raggi solari pochi giorni dopo essersi sottoposti ad iniezioni intramuscolari di ematoporfirine (fig. 12).

Lesioni da squilibrio biologico

Rientrano in questo gruppo numerose infezioni da germi, funghi, lieviti e virus di scarso potere patogeno che probabilmente si trovano in condizioni normali sulla pelle di molti individui senza indurre manifestazioni patologiche; essi possono provocare alterazioni quando il loro potere patogeno sia aumentato a seguito della distruzione di altri agenti patogeni che normalmente sono con loro in equilibrio biologico, oppure quando la loro virulenza sia direttamente aumentata. È opportuno ricordare in questa categoria le infezioni da candide scatenate dall'uso incongruo di antibiotici per via generale e locale, le recidive di *herpes simplex* scatenate dall'esposizione ai raggi del sole, e specialmente del sole di alta montagna, e le recidive di *herpes genitalis* scatenate dai rapporti sessuali.

Dermatosi da sostanze chimiche

Le dermatosi da sostanze chimiche costituiscono un gruppo molto vasto che preseota punti di contatto e sovrapposizioni con altri gruppi: infatti, alcune sostanze chimiche nocive alla cute si trovano fra i medicamenti, altre fra i cosmetici; molte sostanze chimiche dannose alla cute fanno parte di numerose lavorazioni e provocano malattie che possono essere classificate come professionali.

Le principali sostanze chimiche che provocano lesioni cutanee sono gli acidi e gli alcali forti. Fra gli acidi bisogna ricordare soprattutto l'ac. cloridrico, l'ac. solforico e l'ac. nitrico: essi provocano nei tessuti delle vere ustioni chimiche con formazione di chiazze eritemato-bollose in un primo tempo, e successivamente di escare nerastre aderenti e profonde. Tra gli alcali bisogna ricordare l'idrato di sodio, l'idrato di potassio e l'ammoniaca. Queste sostanze provocano necrosi con colliquazione dei tessuti, che assumono un aspetto lessato, di colore biancastro; le ustioni da alcali possono infettarsi più facilmente delle zone di cute ustionate da acidi. Sia le ustioni da acidi che quelle da alcali hanno un decorso molto lungo e spesso guariscono con cicatrici retraenti o cheloidee. Alcune sostanze chimiche dotate di un potere irritante modesto possono provocare malattie frequenti e persistenti qualora vengano a contatto della pelle per periodi prolungati e ripetuti. Particolarmente importanti in questo gruppo sono le dermatiti da detersivi. I detersivi comunemente usati contengono detergenti, perborati, fosfati, profumi e spesso anche saponi ed agenti chelanti per impedire la precipitazione dei saponi. Tutte queste sostanze possono essere allergizzanti, ma nella quasi totalità dei casi la dermatite da detersivi, conosciuta come « dermatite delle casalinghe », è una dermatite irritativa. Il pH della maggior parte dei detersivi è alcalino: i lipidi della parte superficiale dell'epidermide sono rimossi e saponificati, le sostanze idrofile vengono allontanate, la cheratina diviene dura e fragile. La cute delle mani diviene quindi secca e ruvida: alla punta delle dita si formano spaccature ragadiformi molto dolorose. Molto spesso la dermatite delle casalinghe inizia alle prime tre dita della mano destra; nei casi avanzati in queste dita si osservano le lesioni più gravi. Questa particolare localizzazione si spiega considerando che le prime tre dita della mano destra sono quelle più frequentemente impiegate nei lavori domestici.

Dermatosi da cosmetici

I cosmetici (v.) costituiscono una classe particolare di sostanze chimiche capaci di provocare danni di vario genere alla cute. Infatti l'ampio uso dei cosmetici, fatto soprattutto (ma non esclusivamente) dalle donne, e l'iotroduzione in commercio di sempre nuovi prodotti spiegano il crescente numero di casi di dermatosi da cosmetici. Attualmente sono stati eliminati i cosmetici che provocavano alterazioni tossiche (come i derivati dal mercurio e dal piombo); la grande maggioranza delle dermatosi da cosmetici osservate sono di natura allergica. L'esempio classico di dermatosi da cosmetici è la dermatite acuta da *p*-fenilendiamina; si tratta di un ingrediente fondamentale delle tinture per capelli, che presenta sensibilizzazione di gruppo con i sulfamidici, e che abbastanza frequentemente può provocare una dermatite acuta eritemato-vescicolosa ed essudante del cuoio capelluto e delle zone di cute circostante. Anche la dermatite acuta da shampoo e le fotodermatiti da eosina dei rossetti appartengono alla patologia classica da cosmetici. Tra le forme osservate con maggiore frequenza negli ultimi anni è opportuno ricordare le dermatiti da fotosensibilizzazione provocate dalle salicilanilidi alogenate contenute in molti saponi antisettici e in alcuni preparati antiperspiranti, e le dermatiti eczematose da *p*-idrossibenzoati usati come conservanti di molte creme.

Dermatosi da vegetali

Tra le dermatosi da vegetali bisogna distinguere le dermatosi irritative dalle dermatosi allergiche. Nel primo

gruppo è da ricordare la dermatite acuta eritemato-bollosa provocata dal contatto con le foglie di urtica e, di minore importanza, la dermatite irritativa da lattice (Euforbiacee). Nel caso dell'urtica la puntura della cute da parte delle foglie provoca l'inoculazione di una sostanza istaminosimile ad azione vasodilatatrice, che provoca anche la sensazione di prurito.

Forse più importante è il secondo gruppo costituito da dermatiti allergiche provocate dal contatto con numerose piante e fiori. In questo gruppo rientrano la dermatite da *Rhus-toxicodendron*, comunissima nel Nord America, e la dermatite da *Primula obconica*, abbastanza diffusa nell'Europa del Nord. Clinicamente si osservano sulle mani, avambracci e viso lesioni eritemato-ponfoidi con papule, vescicole e bolle. In Italia sono forse più frequenti le dermatiti da crisantemi, tulipani e narcisi.

Una fitodermatite particolare è la *dermatite bollosa striata pratense* che generalmente insorge 24-48 h dopo un bagno in fiume o in lago, seguito da esposizione al sole su un prato. Questa dermatite è caratterizzata da un'eruzione eritemato-bollosa che riproduce le forme di foglie d'erba; soggettivamente i pazienti lamentano bruciore e prurito. Secondo alcuni AA. la dermatite sarebbe provocata dal contatto prolungato con alcune piante o erbe, come Graminacee, Euforbiacee, *Pastinaca sativa*; secondo altri sarebbe provocata dall'azione fotosensibilizzante della clorofilla in soggetti particolarmente predisposti.

Dermatosi da microrganismi e da organismi animali

Non è il caso di ricordare in questa sede le infezioni cutanee da germi e protozoi che saranno trattate diffusamente a parte. È opportuno invece fare menzione del *granuloma da piscino*, che è dovuto all'inoculazione, in sede di microtraumi, di un micobatterio atipico, *Mycobacterium balnei*, che talora si può trovare nelle pareti delle piscine e nei filtri degli acquari. Nel corso di 2-3 settimane si forma un nodulo rossastro, di diversi millimetri o di qualche centimetro di diametro, con una ipercheratosi verrucosa o con una piccola ulcerazione al centro. Con la diascopia si possono mettere in evidenza noduli giallastri come nel lupus volgare. Istologicamente si mette in evidenza un infiltrato tubercoloide ricco di cellule epitelioidi con poche cellule di Langerhans. Le lesioni tendono a guarire spontaneamente (fig. 13).

Le *dermatiti da fauna marina* nella maggior parte dei casi sono provocate da meduse e da attinie; il loro contatto provoca, nel giro di pochi minuti, la comparsa di lesioni vescico-bollose, talora emorragiche, che qualche volta possono essere seguite da erosioni e ulcerazioni lente a cicatrizzare. Nella maggior parte dei casi le dermatiti da fauna marina si localizzano al volto, alle braccia e alla parte superiore del tronco.

La *dermatite da cercarie* è stata descritta sotto nomi diversi: dermatite dei nuotatori, dermatite delle mondine. Le cercarie penetrano nello strato malpighiano dove rimangono alcuni giorni. Il primo contatto con le cercarie provoca comparsa di piccole papule effimere. Ad un successivo contatto nel giro di 12-18 h compaiono lesioni eritemato-papulose, molto pruriginose, localizzate principalmente agli arti e al tronco. Le cercarie vengono rapidamente distrutte da parte degli anticorpi che si sono formati a seguito del primo contatto. La malattia si risolve spontaneamente nel giro di pochi giorni, qualora non si abbiano nuovi contatti con le cercarie.

Dermatosi professionali

Le dermatosi provocate dal lavoro costituiscono il gruppo quantitativamente più importante delle d. a. Fra le dermatosi professionali la grande maggioranza (75-80%) è dovuta all'azione irritante primaria delle *noxae*, mentre solo una percentuale minore (20-25%) è provocata con un meccanismo allergico da fattori presenti nell'ambiente di lavoro. Le dermatosi professionali provocate da irritazione primaria possono essere dovute a cause meccaniche, chimiche, fisiche. I traumi ripetuti su una stessa area cutanea possono provocare la formazione di *callosità*, costituite da ispessimenti talora cospicui dello strato corneo. Le cause chimiche che possono produrre dermatosi professionali irritative sono già state descritte fra le cause chimiche in generale: acidi e alcali forti, detergenti sintetici, solventi, etc. Particolarmente esposti a queste dermatosi irritative sono gli addetti all'industria chimica, all'industria meccanica e alle imprese di pulizia. Talora l'azione irritante risulta da più fattori combinati: ad es. nell'industria meccanica molte dermatiti irritative delle mani sono dovute all'azione combinata di olio minerale e degli energici detergenti spesso impiegati per pulire le mani. Fra le cause fisiche che possono produrre dermatosi professionali sono particolarmente importanti le radiazioni ionizzanti. Bisogna ricordare a questo proposito le radiodermiti delle mani di radiologi e di traumatologi, specie di quelli che hanno lavorato prima degli anni '50. Anche la degenerazione cronica attinica della cute esposta degli individui che svolgono il loro lavoro all'aria aperta nelle regioni soleggiate, e la particolare frequenza della trasformazione cancerosa di tale cute, costituiscono una dermatosi professionale da cause fisiche.

Le dermatosi professionali a patogenesi allergica sono costituite quasi esclusivamente dalle dermatiti eczematose da contatto. Clinicamente queste dermatosi sono caratterizzate da eruzioni di elementi eritemato-vescicolosi, talora essudanti, talora lichenificati e desquamanti: inizialmente si tratta di elementi sparsi, localizzati sulle zone di cute che durante il lavoro sono a contatto con le sostanze allergizzanti; successivamente gli elementi eczematosi tendono a confluire e ad estendersi anche alle zone che normalmente non sono a contatto con le sostanze allergizzanti. Per quanto riguarda la patogenesi bisogna ricordare che l'insorgenza di queste dermatosi è dovuta all'instaurarsi di un'ipersensibilità di tipo ritardato, mediata da cellule e classificabile nel 4° gruppo di Gell e Coombs.

Molto spesso il periodo di sensibilizzazione, durante il quale i soggetti sono esposti al contatto con le sostanze allergizzanti senza presentare manifestazioni cliniche, può essere molto lungo, e talora può durare anche molti anni; non raramente lo stato di malattia si manifesta dopo un breve periodo di assenza dal luogo di lavoro. Le sostanze presenti nell'ambiente di lavoro e capaci di indurre uno stato di ipersensibilità allergica costituiscono una gamma vastissima. Da una parte si possono avere sostanze ad alto potere allergizzante, che nel giro di pochi anni sensibilizzano la quasi totalità delle persone in contatto, costringendo quindi al rinnovo delle maestranze negli stabilimenti (ad es. i monomeri di alcune resine sintetiche). All'estremo opposto si possono avere sostanze che sensibilizzano solo una piccola frazione dei soggetti che vengono a contatto con esse.

Esistono anche fattori coadiuvanti che facilitano la sensibilizzazione, come i traumatismi ripetuti, il contatto con sostanze alcaline che distruggono il mantello acido e indeboliscono lo strato corneo dell'epidermide, etc. L'importanza dei fattori coadiuvanti è ben evidente in alcuni mestieri come, ad es., in quello di muratore. In ogni professione esistono allergeni specifici che vi hanno una particolare importanza. Per i muratori gli allergeni

Digitized by Google

Fig. 13. Granuloma da piscina.

Fig. 14. Lesioni patomimiche in isterica.

Fig. 15. Esiti di lesioni patomimiche.

più importanti sono il cromo e il cobalto, contenuti come additivi in numerosi cementi; per i metalmeccanici il cromo, il nickel, il cadmio, il berillio, il cobalto, la gomma (dei guanti); per i contadini il cromo e il cobalto (del cemento), la gomma (degli stivali o dei guanti), gli anticrittogamici, gli antisettici, i conservanti del legno, gli antibiotici ad uso veterinario; per i falegnami i conservanti del legno, le colle (resine fenoliche o ureo-formaldeidiche), i legni esotici (teak, mogano), le vernici, la trementina, la gomma dei guanti; per i parrucchieri i coloranti dei capelli (fra cui l'esempio classico della *p*-fenilendiamina), la gomma, il nickel, i profumi, la lanolina; per gli infermieri i guanti di gomma, la formaldeide, gli antibiotici (penicillina, streptomicina, neomicina), le fenotiazine; per i dentisti gli anestetici locali (procaina), il mercurio, i monomeri acrilici, i disinfettanti.

Nelle dermatosi professionali a patogenesi allergica il problema dell'individuazione dell'allergene è fondamentale, perché nessuna terapia può avere successo se non si evita il contatto del paziente con l'allergene sensibilizzante. Il miglior mezzo diagnostico è l'impiego dei test per contatto, consistente nell'applicazione di minime quantità opportunamente diluite degli allergeni sospettati; il risultato dei test viene letto dopo 48-72 h. La scelta delle sostanze da provare, che è fondamentale per una corretta esecuzione dell'esame allergologico, può essere fatta in due modi del tutto diversi; o si ricorre alle liste di sostanze diverse per ogni professione, provando in ogni soggetto solo le sostanze allergizzanti comunemente impiegate dal paziente, oppure si ricorre alla lista unica, contenente tutti gli allergeni che più frequentemente provocano dermatiti eczematose. Nel primo caso si eseguono un numero minore di test, ma c'è l'inconveniente che alcune sensibilizzazioni possono non essere individuate; nel secondo caso invece si esegue un numero di test nettamente superiore, ma il numero di sensibilizzazioni non accertate si riduce ad una percentuale minima.

Dermatosi simulate o patomimie

Rientrano in questo gruppo le lesioni cutanee autoprovocate: queste lesioni possono essere osservate in pazienti nevropatici, isterici o depressi, che desiderano attirare su di sé l'attenzione delle persone circostanti, oppure in operai che desiderano cambiare lavoro od ottenere una pensione, oppure in soldati o reclusi che desiderano evitare fatiche o punizioni.

In fatto di patomimie le lesioni cutanee hanno sempre rappresentato una percentuale importante per la semplicità con cui possono essere provocate, per la facilità con cui possono essere esibite, e anche perchè possono essere abbastanza controllate da chi se le produce, in modo che i danni provocati non siano eccessivi. Le patomimie cutanee possono essere provocate con mezzi di vario genere: meccanici, chimici e fisici. Fra le patomimie meccaniche bisogna ricordare le lesioni da grattamento delle isteriche, le contusioni e le abrasioni provocate; fra le patomimie chimiche le ustioni da acidi o da alcali, fra le patomimie fisiche i congelamenti e le ustioni provocati (figg. 14 e 15).

La diagnosi qualche volta può essere difficile, ma può essere fatta quasi sempre soprattutto se viene presa in considerazione l'ipotesi della patomimia. I principali elementi diagnostici sono : l'inizio improvviso delle lesioni e la loro facile scomparsa quando le zone colpite siano protette, la localizzazione in regioni facilmente raggiungibili dalle mani, la netta delimitazione delle lesioni, che si osserva molto raramente nelle malattie dermatologiche spontanee, l'esagerazione della sintomatologia soggettiva rispetto alla sintomatologia oggettiva, la personalità e il contegno del paziente, l'eventuale presenza di residui o impronte dei mezzi usati. L'eliminazione delle cause generalmente conduce alla guarigione della patomimia.

Bibliografia

Fitzpatrick T. B., Arndt K. A. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York.
Kauppinen K., *Acta Dermatovener.* (Stockholm), 1972, vol. 52, suppl. 68.
Melli G., *Allergia. Malattie allergiche ed allergosimili*, 1959, Vallardi, Milano.
Ribuffo A., *Rassegna clinico-scentifica*, 1972, 332.
Rook A., Wilkinson D., Ebling F., *Textbook af Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.
Turk J. L., *Immunology in Clinical Medicine*, 1972, Heinemann, London.

FERDINANDO SERRI E OECIO CERIMELE

DERMATOSI PIOCIANICA: v. PIOCIANICA DERMATOSI.

DERMATOSI PRECANCEROSE

F. *dermatoses précancéreuses.* - I. *precancerous dermatoses* - T. *präkanzeröse Dermatose.* - S. *dermatosis precancerosas.*

Definizione

Il concetto di stato precanceroso dovrebbe più opportunamente essere allargato a quello di stato preblastomatoso, abbracciando quest'ultimo tutte le condizioni che possono precorrere non solo il cancro vero e proprio, e pertanto il tumore epiteliale maligno, ma anche il tumore epiteliale benigno e il tumore mesenchimale. Secondo la defi-

Digitized by Google

nizione di Fritsche, preblastomatosa è la condizione di un tessuto che non è tumore, ma che offre speciali attitudini favorevoli allo sviluppo di un tumore.

Queste idee nettamente pertinenti alla patologia possono meglio che mai essere applicate alle malattie del tegumento, tessuto che ha il vantaggio sugli altri di essere posto direttamente sotto il vaglio anatomoclinico dei nostri sensi e che rappresenta pertanto un *experimentum naturoe* che consente di fare molte interessanti illazioni. E difatti, già fin dal 1896, Dubreuilh ha usato il termine dermatosi precancerose per indicare quelle affezioni che per i loro caratteri istologici si avvicinano all'epitelioma e che hanno una tendenza naturale a sfociare nel cancro. Naturalmente anche qui il concetto di d. p. dovrebbe essere inteso nel senso più estensivo di dermatosi preblastomatosa, mentre, a proposito di cute, non sempre si può parlare di malattia vera e propria, ma molte volte, e lo vedremo più avanti, di semplice stato o condizione.

Patologia e clinica generale

Le manifestazioni morbose cutanee che possono precorrere il tumore maligno vanno intese secondo una valutazione clinico-statistica, attraverso la quale ognuna di esse può presentare una capacità di trasformazione blastomatosa maggiore o minore in rapporto alla frequenza e più o meno dilazionata rispetto al tempo. Così vediamo, ad es., che lo *xeroderma pigmentosum* (v.), la cheratosi senile (v.) e la malattia di Bowen (v. BOWEN, MALATTIA DI) finiscono sempre con lo sfociare in un epitelioma e ciò normalmente, in un periodo di tempo relativamente breve, mentre, ad es., una malformazione nevica o una cicatrice su lupus o su ustione solo assai di rado finiscono in un epitelioma e quasi sempre a lunghissima distanza di tempo dalla loro costituzione.

Nel primo caso la trasformazione maligna è considerata come evenienza altamente probabile e, in certo modo, come l'epifenomeno quasi certo della forma preblastomatosa, che va quindi considerata tale nel senso più stretto della parola; nel secondo, invece, come evenienza altamente improbabile, talché la preblastomatosi, in una grandissima percentuale statistica, non è seguita da trasformazione maligna, ed occorre un tempo così lungo, per la trasformazione stessa, da risultare praticamente quasi illimitato.

Alcune volte si tratta di malformazioni di tessuti di origine embrionale, che possono culminare nella cancerizzazione. I nevi (v.) cutanei furono inclusi da Darier tra le d. p., naturalmente non tra quelle obbligate o pressochè obbligate, ma tra quelle in definitiva molto frequentemente improbabili, ciò che comunque non esclude la ben nota esistenza del melanoma maligno. E tra le dermatosi strettamente precancerose va ricordato lo xeroderma pigmentoso, che compare nelle sue prime manifestazioni molte volte già all'inizio della vita e con sviluppo di epiteliomi multipli sovente già fin dall'età infantile. Anche l'epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky e Lutz può essere considerata quale malformazione nevica, a insorgenza relativamente tardiva.

La forma preblastomatosa cosiddetta iperplasogena è caratterizzata da proliferazione di tessuti dovuta ad uno stimolo continuativo di natura fisica, chimica, infettiva, etc. È questo, per così dire, il campo nel quale la cute mostra gli esempi più numerosi e più interessanti.

Tra gli stimoli fisici la luce è quella che riveste importanza maggiore. Infatti le radiazioni luminose entrano certamente, quale concausa, anche nello *xeroderma pigmentoso*, nella *cheratosi senile* e nella *malattia dei marinai*, anche se, specie nel primo caso, esiste e anzi è addirit-

Fig. 1. Xeroderma iniziale. (*Osservazione Cerutti*).

Fig. 2. Xeroderma con epitelioma della conca auricolare sinistra. (*Osservazione Cerutti*).

Digitized by Google

Fig. 3. Xeroderma con epitelioma della guancia destra. (*Osservazione Cerutti*).

Fig. 5. Discheratosi senile con epitelioma della fronte. (*Osservazione Cerutti*).

tura preminente una particolare predisposizione congenita dell'individuo. Ma tutti conosciamo come l'azione della luce prolungata per molti anni, e quella degli agenti atmosferici in genere, determini l'insorgenza, negli individui che si espongono, di verrucosità della cute capaci di trasformarsi poi in epiteliomi veri e propri. Tra gli stimoli fisici cronici favorenti l'insorgenza di d. p. vanno ricordati i raggi röntgen e i raggi γ del radium e di altre sostanze radioattive, radiodermiti insorgenti più per i

Fig. 4. Epidermodisplasia verruciforme. (*Osservazione Cerutti*).

primi che per i secondi e con esito finale in cancro, più nelle persone che lavorano con tali radiazioni, come i medici, che nelle persone che delle radiazioni stesse subiscono l'azione curativa.

Numerosi stimoli chimici possono agire sulla cute per via interna ed esterna, determinandovi l'insorgenza di stati precancerosi. Ricordiamo anzitutto la somministrazione a lungo protratta dell'arsenico, favorente la comparsa di una condizione di cheratosi cutanea, specie alle estremità, talvolta sfociante in neoformazioni epiteliomatose; inoltre l'azione topica protratta dei numerosi derivati del catrame, e precisamente degli idrocarburi saturi ad alto punto di ebollizione, con l'estrinsecazione di stati precancerosi e di epiteliomi veri e propri in operai che vengono a contatto con il carbone, con gli oli minerali, con la paraffina, con tinture di anilina, con gas diversi, o che lavorano nelle raffinerie di petrolio. Si tratta, in tali casi, di un vero e proprio cancro professionale (come quello da raggi röntgen), di cui tipico e da lungo tempo noto esempio è il cancro dello scroto degli spazzacamini.

Nel determinismo delle d. p. da agenti chimici può servire benissimo da paradigma l'ormai abbondantissima serie di esperienze condotte sugli animali per mezzo delle sostanze ad attività cancerogenetica: l'agente cancerogeno debole o applicato per un tempo limitato pone già le cellule in uno stato di malignità potenziale, che può essere rilevata e realizzata da stimoli aspecifici (trauma, ustione) o da prosecuzione dello stimolo specifico. La sostanza chimica, pertanto, agirebbe imprimendo al tessuto, nel caso nostro la cute, uno speciale carattere che non ha ancora, né da un punto di vista clinico, né da un punto di vista anatomopatologico, alcun segno di malignità,

Digitized by Google

ma che alla malignità stessa può giungere anche per azioni lesive diverse da quella primitiva di natura chimica. A qual punto avvenga il passaggio dalla premalignità alla malignità non possiamo dire con precisione, ma forse possiamo arguirlo attraverso più dati anatomoistologici che, considerati singolarmente, non hanno valore alcuno.

Infine, la forma precancerosa iperplasogena può trarre origine da stimoli di natura infettiva, di cui tipici esempi nella cute sono i granulomi cronici, quali certe ulcerazioni torpide piogeniche solitamente acrolocalizzate, alcune manifestazioni tubercolari lupose con esito in cicatrici non definitive, sulle quali poi s'impianta il neoplasma, e, da ultimo, lesioni luetiche terziarie cutanee, alle quali sono talora da collegare le leucoplachie delle mucose esterne, sedi anch'esse altamente probabili d'impianto neoplastico.

Vi sono ancora manifestazioni morbose cutanee di natura infiammatoria cronica o ad andamento protratto (benché non riconducibili, almeno direttamente e secondo le nostre attuali conoscenze, ad una *noxa* infettiva), che possono, sia pure con estrema rarità, essere considerate quali potenziali d. p.: lupus eritematoso cronico (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO) e certe forme di *lichen ruber planus* (v.), soprattutto quello verrucoso ipertrofico con localizzazione quasi esclusiva agli arti inferiori.

Si conoscono delle dermatosi la cui cancerizzazione può considerarsi obbligata, tanto da mostrare alterazioni cellulari con carattere più o meno mostruoso e nelle quali è quasi impossibile stabilire il momento di passaggio tra lo stato precanceroso e lo stato canceroso vero e proprio. Per molti AA. queste dermatosi sono considerate come cancri veri e propri fin dal loro primo apparire. Esse sono: la malattia di Bowen, l'eritroplasia delle mucose di Queyrat e il morbo di Paget della mammella o extramammario.

Anatomia patologica

Gli stati precancerosi cutanei sono caratterizzati da alterazioni istologiche che non sono certamente tipiche e a carico delle quali noi non possiamo, il più delle volte, differenziare, come già detto, il momento e il punto in cui l'alterazione stessa comincia a mostrare una precisa e sicura impronta maligna. Giustamente osserva Civalle che il microscopio ci permette di osservare un'alterazione statica, mentre è solo l'evoluzione dinamica di ciascun elemento in osservazione che potrebbe fornire dati più sicuri sulla sua evoluzione o meno verso la condizione di malignità.

Comunque le preblastomatosi cutanee mostrano alterazioni a carico dell'epitelio e del connettivo.

Le prime sono contrassegnate, negli strati più profondi dell'epidermide, da un forte aumento della sostanza nucleare e da comparsa di formazioni anomale nel citoplasma, dalla desmolisi, ossia dal distacco dei ponti cellulari che uniscono fra loro le cellule del malpighiano, da una certa anarchia cellulare riguardante sia la diversità di grandezza dei singoli elementi, sia la loro irregolare disposizione, dalla presenza di numerose figure cariocinetiche anche al di sopra dello strato basale dell'epidermide; infine dal fatto che tali figure cariocinetiche sono molte volte mostruose.

Nel derma troviamo un infiltrato piuttosto compatto e a sede quasi esclusivamente papillare; esso è costituito in prevalenza da linfociti e da plasmacellule. Si ha come l'impressione di un vallo che tenda ad opporsi ai sovrastanti elementi epiteliali già spinti alla proliferazione.

Ora tutte queste singole alterazioni istologiche, osservate, ad una ad una, non mostrano una decisa indicazione per la natura maligna del processo in atto, ma, raccolte e valutate insieme, fanno certamente presumere che la malignità stessa, se non è in atto, è in potenza.

Secondo studi recenti di Achten e Warret si può parlare via via di atipia epiteliale semplice, di atipia epiteliale aggravata e di epitelioma *in situ*. A tale proposito lo studio istochimico mette in evidenza modificazioni del contenuto di acidi nucleici, che s'iniziano allo stadio dell'atipia epiteliale aggravata e si rendono più consistenti allo stadio dell'epitelioma *in situ*.

L'aumento del DNA a livello delle cellule maligne non è che probabile testimonianza dell'aumento delle mitosi.

Conclusioni

Da quanto si è detto risulta che, in determinati casi, si deve parlare di malattie vere e proprie, in altri di semplici stati.

Questi ultimi sono determinati da fattori vari di natura fisica, chimica o infettiva; ma si possono avere aspetti diversi nei diversi individui per una stessa causa, come pure si può avere lo stesso aspetto per cause diverse. Con questo vogliamo anche dire che speciali predisposizioni dell'individuo o fattori intercorrenti vari e diversi da quello agente quale prima *noxa* e condizionante la trasformazione, in potenza, preblastomatosa, possono in certo qual modo influire sulla finale insorgenza o meno della neoplasia maligna. L'intervento o meno di queste predisposizioni o di questi fattori intercorrenti ci spiega perchè questi stati cutanei di precancerosi non siano, il più delle volte, seguiti dalla trasformazione maligna.

Le malattie cutanee precancerose, invece, sono quadri ben definiti e, una volta insorti, indeformabili nei diversi individui e nelle diverse condizioni. Ecco perché esse quasi sempre, se non sempre, sfociano nella malignità e costituiscono già fin dall'inizio una malattia cancerosa vera e propria. Queste malattie sono: la cheratosi senile, la « cute dei marinai », lo xeroderma pigmentoso, la malattia di Bowen, l'eritroplasia di Queyrat, il morbo di Paget e, infine, l'epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky e Lutz, insieme con le cosiddette eritrocheratodermie neviformi precancerose.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 758.
Goltron H. A., Nikolowski W., *Dermatologie und Venereologie*, IV, Thieme, Stuttgart, 1960, p. 295.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, Vallardi, 1967, Milano, p. 829.

PIETRO CERUTTI

DERMATOVISCERITE MALIGNA: v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

DERMOGRAFISMO

F. *dermographisme*. - I. *dermographism*; *dermographia*. - T. *Dermographismus*; *Hautschrift*. - S. *dermografismo*.

Per dermografismo o reazione dermografica s'intende quell'insieme di fenomeni che seguono alla stimolazione meccanica della cute e che sono espressione essenziale dell'attitudine reattiva dei piccoli vasi. Si distinguono due forme: il d. piano semplice (senza evidenti fenomeni di aumentata permeabilità) e il d. elevato (*urticaria dermographica* o *factitia*).

Dermografismo piano semplice

È indotto dalla stimolazione meccanica, mediante strusciamento rapido della cute con qualsiasi strumento smusso. I più tipici fenomeni, osservabili dopo un breve periodo di latenza (da 10-30 sec fino a 2-3 min), sono rappresentati da una stria piana semplice (d. bianco) a seguito di stimoli lievi, e da una stria rossa semplice (d. rosso) a seguito di stimoli più intensi; la prima è dovuta a vasocostrizione, la seconda a vasodilatazione. Talora le due reazioni possono coesistere ed essere entrambe evidenti contemporaneamente (d. misto). Dopo stimoli intensi possono osservarsi fenomeni più complessi (3 o 5 strie).

Digitized by Google

Fig. 1. Ponfi dermografici in un caso di *urticaria factitia*. (*Osservazione Serafini*).

Al fine di ottenere una valutazione quantitativa delle reazioni dermografiche sono stati proposti numerosi apparecchi (dermografi); ricordiamo quelli di Gunther, di Ebbeke, di Lunedei, di Comèl, e quelli più recenti di Ebken e coll. (1968) e di Grolnick (1970). È stato dimostrato che la stimolazione minima necessaria è di 5-20 g per la reazione vasocostrittrice, di 30-200 g per quella vasodilatatrice (Lunedei, 1948).

La reazione dermografica rappresenta un fenomeno locale, di ordine essenzialmente fisiologico; essa può variare in rapporto all'età, al sesso e alle regioni cutanee.

La reattività vasodilatatrice è maggiore nel bambino rispetto all'adulto, e nella donna rispetto all'uomo; la stria rossa compare più facilmente al torace, la stria bianca alle braccia, alle mani, all'addome, alla faccia interna delle cosce. La comparsa di d. bianco non viene ostacolata dalla stasi venosa, mentre non si manifesta durante l'arresto del circolo arterioso.

I caratteri della reazione dermografica sono in rapporto con le modalità dello stimolo meccanico (intensità, ampiezza della stimolazione, velocità di strusciamento). Nella valutazione del d. occorre considerare la soglia di eccitazione, il tempo di latenza, l'intensità, l'estensione e la durata della reazione stessa.

Di particolare interesse è lo studio delle anomalie del d., che possono essere generali e regionali, quantitative (eccesso o difetto della reazione nei confronti di uno stimolo adeguato) e qualitative (abnormi configurazioni delle reazioni). Un'aumentata reattività vasocostrittrice (d. bianco abnormemente intenso) si è osservata nella insufficienza corticosurrenale (*stria bianca di Sergent*), in alcune malattie infettive, nei bambini con diatesi essudativa, nella sclerodermia e nelle zone cutanee sede di eritemi (Comèl, 1949). Un'ipereccitabilità vasodilatatrice (d. rosso assai accentuato) si è osservata nelle meningiti (*stria rossa* o *linea meningitica di Trousseau*), nell'ipertiroidismo, in alcuni stati di insufficienza epatica e nelle psiconevrosi. L'assenza della reazione vasodilatatrice è stata riscontrata nella sclerodermia.

Una particolare importanza assumono le variazioni distrettuali della reattività dermografica (Lunedei, 1948). Esse sono state riscontrate in rapporto alle lesioni organiche del sistema nervoso, nelle zone iperalgesiche di Head, nel corso di affezioni viscerali algesiogene, sulla cute sovrastante la tiroide nel morbo di Basedow (*fenomeno di Marañon*).

L'anormalità nella configurazione delle reazioni dermografiche può essere talora caratterizzata anche dal fatto che la dermografia appare irregolarmente delimitata, con disegno diffuso e sfumato agli orli, al di fuori della sede stimolata (dermografia a chiazza: Comèl, 1949). Queste anomalie si osservano specialmente nella cute degli eczematosi e in numerosi soggetti con affezioni allergiche cutanee.

Il meccanismo di produzione delle reazioni dermografiche non è stato ancora completamente chiarito. Si ritiene che le reazioni si verifichino a livello dei capillari terminali e dei plessi capillarovenulari; sembra, inoltre, che il S.N.C. non abbia un'importanza fondamentale nella loro genesi: esse infatti persistono, anche se alquanto modificate, dopo sezione e degenerazione delle vie dell'innervazione estrinseca.

Per spiegare la genesi del d. piano sono state prospettate due ipotesi: quella *nervosa* e quella *chimicotessutale*. Secondo la prima le reazioni dermografiche di vasocostrizione e di vasodilatazione sarebbero determinate dalla stimolazione meccanica sulle reti nervose ultraespansionali (reticolo terminale di Stohr); la seconda ipotesi prevede, invece, l'intervento di un meccanismo chimicotessutale, da configurare con la liberazione di sostanze attive a livello dei tessuti stimolati. Contro questa ipotesi, tuttavia, stanno le caratteristiche diverse tra d. e reazioni istaminiche, accompagnandosi queste ultime di regola a prurito e ad edema, e il fatto che le reazioni vascolari da istamina subiscono il fenomeno della refrattarizzazione, mentre il d. rosso si riproduce sempre, anche dopo stimolazioni ripetute sullo stesso tratto di cute (Lunedei, 1948).

Anche se non vi sono prove dirette, sembra verosimile che le reazioni dermografiche si verifichino per una stimolazione delle reti nervose periferiche elementari (o reticolo-nervose terminali), per cui le variazioni di reattività nelle più svariate condizioni morbose dovrebbero essere considerate appunto come espressione di modificazioni dell'eccitabilità degli apparati nervosi locali elementari.

Un diverso meccanismo viene ammesso per i cosiddetti fenomeni di *incremento dermografico*. Ad una stimolazione cutanea intensa segue, come si è detto, un quadro reattivo complesso. Oltre le reazioni dermografiche lineari, si produce una reazione di vasodilatazione prevalentemente arteriolare (alone riflesso o d. rosso arteriolare da dolore), a contorni sfumati e irregolari, e ai bordi di questa si può manifestare una vasocostrizione, considerata come reazione capillare di compenso. L'opinione più diffusa è che l'alone riflesso si verifichi attraverso impulsi decorrenti in senso normale lungo una via sensitiva e poi in senso antidromico lungo una collaterale di senso che assumerebbe il ruolo di via efferente (istaminergica o colinergica). A tale ipotesi, peraltro, sono state mosse molte obiezioni da parte di vari AA.

Dermografismo elevato (*articaria dermografica a urticaria factitia*)

Rappresenta una particolare reazione della cute che occorre tener distinta dal d. piano. Infatti, il d. elevato è caratterizzato da un aumento della permeabilità capillare (onde la formazione di strie dermografiche sopraelevate, ponfi dermografici, in seguito a stimolazioni di lieve e media

Digitized by Google

entità) e riveste quindi un significato profondamente diverso.

La definizione del concetto di *urticaria factitia* e il significato che si deve attribuire al termine di *urticaria* hanno costituito oggetto di discussione nel passato e tuttora non vi è perfetta uniformità né chiarezza di vedute in proposito. Accanto agli AA. che includono l'*urticaria factitia* fra le sindromi orticariche e precisamente nel gruppo delle orticarie da agenti fisici, altri ve ne sono che la considerano come una manifestazione morbosa del tutto distinta dalle vere sindromi orticariche; pertanto tali AA. vedono nella denominazione di *urticaria factitia*, data al d. ponfoide, null'altro che un'analogia.

La sintomatologia obiettiva di questi malati è ben nota. Lo strusciamento con una punta smussa sulla pelle provoca la comparsa di una stria bianca, cui segue rapidamente la contrazione dei muscoli pilomotori, con produzione del fenomeno della *cutis anserina* (v. ORRIPILAZIONE). Entro 1 min la stria bianca prodotta dalla pressione viene sostituita dalla stria rossa, circondata a guisa di alone da un rossore diffuso di colore meno intenso. Tra il 2° e il 3° min tutta la striscia di cute sulla quale aveva agito la pressione si solleva in un rilievo dell'altezza di 3-4 mm, di colorito biancastro, che raggiunge verso il 5° min la sua massima estrinsecazione.

Per indurre la reazione dermografica elevata è necessario in genere uno stimolo meccanico d'intensità superiore a quella sufficiente a determinare il d. piano. Ad es. una stimolazione di 200-300 g, ripetuta più volte nella stessa zona per 1 min, rappresenta uno stimolo adeguato a provocare la reazione ponfoide in tutti i soggetti normali. D'altro canto in certi soggetti il d. elevato può essere indotto anche con stimoli d'intensità assai minore, dell'ordine di 15-20 g, del tutto insufficienti nei soggetti normali.

Mediante un'apposita apparecchiatura è stato dimostrato che per indurre una reazione ponfoide è sufficiente nei pazienti con d. elevato uno stimolo d'intensità pari ad 1/40 di quella necessaria per ottenere lo stesso effetto nei soggetti normali (Lorincz, 1956).

Quando la reazione dermografica è completamente sviluppata si osserva una stria rilevata biancastra centrale circondata da un alone eritematoso a margini irregolari variamente esteso, in corrispondenza del quale la temperatura cutanea è aumentata. Il prurito, che fa parte essenziale dell'orticaria, costituisce per alcuni AA. un elemento di decisiva importanza per distinguere l'orticaria dal d. ponfoide, il quale sarebbe caratterizzato da rilevatezze cutanee con i caratteri morfologici e istologici dell'orticaria, ma non pruriginose.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere una forma di *urticaria factitia* solitaria e una forma associata a manifestazioni di orticaria vera. Nei pazienti affetti da *urticaria factitia* si può mettere in evidenza la frequente coesistenza di alterazioni epatiche, la non rara presenza di segni di ipertiroidismo e, infine, i segni della crisi colloidoclasica nel corso delle manifestazioni cliniche (Giunchi e Serafini, 1946).

Mediante l'uso di un dermografo ben standardizzato, è stato possibile dimostrare che stimoli della stessa intensità potevano indurre reazioni dermografiche nell'1,5% dei soggetti normali, nel 2,7% dei pollinosici, mentre l'incidenza nei pazienti con orticaria cronica appariva significativamente più elevata, precisamente dell'ordine del 7,4% (Ebken e coll., 1968). Nell'eczema atopico e nelle sindromi asmatiche non è stata accertata una particolare frequenza di reazioni dermografiche (Grolnick, 1970).

Uno studio effettuato su pazienti sofferenti di *urticaria factitia* ha posto in evidenza che sono maggiormente colpiti dall'affezione morbosa soggetti giovani, di sesso femminile, abitanti nei grossi centri urbani. Non sono stati mai riscontrati nei soggetti esaminati precedenti personali né familiari di manifestazioni allergiche; non è stata documentata, inoltre, una sensibilizzazione verso allergeni esogeni, né una particolare reattività cutanea nei confronti dell'istamina, della bradikinina e degli istaminoliberatori (Palmieri e Laudizi, 1967).

I meccanismi patogenetici del d. elevato non appaiono ancora completamente chiariti. L'ipotesi più accettata è quella inerente alla liberazione di istamina e, verosimilmente, di altre sostanze vasoattive dai mastociti del derma in seguito allo stimolo meccanico. È stato dimostrato che la degranulazione mastocitaria, con liberazione di istamina, è provocabile sia con stimoli di ordine immunologico allergico, sia con stimoli non allergici (fisici, chimici, etc.). Inoltre, indipendentemente dagli agenti causali, alla liberazione di istamina conseguono sempre le stesse alterazioni fisiopatologiche. Nel caso dell'*urticaria factitia* lo stimolo idoneo è di ordine fisico, più precisamente meccanico. Del resto, come sopra riferito, ciò che differenzia un soggetto normale da un paziente con d. elevato è la soglia d'intensità dello stimolo capace di provocare la degranulazione mastocitaria. Le sostanze vasoattive liberate sono responsabili di una complessa azione sui più piccoli vasi cutanei, denominata da Lewis (1947) con il termine ormai classico di *triplice reazione*.

La liberazione di istamina a livello delle reazioni cutanee in corso di *urticaria factitia* è stata dimostrata da Serafini e Giunchi (1946) e da Serafini (1948). Gli AA. hanno, infatti, potuto svelare un transitorio aumento dell'equivalente istaminico del sangue al momento della formazione dei ponfi, coincidente con la comparsa delle manifestazioni vasomotorie a distanza (arrossamento e sensazione di calore al volto).

Sulla base dell'ipotesi patogenetica istaminica si verrebbe ad ammettere che i pazienti con d. elevato si distinguono dai soggetti normali per una particolare facilità alla liberazione d'istamina dai mastociti cutanei in seguito a stimoli meccanici. Non si comprendono ancora, però, gli intimi meccanismi responsabili di questa predisposizione; molto verosimilmente essi sono da ricercare in alterazioni biochimico-enzimatiche a livello delle membrane cellulari e subcellulari dei mastociti. Non si può escludere che, almeno in taluni casi, la facilità alla liberazione d'istamina dipenda da un aumento del numero dei mastociti a livello del derma.

Deve essere ricordato che alcuni AA., quali ad es. Palmieri e Laudizi (1967), considerano l'*urticaria factitia* come una vasoneurosi o neuropatia vasomotoria; altri come una particolare modalità di risposta allo stimolo meccanico da parte dei piccoli vasi (Winkelmann e coll., 1967). Non è più sostenibile, invece, il meccanismo patogenetico allergico: infatti mediante il trasporto passivo locale di Prausnitz-Küstner e quello generale non sono stati posti in evidenza anticorpi sierici reaginici.

Per quanto concerne la terapia del d. elevato, sono indicate le comuni terapie antiallergiche. In particolare la somministrazione di antistaminici di sintesi determina un evidente vantaggio sintomatico nei pazienti.

Bibliografia

Ebken B. K. *et al.*, *J. Allerg.*, 1968, **41**, 338.
Giunchi G., Serafini U., *Ann. Ital. Derm. Sif.*, 1946, **2**, 66.
Grolnick M., *Ann. Allerg.*, 1970, **28**, 395.
Lewis Th., *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*, 1947, Shaw, London.
Lorincz A., *Hypersensitivity to Trauma*, in Baer R. L., *Allergic Dermatoses Due to Physical Agents*, 1956, New York Univ. Press, New York, p. 11.

Digitized by Google

Lunedei A., in Donatelli L., Serafini U., *Gli antistaminici di sintesi*, 1952, ESI, Napoli.
Palmieri P., Laudizzi L., *Arch. Med. Interna*, 1967, 19, 95.
Serafini U., *J. Allerg.*, 1948, 19, 256.
Serafini U., Giunchi G., *G. Clin. Med.*, 1946, 27, 702.
Tommasi L., *Cute e annessi cutanei*, in Frugoni C., *Diagnostica funzionale*, 1941, Wassermann, Milano.
Winkelmann R. K., Wilhelmj C. M., Homer F. A., *Arch. Derm.*, 1965, 92, 436.

UMBERTO SERAFINI

DERMOIDE: V. TERATOMA.

DERMOIPODERMITI

Sin.: ipodermiti nodulari, pannicoliti in senso lato. F. *dermo-hypodermitis*. - I. *panniculitis*. - T. *Pannikulitis*. - S. *ipodermitis lipogranulomatosas*.

Sono quadri morbosi a prevalente natura infiammatoria dell'ipoderma. Di fronte alle *noxae* più disparate (traumatiche, chimiche, allergiche, tossibatteriche) il tessuto adiposo reagisce in maniera uniforme e la classificazione delle ipodermiti può farsi, pertanto, secondo la preminenza delle alterazioni strutturali riscontrabili nel substrato:

a) dermoipodermiti con alterazioni primitive vascoloconnettivali (eritema nodoso, eritema nodoso migrante, eritema nodoso associato a malattie diverse);

b) d. con alterazioni primitive vascoloconnettivali e secondarie del tessuto adiposo (eritema indurato di Bazin; vasculite nodulare; periarterite nodosa);

c) d. con alterazioni primitive del parenchima adiposo (*sin.*: dermoipodermosi, pannicoliti in senso stretto; steatonecrosi sottocutanea dei neonati; pannicolite recidivante febbrile).

Dermoipodermiti con alterazioni primitive vascoloconnettivali

Eritema nodoso

Inizia acutamente con eruzione di noduli dermoipodermici sulle superfici estensorie delle gambe e delle ginocchia, variabili per numero e grandezza (da quella di un cece a quella di una noce), poco rilevati, di colore rosso-cupo o violaceo (eritema contusiforme), caldi, dolenti, di consistenza pastosa uniforme, a limiti poco netti, di solito non confluenti nè tendenti alla fluidificazione o alla ulcerazione, naturalmente autorisolutivi. La malattia, in genere, evolve in qualche settimana a causa di *poussées* ripetute, ma via via sempre più contenute, e non recidiva; l'incidenza, maggiore nei paesi nordici, non è rara alle nostre latitudini; le donne, fra i 15 e i 23 anni, sono le più colpite.

L'eritema nodoso migrante (Bäfverstedt), l'ipodermite o pannicolite subacuta migrante (Vilanova e Piñol Aguadè) rappresentano la variante cronica dell'eritema nodoso, caratterizzata dalla comparsa di placche eritemato-infiltrative alla periferia di un nodulo preesistente in via di risoluzione centrale. L'evoluzione della dermatosi dura mesi e mesi, con fasi alterne di remissioni e peggioramenti. V. ERITEMA NODOSO.

Dermoipodermiti con alterazioni primitive vascoloconnettivali e secondarie del tessuto adiposo

Eritema indurato di Bazin

È una malattia cronica, ricorrente, nodulare, poco dolorosa, localizzata alle superfici posteriori e laterali delle gambe, più frequente fra le donne in giovane o media età e con incidenza predominante durante la stagione freddo-umida. Le lesioni nodulari a sede ipodermica, poco rilevate, di colore rosso-cupo, rotondeggianti, isolate o confluenti, ricoperte da cute tesa e liscia o anche squamosa,

Fig. 1. Vasculite nodulare: evoluzione centrifuga dell'elemento nodulare, delimitazione sfumata dei bordi e risoluzione centrale. (*Clin. Dermat., Univ. di Perugia*).

variano per grandezza da un cece ad una noce, mostrano consistenza duro-pastosa, uniforme, risultano mal delimitabili rispetto ai tessuti sani circostanti, aderiscono alla cute sovrastante. Le gittate, pauci- o multinodulari, ricorrenti, caratterizzano l'evoluzione della dermatosi; gli elementi nodulari, specialmente durante i mesi caldi, tendono a lenta regressione con esiti pigmentari atrofici; talvolta qualche elemento va verso la necrosi e si ulcera con perdita di sostanza a stampo, rotondeggiante, che guarisce con cicatrice bianca (forma ulcerata di Hutchinson) Il quadro eruttivo dell'eritema indurato è completato spesso dalla presenza di chiazze eritrocianotiche sopramalleolari, di edemi alle caviglie e di cheratosi pilare. V. ERITEMA INDURATO DI BAZIN.

Vasculite nodulare (*nodular vasculitis*; Montgomery, O' Leary, Barker)

Si riscontra principalmente nelle donne di età compresa fra i 30 e i 40 anni ed è caratterizzata da lesioni nodulari dermoipodermiche, roseo-rosse, poco dolenti, ad evoluzione subacuta, ricorrenti, con desquamazione a collaretto, localizzate prevalentemente alle gambe (polpacci) ma anche alle braccia e al tronco (Vilanova, Piñol Aguadè), di consistenza duro-parenchimatosa uniforme, ben delimitabili, fisse, aderenti alla cute (fig. 1). Gli elementi di ipodermite hanno disposizione simmetrica lungo il tragitto dei piccoli vasi venosi; il loro numero varia in relazione con le *poussées* pauci- o multinodulari, spesso subentranti durante tutto l'arco evolutivo della malattia, che si completa naturalmente nel giro di poche settimane o di qualche

Digitized by Google

mese; essi, per grandezza simili ad una noce, raramente si ulcerano mentre tendono all'autorisoluzione con esito pigmentario. Una discromia reticolare si osserva quando la malattia dura a lungo e si accompagna a flebiti superficiali.

Etiopotogenesi. – Frequente è il riscontro di foci dentari, sinusali e tonsillari, etc.; spesso l'anamnesi fa riferimento al reumatismo articolare, artralgie febbrili, ad infezioni streptococciche; talvolta, infine, l'etiologia streptococcica è svelata solo indirettamente mediante il dosaggio delle antistreptolisine sieriche (Hewitt, Bureau e coll., Duperrat e Monfort). La patogenesi delle lesioni nodulari della vasculite è ricollegabile ad una reazione allergica dell'ipoderma di fronte ad antigeni ematogeni batterici la quale riconosce, come fattori di localizzazione, le alterazioni eritrocianotiche e i fenomeni infiltrativo-edematosi del sottocutaneo con pastosità similcolonnari delle gambe. Il freddo umido e la stazione eretta aggravano la sintomatologia eruttiva della vasculite nodulare, mentre il riposo a letto favorisce, anche se transitoriamente, la regressione delle manifestazioni nodulari.

Istologia. – Alterazioni di vario grado dei vasi profondi del derma e dell'ipoderma (ispessimento delle pareti e obliterazione del lume); focolai di *Wucheratrophie*; infiltrazione perivasale di linfociti, plasmacellule e ammassi di cellule giganti da corpo estraneo.

Diagnosi differenziale. – La vasculite nodulare si differenzia dall'eritema nodoso per l'etiologia sicuramente non tubercolare, per l'evoluzione di solito più acuta delle lesioni nodulari e, spesso, per la coesistenza di una più vistosa compromissione della circolazione distrettuale.

Prognosi. – La prognosi è buona e a breve scadenza.

Terapia. – Si basa sull'impiego di antibiotici e corticosteroidi, ablazione di foci eventualmente presenti.

Periarterite nodosa

Il quadro clinico della periarterite nodosa è polimorfo e le manifestazioni cutanee figurano solo nel 30% dei casi; patognomonici sono i noduli dermoipodermici e la *livedo* infiammatoria a cui si associano, senza vero carattere di peculiarità, porpore, chiazze ecchimotiche, necrosi e gangrene superficiali. Le formazioni nodulari, grandi all'incirca come una noce, rilevate sulla cute, rotondeggianti, uniformemente dure, di colore rosso-violaceo, aderenti ai piani superficiali e profondi, si accompagnano a prurito localizzato e a dolore al momento dell'eruzione. I noduli e gli infiltrati dermoipodermici, morfologicamente molto simili a quelli dell'eritema nodoso e dell'eritema indurato (Lingre e Lindmark), compaiono a gittate successive che durano qualche giorno o qualche settimana, ad intervalli regolari o variabili. Si sviluppano per lo più agli arti inferiori (faccia anterolaterale del collo del piede, faccia anteriore della gamba), sulla superficie estensoria delle braccia, ai polsi, agli avambracci, sul viso. Si dispongono lungo i vasi, con possibilità di pulsazioni trasmesse se a sede arteriosa, e lungo i fasci nervosi; vanno incontro a remissione spontanea anche se sono segnalate ulcerazioni centrali o sovrapposizione di bolle e soffusioni emorragiche.

La compromissione di vari organi e apparati è più o meno imponente e quanto mai variabile da caso a caso: violente crisi dolorose addominali, vomito ripetuto, diarrea ed emorragie intestinali; nefriti evolutive, crisi stenocardiche, polinevriti, paraplegie, parestesie; febbre intermittente e irregolare, VES elevata, eosinofilia marcata, ma incostante e transitoria; infarto emorragico del testicolo (manifestazione rara, ma di sicuro valore diagnostico, Behr).

Sono segnalati casi di periarterite nodosa a prevalente o esclusiva componente cutanea (Miescher, Lindbergh) con lesioni ipodermiche nodulari o infiltrative diffuse, per lo più accompagnate da *livedo* infiammatoria e da lesioni necrotiche, identificabili solo con l'indagine istologica. V. PERIARTERITE NODOSA.

Dermoipodermiti con alterazioni primitive del parenchima adiposo (sin.: *dermoipodermosi*; *pannicoliti, in senso stretto*)

Comprendono un gruppo di affezioni a primitiva alterazione del tessuto adiposo, le quali sono caratterizzate dalla steatonecrosi e dal lipogranuloma. Per alcune pannicoliti il fattore etiologico è rappresentato dal trauma (lipogranulomatosi traumatica), da alterazioni vasali ischemizzanti (lipogranulomatosi ipertonica di Gottron), da cause irritanti tipo vaselina, oli (lipogranulomatosi da sostanze iniettate), da insulina, da massiva terapia con cortisone (Allen; Taranta); per altre, in associazione però con tromboflebite e granulomi a cellule giganti, può essere imputata la crioglobulinemia con o senza mieloma (Allen); per altre, infine, le cause sono più complesse e vanno esaminate più particolarmente.

Steatonecrosi sottocutanea dei neonati (*sin.*: *adiponecrosi sottocutanea dei neonati, scleredema adiposo dei neonati*)

È caratterizzata dalla comparsa, in neonati prematuri, qualche giorno dopo la nascita, di noduli o placche indurate, a sede ipodermica, grandi quanto una noce, mobili sui piani profondi e aderenti alla cute, per nulla dolenti. Le lesioni possono riscontrarsi in qualsiasi punto dell'ambito grassoso, compresi i tessuti adiposi interni. La remissione dei noduli avviene in qualche giorno.

Istopatologia. – Il quadro è variabile dalla liponecrosi al lipogranuloma.

Etiopatogenesi. – Il grasso del neonato, per carenza di ac. oleico, avrebbe un punto di fusione alto; con il passaggio dalla temperatura interna materna a quella ambientale, esso andrebbe incontro ad indurimento (adiponecrosi da freddo); infatti il neonato non sarebbe in grado di aumentare, per sua naturale predisposizione, la quota di ac. oleico necessaria per mantenere l'optimum di fusione del grasso anche a temperature più basse.

Prognosi. – Favorevole, risoluzione spontanea.

Pannicolite recidivante febbrile (*sin.*: *malattia di Weber-Christian*)

È caratteristico il riscontro, nelle regioni più ricche di grasso, di noduli sottocutanei che evolvono a gittate subentranti e la compromissione delle condizioni generali. Le ipodermiti, poco rilevate, sfumate, calde, fisse, dolenti, duro-fibrose e, poi, pseudofluttuanti, tendono all'estensione periferica e, a regressione completa, sono sostituite da una fovea, da una depressione « a sottocoppa », coperte da cute sottile, atrofica.

L'assenza della febbre e delle compromissioni generali, e la regressione lenta dei noduli ipodermici senza atrofia, sono caratteristiche della forma « minore » o cronica della pannicolite, nota col nome di sindrome di Rothman-Makai.

Istopatologia. – Fase precoce o acuto-infiammatoria: degenerazione delle cellule adipose con diminuzione del grasso e picnosi (atrofia semplice), infiltrazione di istiociti, neutrofili, linfociti, plasmacellule; fase di citosteatonecrosi e di lipofagia: con la rottura delle membrane cellulari si ha la liberazione del grasso che, saponificato, stimola la formazione del lipogranuloma (cellule con aspetto schiumoso, cellule giganti da corpo estraneo); fase fibrotico-cicatriziale: fibroblasti frammisti a

Digitized by Google

linfociti e a plasmacellule sostituiscono il lipogranuloma. Quando la pannicolite volge verso la liquefazione, le cellule schiumose perdono il loro contenuto.

Etiopatogenesi. – È ammessa l'etiologia infettiva e quella allergica medicamentosa (specie nei confronti degli alogeni), con meccanismo patogenetico che consente di spiegare non solo il danno distrettuale, ma anche le manifestazioni ubiquitarie di *Wucheratrophie*; tossine batteriche, virus-proteine, apteni chimici e anche lesioni traumatiche, determinano focolai di lisi cellulare con liberazione di grassi neutri che, parzialmente modificati da enzimi cellulari e trasformati in complessi eterologhi, si comportano come autoantigeni. La formazione di questi, persistendo la causa stimolante, avviene per periodi più o meno lunghi e la reazione anticorpale che ne consegue scandisce il ritmo delle recidive della malattia.

Recenti osservazioni segnalano associazione fra malattie del pancreas (pancreatite acuta, cronica, carcinoma) e pannicolite nodulare recidivante febbrile (Paraf *et al.*, 1965; De Graciansky, 1967; Levrat *et al.*, 1967); si pensa che la necrosi del grasso neutro con fluidificazione sia dovuta all'intervento della lipasi pancreatica dopo l'azione preliminare della tripsina sulle pareti vasali.

Prognosi. – È infausta per i portatori della forma sistemica (25% dei casi); è indispensabile escludere, inoltre, la compartecipazione del pancreas al quadro dermatologico (dosaggio della lipasi e dell'amilasi sieriche, della fosfatasi alcalina, profilo radiologico della testa del pancreas, prove di funzionalità epatica (bromosulfonftaleina, transaminasi) lesioni osteolitiche a carico dello scheletro.

Terapia. – L'impiego dei cortisonici produce remissioni, talvolta durature, talaltra strettamente dipendenti dal trattamento, della febbre e delle manifestazioni cutanee.

Bibliografia

Allen A. C., *The Skin*, 1965, Heinemann, London.
Behr W., *Policlinico (Prat.)*, 1957, 64, 1675.
Cerutti P., *Minerva Derm.*, Atti SIDES, 1960, 35, 82.
Darier J., Civatte A., Tzanck A., *Précis de dermatologie*, 1947, Masson, Paris.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Fitzpatrick T. B. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York.
Innocenti E., Robba L., *Omnia Med. Ther.*, 1964, 42, 1.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 4 ed., 1967, Pitman, London.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1969, 2 ed., Blackwell, Oxford.

RAFFAELE SCERRATO

Dermato-panniculopatia edemato-fibrosclerotica

Con questa denominazione si indicano quei quadri clinici cui viene di solito, e impropriamente, riservato il termine di *cellulite*. Intendiamo riferirci alla localizzazione, in sede dermoipodermica e in zone di accumulo del pannicolo adiposo, soprattutto delle cosce delle donne, di una fibrosclerosi senza carattere di specificità, responsabile del tipico aspetto «a buccia d'arancia» o «a materasso» delle zone colpite.

Poiché l'etiopatogenesi è del tutto oscura (anche se è probabile l'intervento di più fattori, tra cui certamente importanti quelli di natura endocrina, metabolica e genetica), sorvoleremo questo argomento e prenderemo in esame il problema della terapia.

Terapia. – Il trattamento della dermato-panniculopatia edemato-fibrosclerotica è tanto più efficace quanto più precocemente intrapreso.

Si cercherà prima di tutto di individuare e correggere le eventuali componenti di natura endocrinologica e metabolica; si adotteranno diete normocaloriche o lievemente ipocaloriche ben equilibrate; si prescriveranno moderati esercizi di ginnastica medica.

Di notevole importanza la fisioterapia locale: la massoterapia deve essere superficiale e va approfondita gradualmente, considerando la facilità con cui si formano ecchimosi nelle zone «cellulitiche». Di minore utilità sono l'idroterapia generale e locale, i raggi infrarossi e l'elettroterapia.

La farmacoterapia generale non appare di alcuna utilità.

Sono stati recentemente impiegati gli enzimi diffusori quali la ialuronidasi, somministrati per iniezione locale o per ionoforesi: i risultati, talora vistosi, sono in genere di breve durata e una valutazione dei possibili rischi (dolore spiccato nel punto dell'iniezione, reazioni allergiche locali e generali frequenti, aumentata suscettibilità locale alle infezioni) impongono precise riserve sull'uso di questi farmaci; nel complesso si può dire che sull'utilità della ialuronidasi (e farmaci simili) vanno avanzati molti e seri dubbi.

Recentemente è stata introdotta, per uso topico, una associazione di tiroxina ed escina, una saponina, in veicolo cremoso contenente lo 0,1% di tiroxina e lo 0,3% di escina (Somatoline®). Questa terapia si è dimostrata a volte efficace e priva, in genere, di effetti collaterali dannosi. La crema va somministrata quotidianamente con massaggio prolungato per 15-40 giorni.

Bibliografia

Braun-Falco O., Buddecke E. *et al.*, *Med. Klin.*, 1970, 66, 827.
Braun-Falco O., Scherwitz Ch., *Hautarzt*, 1972, 28, 71.
Kortig G. M., *Med. Welt*, 1969, 2553.
Lisi P., *G. Ital. Derm.*, *Minerva Med.*, 1973, 108, 647.
Mian E., Cervadoro G., *Anthol. Med. Santor.*, 1974, 1.
Ricciardi L., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1972, 77, 2264.

RED.

DERMOTIFO: v. RICKETTSIOSI.

DEROTAZIONE INTESTINALE, INTERVENTO DI

L'intervento di derotazione intestinale [i. di d.] (ideato e messo a punto nei suoi vari tempi di esecuzione da Valdoni) consiste in una completa mobilizzazione del pacchetto intestinale mediante distacco dell'omento dal colon trasverso e mobilizzazione del colon ascendente, di quello discendente, della radice del mesentere e della C duodenale: al termine di queste manovre, con una rotazione in senso orario di tutto l'intestino, il duodeno si continua direttamente, essendo annullato l'angolo di Treitz, con la prima ansa digiunale a destra dei vasi mesenterici superiori mentre tutto il colon viene a trovarsi alla sinistra dei vasi mesenterici stessi.

In tal modo si viene a ristabilire la situazione esistente nell'embrione che precede la rotazione della massa intestinale su di un asse costituito dalla arteria mesenterica superiore e che fa perno sul dotto vitellino. Tale situazione, che eccezionalmente può ritrovarsi nell'adulto, nei casi di malformazione congenita va sotto il nome di *mesenterium commune*.

L'i. di d. torna utile in diverse circostanze. Tra queste ricordiamo la liberazione della terza porzione del duodeno dal compasso aortomesenterico, la possibilità di sezionare liberamente un tratto del duodeno stesso e i casi di ostruzione intestinale recidivante per aderenze visceroparietali. La liberazione delle anse del tenue permette, inoltre,

Digitized by Google

un allungamento relativo dell'ileo terminale, consentendo un'ileo-anostomia dopo procto-colectomia totale.

Per l'esecuzione tecnica dell'i. di d., v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

Bibliografia

P. Valdoni, *Chirurgia addominale: tecniche operatorie*, 1974, Vallardi, Milano.

FELICE VIRNO

DESALINIZZAZIONE: v. DISSALAZIONE.

DESAMETAZONE: v. CORTISONE E CORTISONICI.

DESENSIBILIZZAZIONE

r. *désensibilisation*. - i. *desensitization*. - t. *Desensibilisierung*. - s. *desensibilización*.

Con il termine desensibilizzazione s'intende riferirsi a quell'insieme di fenomeni (conseguenti al trattamento terapeutico mediante somministrazione dell'allergene specifico a dosi progressivamente crescenti) che conducono alla diminuzione della sensibilità clinica dei pazienti nei confronti delle sostanze responsabili di sindromi allergiche. Va rilevato, tuttavia, che tale termine, sebbene ancora in uso, non è esatto, sia in quanto, anche con trattamenti molto prolungati nel tempo, in genere non si giunge ad un'abolizione completa della sensibilità clinica, sia perché gli anticorpi reaginici nel siero e le reazioni cutanee agli allergeni possono diminuire, ma di solito non scompaiono completamente. È quindi più corretto parlare di *iposensibilizzazione*, come è stato proposto da Cooke (1947), o, come si preferisce attualmente, di immunoterapia specifica.

Gli allergeni di solito impiegati per il trattamento iposensibilizzante sono quelli *da inalazione*, responsabili di manifestazioni anatomocliniche a carico dell'apparato respiratorio, quali la pollinosi, la rinopatia vasomotoria aperiodica e le sindromi asmaticobronchiali (Bruun, 1950; Serafini, 1950, 1967); meno frequentemente si usano gli allergeni *da ingestione*, *da iniezione* e *da contatto*. La scelta degli estratti allergenici dipende dal risultato delle indagini diagnostiche, in primo luogo da quello delle prove allergologiche e del « radioallergosorbent test » (RAST).

Gli allergeni *da inalazione* più frequentemente impiegati sono rappresentati da pollini, polveri di abitazione, derivati epidermici, spore fungine, etc., e il metodo di iposensibilizzazione più noto e abitualmente adottato è senza dubbio quello della somministrazione degli estratti relativi per via sottocutanea. La scelta delle dosi di allergene e delle modalità di trattamento va fatta caso per caso, essendo connessa ad un insieme di fattori tra cui assumono preminente importanza il grado di sensibilità del paziente, la sua esposizione all'allergene specifico, l'esistenza di una sensibilità unica ovvero di sensibilità multiple.

Nelle pollinosi la terapia iposensibilizzante può essere effettuata secondo 3 metodi: 1) *prestagionale*, consistente nella somministrazione degli estratti allergenici a dosi progressivamente crescenti per 2-3 mesi ogni anno, nel periodo precedente la stagione in cui compare abitualmente la sintomatologia; 2) *stagionale*, che prevede la somministrazione degli allergeni a piccole dosi durante il periodo delle manifestazioni cliniche; 3) *continuo*, consistente nella somministrazione iniziale di estratti allergenici a dosi scalari, con prosecuzione successiva del trattamento con dosi costanti per tutto l'anno, mediante iniezioni distanziate di 10-15 giorni. Quest'ultimo metodo è preferito per le forme di allergia da polveri di abitazione.

Onde ridurre notevolmente il numero di iniezioni necessarie per la terapia iposensibilizzante ed evitare un assorbimento rapido, maggiormente suscettibile di dare reazioni generalizzate, sono da tempo utilizzate preparazioni allergeniche ad assorbimento lento e graduale, tra le quali ricordiamo le emulsioni oleose e le preparazioni precipitate con solfato di alluminio e potassio.

I risultati ottenuti con allergeni da inalazione sono di solito ottimi nell'80% ca. dei casi di pollinosi; meno favorevoli, anche se buoni, nelle altre sindromi allergiche. Va richiamata inoltre l'attenzione sulla necessità, sulla quale concorda la maggior parte degli AA., che il trattamento iposensibilizzante sia condotto unitamente all'eliminazione, nei limiti del possibile, del contatto con gli allergeni responsabili e che al fine di ottenere i risultati migliori siano iniettate dosi complessive di estratti notevolmente elevate (Serafini, 1969).

Nel corso della terapia iposensibilizzante con allergeni da inalazione può verificarsi un complesso di manifestazioni di vario tipo e gravità. Esse si distinguono in reazioni locali, consistenti nella comparsa di eritema e di edema nella sede dell'iniezione, e in reazioni generali, sistemiche (shock anafilattico) o localizzate a vari organi o apparati, dovute per lo più al rapido passaggio in circolo degli allergeni.

Nelle forme allergiche *da ingestione*, quali ad es. alcune sindromi orticariche e le allergie gastrointestinali, sostenute da alimenti o da medicamenti, il metodo iposensibilizzante cui si può ricorrere è quello della somministrazione, per via orale, dell'allergene responsabile. Eccezionalmente per gli alimenti — e limitatamente agli allergeni che agiscono contemporaneamente per ingestione e per inalazione (farine, etc.) — si ricorre alla inoculazione per via sottocutanea.

Nelle forme allergiche *da iniezione* (sensibilizzazione al siero, all'insulina, all'ACTH, agli ormoni sessuali) è indicato il metodo iposensibilizzante sottocutaneo con iniezioni di dosi progressivamente crescenti di allergeni, opportunamente intervallate, ovvero, in casi particolari, il metodo dell'iposensibilizzazione rapida (Serafini, 1959, 1967). Quest'ultimo consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco-allergene ad intervalli brevissimi di tempo (30-60 min), fino a raggiungere i livelli terapeutici entro 24-36 h; è una tecnica che deve essere attuata soltanto in casi eccezionali, con estrema cautela e sempre in ambiente ospedaliero.

Nella terapia delle forme allergiche *da contatto* (dermatiti da contatto), dovute a sensibilizzazione di tipo ritardato verso apteni, di recente sono stati ottenuti risultati incoraggianti mediante la somministrazione degli allergeni per via epicutanea e orale. In particolare, sono degni di rilievo i risultati favorevoli descritti nel trattamento delle dermatiti da contatto dovute a sostanze apteniche quali i sali di cromo e il nichel: trattamento condotto mediante applicazioni, ripetute per lungo tempo, sulla cute scarificata di soluzioni molto diluite e in concentrazioni progressivamente crescenti delle sostanze suddette (L'Epée, 1967; Fays, 1969).

In questi ultimi anni le conoscenze sui meccanismi di azione della iposensibilizzazione specifica nelle sindromi allergiche da allergeni da inalazione (nella patogenesi delle quali intervengono, come è noto, immunoreazioni su base reaginica) si sono notevolmente approfondite (Ricci, 1969; Serafini e Ricci, 1972). Si può ritenere che il miglioramento clinico, riscontrato dopo terapia iposensibilizzante di breve durata, sia in rapporto, da un lato, con il raggiungimento di una concentrazione ottimale degli anticorpi « bloccanti » a livello dell'organo di shock, dall'altro

Digitized by Google

con l'acquisizione di una minore sensibilità cellulare agli allergeni. Nei trattamenti prolungati, oltre all'intervento dei suddetti meccanismi, può assumere importanza anche la diminuzione graduale degli anticorpi reaginici, realizzandosi nell'organismo uno stato di «tolleranza parziale» che si manifesta attraverso l'inibizione della risposta immunologica di tipo IgE agli allergeni (v. IMMUNOTOLLERANZA).

Non va esclusa la possibilità che nella protezione clinica indotta dalla terapia iposensibilizzante possano intervenire anche meccanismi non immunologici, i quali potrebbero da un lato condurre alla riduzione della quantità dei mediatori chimici nel tessuto di reazione (nei pazienti trattati si riscontra una notevole diminuzione della liberazione di istamina dai leucociti) e, dall'altro, alla diminuzione della risposta degli effettori provocata da altre cause non ancora chiarite.

V. anche: ALLERGIA (I, 1290); ANAFILASSI (I, 1591); IMMUNOGLOBULINE.

Bibliografia

Bruun R., *Acta Allerg.*, 1950, 1 (suppl.), 239.
Cooke R. A., *Allergy in Theory and Practice*, 1947, Saunders, Philadelphia, London.
Fays N., *Thèse Méd. Nancy*, 1969.
L'Épée P., *Arch. Mal. Prof.*, 1967, 28, 101.
Ricci M., *Folia Allerg.*, 1969, 16, 418.
Serafini U., *La pollinosi*, 1952, Vallecchi, Firenze.
Serafini U., *Terapia specifica*, in Melli G., *Allergia, malattie allergiche e allergosimili*, 1959, Vallardi, Milano, p. 536.
Serafini U., *Allergia e malattie allergiche*, in Campanacci D. ed., *Manuale di patologia medica*, 1967, Minerva Medica, Torino, p. 77.
Serafini U., *Folia Allerg.*, 1969, 16, 413.
Serafini U., Ricci M., *Principi di immunologia clinica e allergologia*, 1972, Universo, Roma.

UMBERTO SERAFINI & MARIO RICCI

DESERPIDINA: v. RESERPINA; RAUWOLFIA SERPENTINA.

DESFERRIOSSAMINA: v. CHELANTI SOSTANZE (III, 1942); v. anche: ANEMIE (I, 1872); EMOCROMATOSI.

DESIPRAMINA: v. IMIPRAMINA E DERIVATI.

DESMOIDE

Sin.: fibromatosi muscolo-aponeurotica; fibromatosi desmoide. - F. *desmoïde*. - I. *desmoid*. - T. *Desmoid*. - S. *desmoide*.

Il desmoide è un peculiare tumore fibroso del tessuto connettivo che origina dalle aponeurosi muscolari, è localmente infiltrante e tende a recidivare dopo l'asportazione chirurgica. Si verifica ca. nell'80% dei casi nelle donne, spesso dopo una gravidanza, con localizzazione nei muscoli retti o negli altri muscoli della parete anteriore dell'addome; può svilupparsi, tuttavia, anche negli uomini e nei bambini, e interessare qualunque muscolo scheletrico, con maggiore frequenza i muscoli della spalla, della coscia e delle regioni glutee; nell'infanzia è di frequente riscontro nello sternocleidomastoideo e in tale sede non mostra tendenza a recidivare.

Enzinger e coll., nella classificazione internazionale dei tumori, includono il d. tra i vari tipi di fibromatosi (fibromatosi addominale e, rispettivamente, fibromatosi aggressiva o extraaddominale), cioè tra le lesioni tumorisimili del tessuto fibroso. Neoformazioni simili, non altrettanto ben definite, si riscontrano occasionalmente nel periostio (d. periosteo), nell'orbita, nel mediastino e nel mesentere.

Il d. s'infiltra insidiosamente, per cui la completa rimozione è spesso impossibile, onde le recidive. Per questo motivo alcuni AA. lo hanno classificato come un fibrosarcoma di basso grado di malignità; tuttavia il d. non è un tumore maligno, nel senso che possa dare metastasi. Talvolta infiltra financo il tessuto osseo (fibromatosi aggressiva), ma non metastatizza. È resistente ai raggi roentgen.

La degenerazione maligna del d. è rarissima; un caso di recidiva con metastasi riportato in letteratura risultava trattato con irradiazioni: queste ultime potrebbero essere state la causa della degenerazione maligna.

Dal punto di vista clinico, l'età media di comparsa cade tra i 30 e i 50 anni. Le lesioni si presentano all'inizio come tumoretti asintomatici o modicamente dolorosi, in rapporto a un muscolo, non aderenti alla cute sovrastante, a lento accrescimento. In seguito, e specie nei casi di recidiva, il d. può infiltrare la pelle o le strutture circostanti, causando una limitazione dei movimenti.

Macroscopicamente, il d. appare come una massa duroelastica, grigio-biancastra, scarsamente delimitata o con apparente incapsulazione; la grandezza varia da quella di un nodulo del diametro di 1-2 cm a quella di grosse masse del diametro di 15 cm e del peso di parecchi kg. In superficie di taglio si osservano bande fibrose intersecantisi e occasionali cavità cistiche di origine degenerativa. Durante la rimozione chirurgica appare evidente che la massa è aderente ai tessuti muscolo-aponeurotici vicini, o che li infiltra.

Microscopicamente, il d. è composto da fibrociti con abbondante tessuto collageno intercellulare; spesso i fasci fibrosi seguono la direzione delle fibre muscolari circostanti; i fibro-

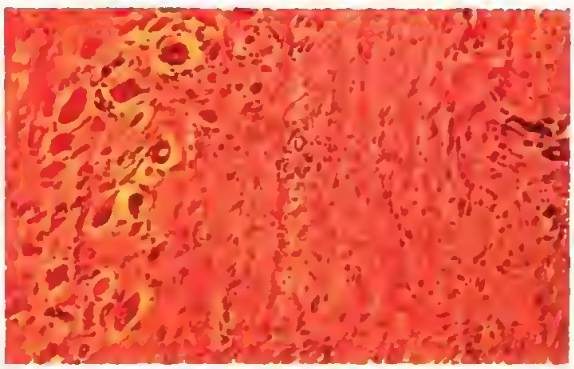


Fig. 1. Proliferazione fibrocitaria che infiltra i muscoli striati. (*Osservazione Torre*).

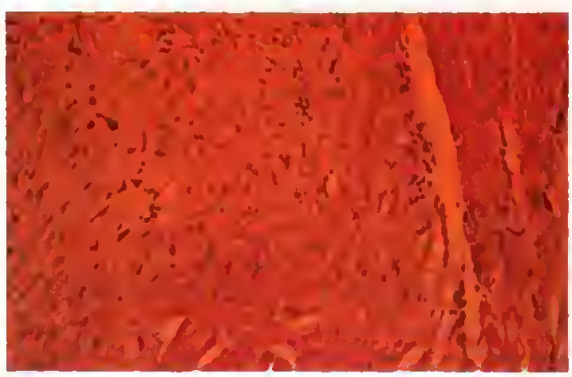


Fig. 2. Fibrociti nel contesto di sostanza collagena intercellulare; lungo un lato la massa appare ben delimitata dai tessuti vicini. (*Osservazione Torre*).

Digitized by Google

citi, che appaiono uniformi e maturi e solo raramente mostrano citoplasma abbondante e nucleo grande, ipercromatico, si insinuano alla periferia tra i fasci muscolari e tra le singole fibre muscolari; sia in tale sede periferica che nelle zone centrali si osservano miofibre atrofizzate, o comunque isolate e come intrappolate tra le fibre connettivali, e cellule muscolari giganti degenerate. In alcune zone la neoformazione può essere alquanto acellulare, con dense bande collagene eosinofile. Possono anche osservarsi zone cistiche di degenerazione mixomatosa. Le mitosi sono molto rare. I vasi sanguigni sono tipici e ben evidenti (figg. 1 e 2).

L'etiologia e la patogenesi sono tuttora sconosciute. Di solito la comparsa del d. segue a un trauma nella stessa sede; ciò ha fatto ritenere che all'origine del processo sussistano smagliature e strappamenti di fibre muscolari, come nella gravidanza e in seguito a traumi da parto. Il processo formativo del d. è stato pertanto interpretato come una singolare iperplasia progressiva, esuberante, che occupa lo spazio formatosi in seguito al cedimento dei tessuti.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, 6 ed., Mosby, St. Louis.
Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.
Enzinger F. M., Lattes R., Torloni H., *Histological Typing of Soft Tissue Tumours*, 1969, WHO, Geneva.
Robbins S. L., Angell M., *Basic Pathology*, 1971, Saunders, Philadelphia.
Stout A. P., Lattes R., *Tumors of the Soft Tissues*, 1967, AFIP, Washington.

CARMELA TORRE

DESMOLASI E DESMOLISI

F. *desmolases*. - I. *desmolases*. - T. *Desmolasen*. - S. *desmolases*. - F. *desmolyse*. - I. *desmolysis*. - T. *Desmolyse*. - S. *desmolisis*.

La nozione di *desmolisi* e di *desmolasi* nel suo significato primitivo non è più ammessa oggi dai biochimici. Essa si fondava sul concetto che, a parte i processi di natura idrolitica, tutte le altre attività metaboliche della cellula fossero volte alla demolizione dei costituenti cellulari e degli « alimenti » fino a CO_2, H_2O e scorie azotate e contemporaneamente, tramite gli stessi processi diretti in senso opposto, alla sintesi della materia vivente, secondo il principio della reversibilità dell'azione enzimatica. I progressi realizzati nello studio dei vari aspetti del metabolismo hanno modificato profondamente questo punto di vista. Da un lato, infatti, si è riconosciuto che l'anabolismo e il catabolismo, la biosintesi e la degradazione seguono spesso vie molto differenti; dall'altro, che il metabolismo cellulare comporta un gran numero di reazioni (ad es., trasferimenti di radicali, trasformazioni molecolari diverse) che si svolgono senza assunzione né perdita apprezzabile di energia. La nozione di *trasferimento* ha assunto importanza prevalente rispetto a quella di degradazione, per cui oggi la denominazione di *desmolasi* è abbandonata e gli enzimi che venivano compresi sotto questo termine sono raggruppati secondo una classificazione del tutto diversa:

1) idrolasi (v.): enzimi che catalizzano reazioni di idrolisi;

2) isomerasi (v): enzimi che catalizzano la trasformazione di molecole per trasferimenti interni;

3) liasi (v.): enzimi che catalizzano le reazioni di addizione o sottrazione di molecole (come H_2O, NH_3, CO_2, O_2, etc.) a doppi legami;

4) ligasi (v.): enzimi che catalizzano le reazioni di condensazione di due molecole, con l'utilizzazione di legami ad alta energia;

5) ossidoriduttasi (v.): enzimi che catalizzano le reazioni di ossido-riduzione;

6) transferasi (v.): enzimi che catalizzano le reazioni di trasferimento di radicali.

Per ognuna di queste classi di enzimi si rimanda alla trattazione esistente sotto la voce specifica.

PAUL BOULANGER

11-DESOSSICORTICOIDI: V. STEROIDI.

DESOSSICORTICOSTERONE

Sin.: deossicorticosterone; 11-desossicorticosterone; 11-deossicorticosterone: 21-idrossiprogesterone; sostanza Q di Reichstein; cortexone; DOC. - F. *désoxycorticosterone*. - I. *desoxycorticosterone*. - T. *Desoxykortikosteron*. - S. *desoxicorticosterone*.

Il desossicorticosterone è uno steroide a 21 atomi di carbonio ($C_{21}H_{30}O_3$), sintetizzato nel 1937 da Steiger e Reichstein, prima ancora che venisse isolato dal corticosurrene. Ha p. m.: 330,47; p. f.: 141-142 °C.

Normalmente elaborato dalla corteccia surrenale, occupa nelle sequenze steroidogenetiche della ghiandola (v. SURRENALI GHIANDOLE) un posto intermedio tra il progesterone e il corticosterone, dal quale ultimo prende origine poi l'aldosterone. Passa nel sangue in quantità molto modeste e in quantità altrettanto modeste viene eliminato nelle urine. La sua secrezione, come avviene per l'aldosterone (v.), è fondamentalmente regolata dal sistema renina-angiotensina. La sua degradazione catabolica, analogamente a quanto avviene per tutti i Δ^4-3-chetosteroidi, porta alla formazione di tetraidroderivati e quindi di pregnandiolo e allopregnandiolo, tutti in quantità affatto trascurabili. Non vi sono metodiche utili ai fini pratici per una sua determinazione isolata nelle urine: in queste viene dosato complessivamente come 17-*desossicorticoidi* insieme con il corticosterone, l'aldosterone e i relativi tetraidroderivati, secondo le metodiche di Romani o di Exley e Norymberski.

Il d. è uno steroide mineraloattivo, pressochè completamente sprovvisto di effetti sul ricambio glicidico, protidico e lipidico. Esercita sul ricambio idrosalino un'azione analoga, ma di 20-25 volte inferiore come potenza a quella dell'aldosterone (v.): pertanto, per correggere le turbe del ricambio idrosalino in un soggetto surrenoprivo, necessitano giornalmente 100-200 μg di aldosterone oppure 2-5 mg di d. Il suo effetto ipertensivo è però maggiore, come forse maggiore è anche la sua capacità di favorire la perdita di potassio.

Ai fini terapeutici, la forma più comune con cui lo steroide è disponibile in commercio è l'acetato. Le vie di somministrazione sono quella intramuscolare, quella orale, quella endovenosa o per impianto sottocutaneo di cristalli pigiati a formare compresse. Quest'ultima preparazione, che permette un assorbimento lento, graduale e prolungato, molto utile, è stata abbandonata dopo l'avvento dell'era cortisonica: la relativa confezione non è più in commercio. Discutibile anche l'impiego per via endovenosa (in questo caso non si tratta di acetato, ma di un glicoside in soluzione acquosa), in quanto nelle situazioni di emergenza che possono richiederla (crisi addisoniane, iposurrenalismi acuti) è preferibile senz'altro l'impiego del cortisolo e dell'aldosterone. Consigliabile soltanto per necessità occasionali, non per trattamenti continuativi, la via orale, stante l'obbligo di maggiori dosaggi e la non omogeneità dell'assorbimento. La via di somministrazione dello steroide rimane elettivamente a tutt'oggi quella intramuscolare con due possibilità: la soluzione

Digitized by Google

oleosa (senz'altro la più raccomandabile) e la sospensione di microcristalli ad assorbimento ritardato, che presenta l'inconveniente di differenze individuali nel ritardo dell'assorbimento.

L'indicazione di elezione del d. è il trattamento dell'insufficienza surrenalica acuta e cronica (iposurrenalismo; morbo di Addison: v. ADDISON, MORBO DI), in associazione con il cortisone e il cortisolo, di cui costituisce a tutt'oggi un utile, a nostro avviso anzi necessario, complemento. Altre indicazioni collaterali, come sintomatico, sono le sindromi ipotensive e le malattie che si accompagnano a cospicue perdite di sali e di acqua.

La terapia con d., controindicata negli stati ipertensivi e nelle sindromi con ritenzione idrosalina, va accuratamente sorvegliata. Possono infatti manifestarsi fenomeni da iperdosaggio, specie negli iposurrenalici; tale sintomatologia, che l'uso del cortisolo ha reso meno frequente, è costituita da: *a*) ritenzione idrosalina, denunciata all'inizio dal rapido aumento di peso e quindi dall'edema fino allo stato anasarcatico; *b*) ipertensione arteriosa (particolare attenzione va posta ai malati precedentemente ipertesi); *c*) cardiomegalia e insufficienza congestizia di circolo; *d*) sindrome da perdita di potassio, con ipopotassiemia, ipernatriemia e alcalosi; relative alterazioni elettrocardiografiche; deplezione dei depositi intracellulari dello ione, che viene sostituito dal sodio; marcata astenia fino alla paraparesi e alla tetraparesi: sintomatologia che nell'iposurrenalico può simulare una ripresa della malattia e che può indurre ad aumentare il dosaggio. Descritta, anche all'infuori dell'iperdosaggio, la comparsa di ginecomastia.

Bibliografia

Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1967, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Symington T., *Functional Pathology of the Human Adrenal Gland*, 1969, Livingstone, Edinburgh, London.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1968, 4 ed., Saunders, Philadelphia, London, Toronto.

ANTONINO NATOLI

DESOSSIRIBONUCLEICO ACIDO: NUCLEICI ACIDI; v. anche: GENE; GENETICA.

DESTRANO

F. *dextran*. - I. *dextran*. - T. *Dextran*. - S. *dextran*.

Definizione

Sotto la denominazione di destrano si comprende un gruppo di polisaccaridi batterici esocellulari, composti quasi esclusivamente da unità monomeriche α-D-glicopiranosidiche unite tra loro prevalentemente mediante legami 1,6.

La formula bruta del d. $(C_6H_{10}O_5)_n$ è uguale a quella della cellulosa e dell'amido e la differenza tra queste sostanze consiste nella lunghezza della catena molecolare e nel modo in cui le molecole di glicoso si uniscono tra loro (fig. 1).

Presenza in natura

La maggior parte dei d. vengono sintetizzati, a partire dal saccaroso, da alcuni batteri non patogeni, quali *Leuconostoc mesenteroides* e *L. dextranicum*, o anche da alcune specie di *Streptococcus* e di *Lactobacillus*. La struttura e la proprietà del d. sintetizzato differiscono secondo il ceppo produttore.

La contaminazione di soluzioni di saccaroso con batteri produttori di d., provenienti dall'aria, dalle piante o dal suolo, è un fenomeno indesiderabile, noto da più di un secolo, nell'industria dello zucchero e degli alimenti e bevande contenenti zucchero. La maggior parte dei ceppi produttori di d. isolati da queste fonti appartengono al genere *Leuconostoc*. Streptococchi produttori di d. sono stati invece isolati dalla cavità orale di soggetti umani sani, dal sangue di pazienti con endocardite subacuta e dal rumine di ovini.

Produzione

Solo in tempi più recenti il d. e i suoi derivati hanno trovato applicazione in vari campi, quali l'industria farmaceutica, l'industria petrolifera, l'agricoltura, i cosmetici, la fotografia, le resine sintetiche e la medicina veterinaria. Pertanto la produzione del d. viene oggi effettuata su scala industriale.

La sintesi del d. dal saccaroso avviene secondo la seguente reazione:

$$\underset{\text{saccaroso}}{n\ C_{12}H_{22}O_{11}} \rightarrow \underset{\text{destrano}}{(C_6H_{10}O_5)_n} + \underset{\text{fruttoso}}{n\ C_6H_{12}O_6}$$

Il meccanismo di reazione è basato sulla presenza di una glicolitransferasi, che trasporta un residuo di glicoso da una molecola di saccaroso ad una catena in accrescimento di d. con liberazione di una quantità circa equimolare di fruttoso. La reazione è illustrata nella fig. 2. Secondo altri AA., gli enzimi che partecipano alla sintesi sono due, di cui uno, la destranosaccarasi, è responsabile per il montaggio delle sequenze lineari di glicoso legate α-1,6, mentre l'altro, definito enzima ramificante, sarebbe responsabile dell'attaccamento delle catene laterali ai gruppi ossidrilici in corrispondenza degli atomi di carbonio C-2, C-3 e C-4.

Dal saccaroso il d. viene ottenuto mediante incubazione con ceppi selezionati di *L. mesenteroides*, il più usato dei quali è il ceppo NRRL B-512 (F). La produzione può essere anche effettuata con la saccarasi estratta dal medesimo germe, con il vantaggio, in quest'ultimo caso, di operare in un mezzo privo di cellule.

Struttura

Il legame principale fra i residui glicopiranosidici è il legame α-1,6. Tuttavia, altri tipi di legame sono stati messi in evidenza e precisamente 1,4, 1,3 e 1,2, che rappresentano generalmente il punto di inserzione delle catene laterali. Queste ultime, per la maggior parte, non sono più lunghe di un'unità.

Proprietà fisiche

I vari d. possono presentare differenti proprietà fisiche, chimiche e biologiche. Generalmente, sono tutti solidi di colore bianco, insapori e con un elevato potere di rotazione ottica specifica. Il d. meglio conosciuto è quello prodotto dal ceppo di *L. mesenteroides* NRRL B-512 (F), alla cui forma nativa si riferiscono in genere le proprietà qui di seguito indicate.

L'aspetto fisico dei d., che è correlato alla loro struttura, è in forma di fibre, di fiocchi o di polveri. La solubilità è piuttosto buona per i d. con un elevato contenuto di legami 1,6, meno buona per alcuni d. ramificati. Si possono distinguere quattro tipi di solubilità: 1) d. facilmente solubili in acqua, formamide, dimetilformamide, etilendiamina, alcali diluiti; 2) d. solubili in acqua solo mediante particolari accorgimenti di idratazione a temperature comprese tra 4 e 25 °C; 3) d. solubili in acqua solo mediante autoclavaggio a 120 °C; 4) d. solubili in alcali e alle condizioni di cui in 2) e 3). Le soluzioni acquose sono generalmente opalescenti o leggermente torbide.

I valori di viscosità intrinseca [η] in dl/g oscillano tra 2,0 e 0,15 per le soluzioni acquose a 25 °C e tra 3,1 e 1,5 per le soluzioni in KOH 1*N* a 25 °C dei d. insolubili in acqua.

Il p. m. medio del d. B-512 (F) è 40-50 × 10^6 per i preparati ottenuti in colture batteriche, e 35-125 × 10^6 per i preparati sintetizzati con il metodo enzimatico. Tutti i d. in soluzione sono comunque polidispersi con una grande distribuzione dei pesi molecolari.

I valori di rotazione ottica specifica, $[\alpha]_D^{25}$, del d. B-512 (F) sono + 199°, + 203° e + 215° rispettivamente in acqua, in KOH 1*N* e in formamide. Esiste una corrispondenza diretta tra il valore di rotazione dei vari d. e la proporzione di legami 1,3 presenti.

Proprietà chimiche

L'elevata proporzione di legami 1,6 conferisce al d. una notevole resistenza alle normali condizioni di idrolisi acida o alcalina.

Digitized by Google

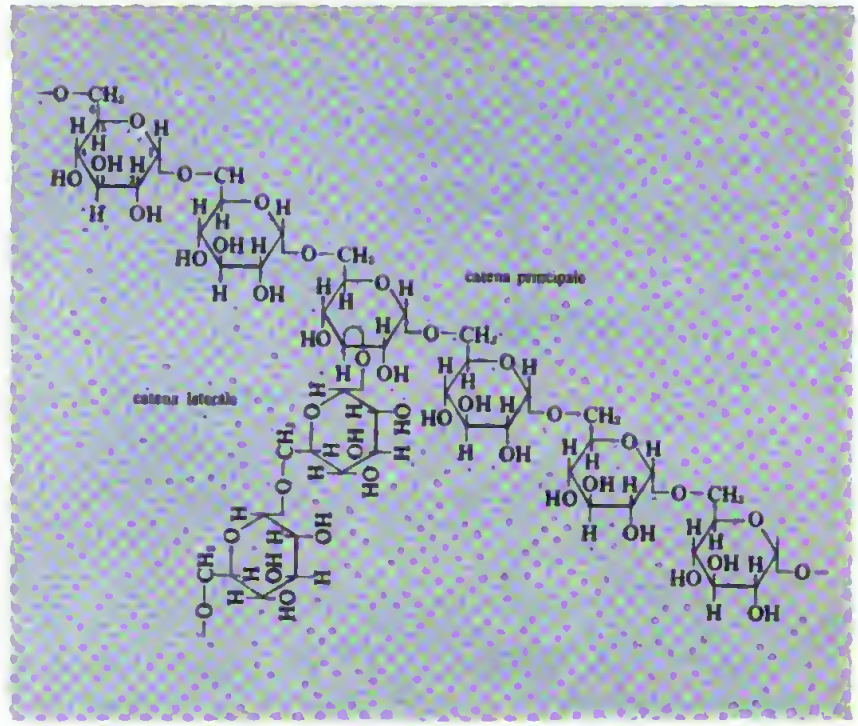


Fig. 1. Formula di struttura del d.

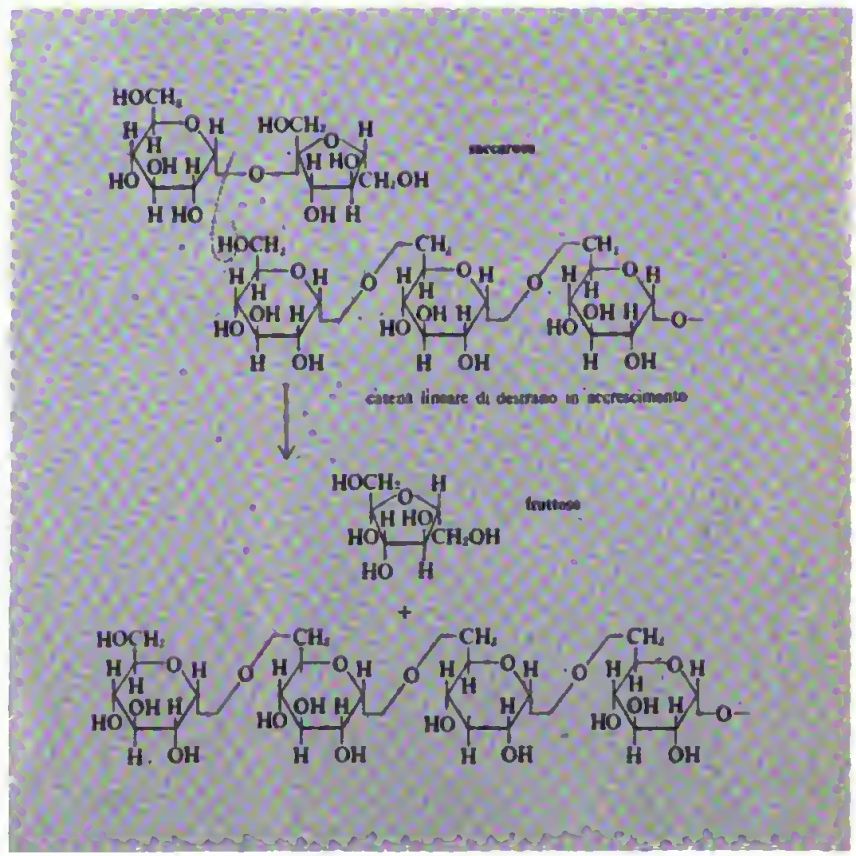


Fig. 2. Sintesi del d. dal saccaroso catalizzata dalla destranosaccarasi: singolo passo di accrescimento di una catena laterale.

72 - IV.

Digitized by Google

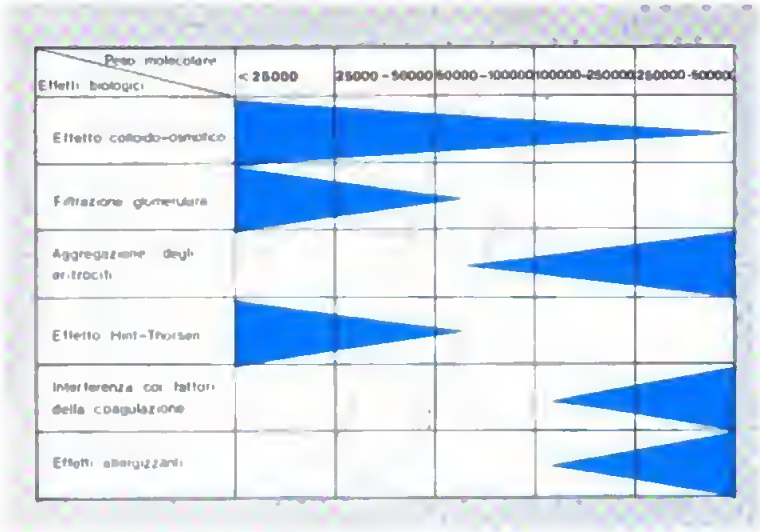


Fig. 3. Relazione tra peso molecolare e effetti biologici del d. Il peso molecolare è indicato in ascissa. Le curve tratteggiate indicano la distribuzione dei pesi molecolari per i due preparati di destrano clinico Rheomacrodex® (*a sinistra*) e Macrodex® (*a destra*). Le zone blu mostrano gli intervalli di peso molecolare in cui l'effetto indicato in ordinata è presente. L'intervallo 50.000-100.000 è la zona di maggiore inerzia del d. in cui è presente solo l'effetto colloido-osmotico.

La labilità agli alcali, che è in un certo modo una misura dell'attacco alcalino a partire dall'estremo riducente del polisaccaride, è praticamente nulla per il d. B-512 (F). Il legame 1,6 del d. è invece molto più sensibile dei legami 1,2, 1,3 e 1,4 alle condizioni di acetolisi. Mediante idrolisi acida parziale dei d. nativi ad alto p. m. e successiva precipitazione con etanolo è possibile ottenere frazioni a più basso p. m., delle quali le più importanti dal punto di vista medico sono quelle a p. m. 75.000 ± 25.000, denominate comunemente d. clinici e introdotte negli anni 1940 come sostituti del plasma.

Proprietà biochimiche

Il d. B-512(F) viene digerito e utilizzato per la crescita dal topo. La presenza di destranasi è stata dimostrata nella mucosa intestinale e in altri organi di mammiferi, quali milza, fegato e rene, ma non nel sangue. Il d. clinico somministrato per via endovenosa viene metabolizzato lentamente e completamente, ma non viene attaccato dalla α-amilasi del sangue. Le destranasi dei batteri della flora intestinale umana e di alcuni altri batteri agiscono sui d. rompendo i legami 1,6.

Proprietà immunologiche

La somministrazione endovenosa, anche ripetuta, di d. clinico nell'uomo non induce generalmente formazione di anticorpi. Tuttavia, con il diffondersi dell'impiego di questi d., ci si è imbattuti in reazioni di tipo allergico; i sintomi più comunemente osservati sono cefalea, brividi, rossore, orticaria, edema angioneurotico, nausea, dolore toracico, accessi di starnuti, rinorrea, dolori articolari (comparsa tardiva), rigonfiamento delle estremità, ipotensione e sincope. Anche se nella maggior parte di questi casi è stato possibile escludere un meccanismo immunologico, tuttavia studi di laboratorio, ad opera di Kabat e coll., hanno dimostrato che l'inoculazione sottocutanea di d., sia nativi che clinici, in soggetti umani, con dosi dell'ordine dei mg, induce la comparsa di ipersensibilità cutanea di tipo immediato e la formazione di anticorpi sierici precipitanti. La capacità dei vari d. di indurre formazione di anticorpi e di precipitare con tali anticorpi è direttamente proporzionale al loro p. m. Questo spiega la necessità di un accurato controllo dei limiti di p. m. dei d. clinici. Incidentalmente va qui anche notato che il sistema immunologico d.-anticorpi antidestrano ha costituito un valido modello sperimentale per lo studio di alcuni problemi immunologici fondamentali, tra cui principalmente la struttura e le dimensioni, sia dei determinanti antigenici, sia del sito di combinazione anticorpale.

La maggior parte dei d. danno reazioni crociate evidenti con gli antisieri contro i polisaccaridi capsulari di pneumococchi di tipo 2 e 20 e non reagiscono o reagiscono in grado lieve con l'antisiero contro il tipo 12. Un piccolo gruppo di d. danno reazioni crociate anche con l'antisiero contro il tipo 12. Questo secondo gruppo è noto come sierotipo A, mentre il primo gruppo viene denominato sierotipo B. Questa differenziazione dei d. in sierotipi è correlata alla presenza di legami 1,2 nei d. di sierotipo A. I d. danno reazioni crociate anche con alcuni streptococchi e salmonelle e, limitatamente a quelli di sierotipo A, precipitano con la concanavalina A.

Proprietà farmacologiche: impiego come sostituto del plasma

L'introduzione delle frazioni di d. a basso p. m., ovvero del d. clinico, quale sostituto del plasma avvenne nel 1947 in Svezia, in seguito agli studi di Ingelman e Grönwall. Subito dopo, il preparato venne introdotto in Gran Bretagna e successivamente negli Stati Uniti. Attualmente il d. è diventato il sostituto del plasma di più largo impiego in tutto il mondo.

Esistono due tipi di preparati farmaceutici, che differiscono tra loro per il p. m. e quindi per le proprietà fisiche: l'uno, noto come d. 75, ha un p. m. medio di 70.000-75.000 con un intervallo di variabilità compreso tra 25.000 e 150.000; l'altro, detto anche d. 40, ha un p. m. compreso tra 10.000 e 80.000 con un valore medio di 40.000. La ragione dell'esistenza di questi due preparati risiede nelle loro diverse proprietà e, quindi, indicazioni. Il d. 75 agisce infatti in maniera quasi esclusiva sulla pressione colloidosmotica e sul volume plasmatico, mentre il d. 40 esercita la sua azione prevalentemente sulla microcircolazione.

Gli effetti del d. dipendono in larga misura dal suo p. m., come illustrato nella fig. 3, da cui si può notare come il d. di p. m. compreso tra 50.000 e 100.000 abbia perduto tutte le proprietà dei d. ad alto p. m. tranne l'effetto colloidosmotico, che rimane quindi praticamente l'unica proprietà farmacologica di questa forma di d. L'effetto sulla pressione colloidosmotica è, per l'appunto, quello più importante da ottenere rispetto a tutti gli altri. Tale

Digitized by Google

effetto, infatti, è collegato alla capacità di fissare acqua e all'attività di aumento del volume plasmatico. Le altre proprietà farmacologiche del d. clinico sono, in breve, le seguenti.

1. *Passaggio attraverso le membrane semipermeabili.* – La membrana glomerulare è permeabile al d. di p. m. minore di 50.000. Tale permeabilità e quella analoga dei capillari sono responsabili della ritenzione di d. in circolo e della sua ripartizione tra sangue e tessuti.

2. *Capacità di fissare acqua.* – Viene misurata in base alla quantità di d. iniettata, a quella rimasta nel plasma e all'aumento di volume del plasma. Essa è, in genere, di 20-25 ml di acqua per g di d.

3. *Aggregazione degli eritrociti.* – È evidente soprattutto per il d. con p. m. al di sopra di 60.000.

4. *Disaggregazione degli eritrociti.* – È questo il cosiddetto effetto Hint-Thorsén ed è una proprietà del d. 40 o, comunque, dei d. con p. m. inferiore a 60.000.

5. *Effetto stimolatore del flusso.* – Anche questo è un effetto dei d. con p. m. inferiore a 60.000 ed è strettamente correlato al precedente. L'impiego del d. 40 è legato a questo effetto in base al concetto che lo shock non è soltanto un problema di volume e di pressione del sangue, ma essenzialmente di flusso, giacchè in esso si verifica una tendenza più o meno accentuata all'aggregazione degli eritrociti e ad una riduzione del flusso con conseguente perfusione insufficiente dei tessuti.

6. *Interferenza con la coagulazione del sangue.* – Una tendenza all'emorragia è stata osservata solo con quei d. di p. m. più elevato di quello dei d. clinici.

7. *Effetti allergici e antigenicità.* – V. sopra: *proprietà immunologiche.*

La forma farmaceutica d'impiego per uso clinico del d. è, generalmente, una soluzione al 6% in NaCl 0,9%, isotonica con il sangue (punto di congelamento intorno a —6 °C). Le soluzioni di d. 75 vengono impiegate nel trattamento delle seguenti condizioni morbose: emorragie acute, ustioni; ipotensioni acute intraoperatorie e stati preludenti allo shock; shock di varia etiologia (traumatici, da emorragia, da trasfusione sanguigna, da processi infettivi acuti, etc.). Le dosi impiegate normalmente variano tra 500 e 1000 ml, ripetibili a seconda delle condizioni morbose e del risultato terapeutico. Il d. 40 viene impiegato nelle condizioni di shock, per la prevenzione o per il trattamento dell'aggregazione intravascolare degli eritrociti; esso viene inoltre usato come liquido di perfusione nelle pompe ossigenatrici per la circolazione extracorporea.

Bibliografia

Grönwall A., Hint H., Ingelman B., *Proc. 11th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Sydney, 1966*, in *Bibl. Haemat.*, n. 29, part 3, 1968, Karger, New York, p. 874.
Jeanes A., *Dextran*, in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, IV, 1966, Wiley, New York, p. 805.
Kabat E. A., *J. Immun.*, 1966, 97, 1.
Larm O., Lindberg B., Svensson S., *Carbohydr. Res.*, 1971, 20, 39.
Osol A., Pratt R., Gennaro A. R., *The United States Dispensatory*, 1967, Lippincott, Philadelphia, Toronto, p. 403.

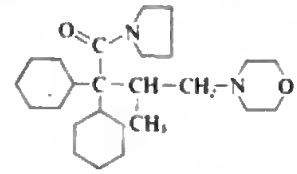
GIUSEPPE VICARI

DESTRINE: v. AMIDO (I, 1434).

DESTROMETORFANO: v. BECHICI (II, 2170).

DESTROMORAMIDE

La destromoramide (N. R.: Palfium) è l'isomero destrogiro della 3-metil-2,2-difenil-4-morfolinobutirrilpirrolidina; p. m.: 392,52; p. f.: 180-184 °C; $[\alpha]_D^{20} + 25,5°$ in benzene; configurazione assoluta S. Nel 1956 Janssen ha descritto le proprietà morfinosimili del prodotto, che si può considerare un analogo dell'isometadone. Negli animali da laboratorio la d. si è rivelata 50 volte più attiva della morfina; il suo effetto insorge rapidamente ma è di breve durata. È altrettanto efficace se somministrata per via orale che per via parenterale. I suoi effetti collaterali (depressione respiratoria, nausea, vomito, dipendenza fisica e psichica) sono analoghi a quelli indotti dagli altri narcotico-analgesici. Gli usi clinici della d. riguardano sia il trattamento di vari stati dolorosi cronici (stato terminale dei pazienti cancerosi) sia per l'induzione anestetica, per via parenterale, soprattutto nelle procedure di neuroleptoanalgesia (v. ANESTESIA CHIRURGICA, I, 2158; NEUROLEPTOANALGESIA).



destromoramide

Le dosi di d. variano da 5 a 15 mg. Antagonisti del tipo della nalorfina sono efficaci in casi di superdosaggio. Il vomito può essere evitato con piccole dosi di aloperidolo o droperidolo (v. BUTIRROFENONI).

Bibliografia

Janssen P. A. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 3862.

PAUL A. J. JANSSEN

DETERGENTI

F. *détergents.* - I. *detergents.* - T. *Reinigungsmittel.* - S. *detergentes.*

Definizione e generalità

Sono chiamate detergenti tutte quelle sostanze che aumentano l'azione purificante dell'acqua. La loro azione si esplica modificando la tensione superficiale che esiste tra sostanze grasse e acqua, e poiché le pellicole di sostanze grasse generalmente sono responsabili dell'aderenza delle particelle di sporco ai materiali, il risultato finale è che l'acqua circonda le particelle di sporco e ne facilita l'asportazione sotto forma di dispersione colloidale e di emulsione. Il meccanismo d'azione dei d. è quindi puramente fisico, differenziandosi così dai prodotti che agiscono attraverso un processo chimico che può essere ossidativo (ipocloriti o cloriti), riduttivo (idrosolfito di sodio) oppure idrolizzante (preparati enzimatici, di recente introdotti in commercio).

Le sostanze detergenti più anticamente conosciute e praticamente impiegate fino al 1954 sono i saponi, ma in questi ultimi anni il termine d. è diventato specifico per indicare tutte le sostanze sintetiche che hanno proprietà purificanti e umettanti. D. sintetici sono quindi quelle sostanze idrosolubili e di basso costo, sintetizzate dall'industria chimica e largamente entrate in uso in sostituzione dei saponi. Le singole molecole di questi d. sono costituite da un gruppo idrofobo, rappresentato da una lunga catena carboniosa che nel fenomeno dell'adsorbimento si orienta costantemente verso l'interno (cioè verso la sostanza insolubile), e da un gruppo idrofilo a costante orientamento verso l'esterno, cioè verso l'acqua stessa. Di conseguenza, qualunque particella di materiale insolubile, dopo aver adsorbito sulla propria superficie un gran numero di molecole di d. ad orientamento costante,

Digitized by Google

viene come ad essere ricoperta da una sorta di pellicola idrofila che le permette di essere bagnata, dispersa ed emulsionata. Tali azioni possono essere esplicate in misura diversa dai singoli composti: quelli che ne sono dotati in maggior misura esplicano un'azione detergente più spiccata. In base alla loro ionizzazione in soluzione acquosa, questi prodotti sintetici sono schematicamente suddivisi in: anionici, quali i sali degli acidi alcansolfonici a lunga catena come (1); cationici, quali i sali di ammonio quaternari con un alchile a lunga catena come (2); non ionici (v. EMULSIONANTI NON IONICI), quali i monoesteri della glicerina con gli acidi grassi a lunga catena come (3):

$$CH_3(CH_2)_{12}\cdot SO_3Na \qquad (1)$$

$$CH_3Cl(CH_2)_{12}\overset{+}{N}(CH_3)_2Cl^- \qquad (2)$$

$$\begin{array}{l} CH_2OOC(CH_2)_{11}CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} \qquad (3)$$

I cationici sono in realtà dotati, più che di azione detergente, di azione batteriostatica o battericida e vengono in pratica utilizzati per questo scopo; i non ionici, dei quali solo alcuni posseggono una modesta azione detergente, sono utilizzati in particolari lavorazioni industriali e di recente anche in microbiologia (Tweens). Sono quindi gli anionici quelli che hanno maggior importanza come detersivi sostitutivi del sapone, e fra questi gli alchilsolfati e gli alchilarilsolfonati. Nei prodotti commerciali i d. sintetici puri entrano solo nella proporzione del 30-35%, mentre il resto è rappresentato da additivi, in generale sali di sodio, capaci di facilitare l'azione di dispersione dello sporco nell'acqua e di prevenire la rideposizione durante l'operazione di risciacquo. A questo proposito dobbiamo notare alcune caratteristiche del processo di risciacquatura: effettivamente i d. allontanano lo sporco dalle superfici e lo tengono sospeso nel mezzo liquido (generalmente acqua); ma un eccesso di quest'ultimo può far sì che le particelle di sporco si ridepositino. Molti piccoli risciacqui sono perciò più efficienti nel prevenire questo fenomeno, che un minor numero di risciacqui abbondanti.

Detergenti anionici

Dal punto di vista chimico, tra i d. anionici rientrano i saponi (v.), cioè sali di sodio (saponi duri) o di potassio (saponi molli) degli acidi grassi naturali a 12-18 atomi di carbonio, rappresentati dalla formula generale $CH_3\cdot(CH_2)_nCOOM$.

L'inconveniente più grave dei saponi è il fenomeno della precipitazione dei saponi di calcio e di magnesio, quasi insolubili, che si verifica al contatto con i sali di questi metalli contenuti nelle acque naturali; il fenomeno diviene macroscopico soprattutto quando si tratta di acque dure, per cui, oltre ad aversi un maggior consumo di sapone, viene a mancare il potere schiumogeno e da parte delle fibre avviene l'adsorbimento dei saponi di metalli alcalino-terrosi, che possono poi provocare disturbi in alcuni processi industriali, come quelli di tintura.

Si è così sviluppata, in questi ultimi anni, la ricerca di nuovi d. non soggetti agli inconvenieni dei saponi. I primi d. sintetici sono stati i sali di sodio dei monoesteri solforici di alcoli a lunga catena: il cielanon o dodecilsolfato di sodio, $CH_3(CH_2)_{11}O\cdot SO_3Na$, è il più noto della serie. Prodotti di partenza di questi d. sono i grassi naturali, idrogenati cataliticamente su cromito di rame: si ottengono così gli alcoli a catena lunga, che vengono esterificati con ac. solforico monoidrato o ac. clorosolfonico a temperatura ambiente. Gli inconvenienti di questi d. sono il costo alquanto elevato e la loro facile idrolizzabilità. Per ovviarvi, la produzione dei d. sintetici si è orientata, subito dopo la II guerra mondiale, verso acidi alcansolfonici a 12-16 atomi di carbonio partendo da frazioni di alcani a catena prevalentemente lineare ottenute con il processo Fischer-Tropsch: si tratta dell'idrogenazione del « gas d'acqua », cioè una miscela di ossido di carbonio e idrogeno ottenuta trattando il coke a 1000 °C con il vapore:

$$C + H_2O \longrightarrow CO + H_2$$

Al « gas d'acqua » viene aggiunto idrogeno in modo da portare il suo rapporto molecolare con l'ossido di carbonio a 2:1; la miscela viene trattata con un catalizzatore all'ossido di ferro per eliminare il solfo e infine fatta passare su un catalizzatore di cobalto o di nichel a 200 °C. Si ottiene così una miscela di idrocarburi secondo le reazioni

$$nCO + 2\,nH_2 \rightarrow C_nH_{2n} + nH_2O$$

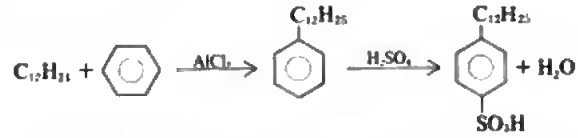
$$nCO + (2n+1)H_2 \rightarrow C_nH_{2n+2} + nH_2O$$

che viene successivamente frazionata per distillazione. Le frazioni a 12-16 atomi di carbonio così ottenute sono sottoposte a solfoclorurazione con anidride solforosa e cloro oppure a solfossidazione con anidride solforosa e ossigeno, sempre in presenza di raggi U. V. o di iniziatori radicalici, ottenendo acidi solfonici:

$$RH + Cl_2 + SO_2 \longrightarrow R\cdot SO_2Cl \xrightarrow{H_2O} R\cdot SO_3H$$
$$RH + SO_2 + 1/2\,O_2 \longrightarrow R\cdot SO_3H$$

Recentemente si sono usate, quali prodotti di partenza, frazioni di n-alcani provenienti dal petrolio. Tuttavia è stata la miscela di sali sodici degli acidi dodecilbenzensolfonici isomeri denominati A.B.S. (*alkylbenzene sulfonates*) che si è maggiormente imposta nel commercio. Gli A.B.S. si sintetizzano dal propilene che, tramite catalizzatori acidi, dà luogo a dodeceni isomeri a catena ramificata; questi ultimi per condensazione con benzene secondo Friedel-Crafts e successiva solfonazione con oleum a 30 °C danno luogo alla miscela di A.B.S.

$$4\,CH_2{=}CH{-}CH_3 \longrightarrow C_{12}H_{24}$$



Poiché la catena laterale ramificata del dodecene ha un grande impedimento sterico sulla posizione *orto*, la solfonazione avviene quasi esclusivamente sulla posizone *para*. Tutti gli isomeri che si ottengono hanno proprietà tensioattive: prevale il potere detergente negli isomeri in cui la catena laterale è unita al benzene con il carbonio terminale, mentre negli altri isomeri prevale il potere imbibente.

Simili agli A.B.S. sono i L.A.S. (*linear alkylbenzene sulfonates*) che si ottengono partendo da frazioni lineari di alcani a 12-14 atomi di carbonio ottenuti dal petrolio. Il vantaggio di quest'ultimo tipo di detersivi consiste nella loro biodegradabilità, cioè nell'attitudine dei batteri

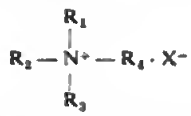
Digitized by Google

a degradarne la molecola. È dimostrato infatti che la biodegradabilità di un detersivo dipende dalla sua struttura molecolare e particolarmente dalla struttura della catena alchilica: da ricerche fatte si è visto come la resistenza alla biodegradabilità è direttamente legata al numero di atomi di carbonio che separano il C terminale dal punto di attacco della catena alchilica sul nucleo benzenico.

Oggi si tende a dare la preferenza, per l'uso domestico e industriale, ai L.A.S., e in molti paesi i prodotti non biodegradabili sono stati proscritti a causa dell'inquinamento delle acque che essi provocano.

Detergenti cationici

Assai meno importanti dal punto di vista del potere detergente sono i tensioattivi cationici, che tuttavia trovano un loro impiego per la proprietà schiumogena e imbibente nell'industria tessile, oppure come inibitori di corrosione o agenti antisettici e battericidi. Questi derivati appartengono al gruppo dei composti ammonici quaternari (v. QUATERNARIE BASI) e rispondono alla formula generale



dove X è un anione (Cl^-, Br^-, HO_4S^-, etc.), R_1 è una catena alchilica contenente più di 10 atomi di carbonio e R_2, R_3, R_4 sono gruppi metilici e/o etilici. Tra i d. cationici più noti sono le sapamine, cioè sali ammonici quaternari derivati dall'ammide dell'ac. oleico o stearico con una N,N-dialchiletilendiammina, del tipo

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CONHCH_2CH_2\overset{+}{N}(C_2H_5)_2CH_3 \cdot {}^-SO_4CH_3$$

Bibliografia

Foster D. J., Fields R. R., *Soap Chem. Specialties*, 1964, **40**, 49.
Sisley J. P., Wood P. J., *Encyclopedia of Surface Active Agents*, 1964, 2 ed., Chemical Publ., New York.
Speel H. C., Schwarz W. K., *Textile Chemicals and Auxiliaries with Special Reference to Surfactants and Finishes*, 1957, 2 ed., Reinhold, New York.

MASSIMO CARISSIMI

DETERIORAMENTO MENTALE

F. *détérioration mentale*. - I. *mental deterioration*. - T. *Verstandverderbung*. - S. *deterioracion mental*.

Il termine « deterioramento mentale » esprime il decadimento cui va incontro l'efficienza intellettiva in relazione al processo d'invecchiamento o per effetto di una condizione patologica. Si parla pertanto di un deterioramento « fisiologico » riferendosi al decadimento statisticamente tipico per i vari livelli dell'età senile, e di un decadimento « patologico » in riferimento al decadimento che interviene prima dell'età senile ovvero nell'età senile in entità superiore a quella caratteristica per il deterioramento fisiologico. La determinazione del grado di deterioramento fisiologico è fondamentale per la definizione delle modificazioni che intervengono nell'attività intellettiva parallelamente all'età; quella del grado di deterioramento patologico è essenziale per stabilire, di fronte a un paziente che presenti un rendimento intellettivo insufficiente, se si tratti di un frenastenico (cioè di un individuo che non ha mai raggiunto un livello intellettivo statisticamente normale) o di un demente (cioè di un individuo che ha perduto una parte significativa del proprio patrimonio intellettuale). Il calcolo del grado di d. m. viene effettuato utilizzando particolarmente strumenti psicometrici o test; per effettuare tale calcolo è necessario: *a*) misurare il grado attuale di efficienza intellettiva; *b*) valutare il livello massimo da essa raggiunto nel corso della vita; *c*) esprimere in termini significativi, quantitativi, la differenza fra i due valori ricavati. Essendosi empiricamente osservato che, sia per effetto dell'invecchiamento sia a causa di un processo patologico, le attività mentali esprimentisi nelle diverse prove di una batteria di test di efficienza intellettiva mostrano un declinare non parallelo, e in particolare i reattivi di vocabolario, di cultura generale, etc. conservano valori più elevati rispetto a quelli dei reattivi di memoria di cifre, di ragionamento aritmetico, etc., si è ritenuto che i primi siano espressione del livello massimo di cui sopra, i secondi della situazione attuale: attraverso un rapporto tra gli uni e gli altri (formulato secondo modalità differenti dai diversi AA.) può essere quindi precisato matematicamente il grado di deterioramento o di « deficit psicologico » (espressione proposta da Hunt e Cofer, per i quali il termine « deterioramento » richiama necessariamente la concezione kraepeliniana). È stato raggiunto un accordo di massima circa la prova o le prove i cui risultati devono essere posti al numeratore della frazione dalla quale sarà calcolato il grado di deterioramento (si tratta di *test di vocabolario*, da soli o uniti ad altri), mentre invece ancora si discute circa la scelta delle prove i cui risultati sono da porre al denominatore: di qui l'incertezza o la non completa sicurezza che regna tuttora nella valutazione del d. m.

Il *quoziente di d. m.* è stato oggetto di studio da parte di numerosi AA. Un metodo per il calcolo di tale quoziente fu proposto per la prima volta nel 1930 da Babcock, che ne prospettò poi alcune modifiche nel 1933 e nella scala di Babcock-Levy nel 1941. Altri metodi sono descritti nelle scale di Terman, di Hunt-Minnesota, di Shipley-Harlford, di Lidz, Gay e Tietze, di Brody, di Simmins, di Raven, in ciascuna delle quali l'indice di d. m. è tratto dal rapporto o dalla differenza fra un test di vocabolario e un altro test o una serie di reattivi di vario tipo. Wechsler (1944) ha per primo proposto e realizzato il calcolo basato sul rapporto fra i risultati conseguiti in due gruppi di reattivi e Pichot un metodo basato sulla standardizzazione, per ciascuna età, del punteggio dell'efficienza generale espresso in « deviazione standard » rispetto al punteggio del vocabolario (tale misura statistica indicherebbe la probabilità che ogni deviazione possa avere un significato patologico).

Nyssen (1950), riassumendo e analizzando criticamente i metodi per il calcolo del d. m., ne sottolineava le maggiori difficoltà, limitazioni e pericoli: 1) il termine *d. m.* risulta essere ambiguo e spesso non appropriato, perché dai reattivi si ricava un deficit di prestazione, indipendentemente dalla sua origine intellettiva o affettiva, dalla sua natura organica o funzionale e di conseguenza dalla sua reversibilità o irreversibilità; è più conveniente usare l'espressione « deficit operazionale » o « diminuzione di efficienza intellettiva » o « deficit psicologico »; 2) la resistenza del vocabolario nel corso di un deterioramento fisiologico o patologico è soltanto relativa; i test di vocabolario esplorano l'estensione della conoscenza delle parole e non il livello qualitativo di tale conoscenza: per tale motivo c'è il pericolo che la capacità intellettiva previamente esistente sia considerata al di sotto del suo valore reale; 3) il vocabolario non è uniformemente resistente nelle diverse condizioni psicopatologiche: gravemente compromesso, come è ovvio, nei casi di profonda demenza o di afasia, si mostrerebbe deficitario anche in quelli di demenza epilettica (Capps-Gottschalk), di paralisi generale (Roe e Shakow), di demenza arteriopatica (Shakow, Dockart e Goldman), di demenza precoce semplice (Rapaport), di psicosi depressiva (Rapaport): in questi casi il calcolo dell'intelligenza probabil-

Digitized by Google

mente preesistente porterebbe a conclusioni erronee; 4) il vocabolario è scarsamente esteso negli analfabeti, nei poco intelligenti e nei poco dotati culturalmente: in tali soggetti molto spesso può aversi una discordanza, in favore dei secondi, fra i risultati ottenuti nei test di vocabolario e quelli conseguiti negli altri reattivi; il contrario accade in qualche intellettuale, in qualche paranoide e negli psicoastenici con tendenza all'intellettualizzazione verbale. Nel primo gruppo di soggetti un eventuale deficit dell'intelligenza può passare talvolta inosservato, nel secondo può essere esagerato; 5) il fatto che un « deterioramento fisiologico » del vocabolario non esisterebbe (Raven) nei soggetti più intelligenti e che sarebbe appena apprezzabile in quelli di intelligenza media e relativamente pronunciato negli individui meno dotati, mentre quello dei reattivi a materiale non verbale si farebbe sempre più evidente con il progredire dell'età, rende ragione dei sicuri errori in cui si incorre se non si tiene conto, per il calcolo del deficit intellettivo, del fattore età. Nyssen riconosce peraltro che le scale di Hunt-Minnesota, di Raven, di Wechsler e di Pichot sono state accuratamente standardizzate rispetto all'età cronologica; 6) gli *items* (prove di un determinato reattivo) intellettivi appartenenti a serie omogenee o eterogenee hanno ciascuno un grado di difficoltà, di cui ci è ignoto l'esatto valore quantitativo; sebbene essi siano di solito posti in ordine di progressiva difficoltà, gli intervalli che li separano appaiono necessariamente ineguali: il valore metrico dei risultati è, di conseguenza, lungi dall'essere assoluto. Le operazioni di sottrazione e divisione, eseguite per stabilire l'*indice di deterioramento*, producono risultati molto approssimativi e difficilmente comparabili l'uno all'altro. Il metodo proposto da Pichot sembrerebbe ovviare, entro certi limiti, a tale imprecisione; 7) il fattore tempo gioca, nei reattivi di intelligenza, una parte di rilievo; è sfavorevole ai soggetti più anziani, in certe situazioni affettive e in talune malattie mentali (parkinsonismo encefalitico, demenza epilettica, demenza precoce) e intossicazioni. Nyssen sottolinea quindi la necessità di neutralizzare l'influenza di tale fattore sul calcolo del deficit intellettivo con l'utilizzare sia prove a tempo fisso che prove senza limite di tempo; 8) se un punteggio elevato ci permette sempre di riconoscere delle capacità intellettive o di escludere una perdita sensibile di esse, un'affermazione inversa non può essere fatta per i punteggi estremamente bassi: questi ultimi infatti si possono mettere in relazione, oltre che con un reale deterioramento intellettivo, anche con una mancanza di interesse o di motivazione, disturbo di attenzione, mancanza di « confidenza in sé », apatia, ansietà.

Ci è sembrato opportuno riassumere gli 8 punti di Nyssen perchè essi danno un'immagine pressoché completa dello stato attuale del problema. Pure riteniamo di dover fare, relativamente a ciascuno di essi, alcune osservazioni e precisazioni: 1) il mutamento proposto da Nyssen (e da altri prima di lui) può essere accettato in linea generale, anche se ci pare implicito che ogni valore ricavato da un reattivo di efficienza si riferisca proprio all'aspetto esteriore in cui una determinata capacità o deficienza mentale si esprime: nel caso particolare, non si pretende di misurare il d. m. in sé stesso, ma l'effetto che tale deterioramento provoca in talune prestazioni osservabili in modo relativamente facile. Questo ci pare si debba ammettere se ci si vuole attenere all'esigenza di concretezza, essenziale per la clinica psichiatrica. È anche chiaro, e ci riferiamo a quanto affermato ancora da Nyssen, che in tutti i reattivi di efficienza è necessario che il soggetto collabori e che inoltre la prova sia eseguita al di fuori di temporanee alterazioni della personalità che condurrebbero fatalmente a una deformazione dei risultati. Non è nostra intenzione sminuire l'importanza dello stato affettivo in tutte le prestazioni di certi ammalati mentali e quindi trascurare le precauzioni e la prudenza richieste all'esaminatore sia nell'impostazione della prova che nell'interpretazione dei risultati: vogliamo solo ricordare che precauzioni analoghe (sia pure in tono ridotto) devono essere mantenute anche per i soggetti normali. Per concludere, riteniamo utile sostituire un'espressione che può apparire a taluni inesatta e soprattutto di significato dubbio, ma ci sembra fuori luogo impostare discussioni di carattere generale su argomenti relativamente circoscritti; 2) Nyssen sottolinea quella che si può considerare una limitazione propria ad ogni metodo quantitativo nello studio della mente umana; è evidente infatti che ciascuna classificazione numerica rappresenta una schematizzazione forzata di una variabile continua. Abbiamo accennato antecedentemente a tali limitazioni, che non infirmano il metodo di valutazione quantitativa ma, se mai, ne precisano il significato; nel caso in esame non ci pare del resto che, almeno con l'impiego dei test maggiormente attendibili, il pericolo cui accenna Nyssen sia di notevole entità; 3) la compromissione del vocabolario in diverse condizioni psicopatologiche è da tempo nota (su di essa si basa, fra l'altro, un criterio, proposto da Shakow, di diagnosi differenziale fra demenza arteriosclerotica e demenza senile) e il considerare il solo vocabolario misura dell'intelligenza preesistente può portare effettivamente a conclusioni errate; il mezzo migliore per evitare tali pericoli ci sembra quello proposto e attuato da Wechsler affiancando a un test di vocabolario altre prove tra cui alcune a materiale non verbale; 4) le osservazioni fatte da Nyssen, soprattutto a proposito dell'influenza che il grado di cultura può esercitare sull'espressione quantitativa del deficit intellettivo, non fanno che ribadire la necessità che ciascun soggetto sia valutato in rapporto a individui la cui situazione ambientale sia il più possibile simile alla sua. È sempre opportuno, quindi, anche quando si utilizzano dei reattivi (ad es. il Wechsler-Bellevue) che fruiscono di una taratura accurata per ogni livello cronologico di un'intera popolazione, considerare (specialmente per quelle misurazioni che, come il quoziente di d. m., si riferiscono a dati non tanto comparativi quanto intraindividuali) tutte le caratteristiche ambientali dei soggetti e attuare una standardizzazione nell'ambito di un gruppo il più possibile omogeneo; 5) è evidente, per quanto si è appena detto, la necessità di tener conto, nel calcolo del « deficit intellettivo », del fattore età: tale indicazione è peraltro già stata attuata nelle scale di maggior diffusione e di più recente pubblicazione; 6) si sottolinea ancora una volta il valore non assoluto delle scale quantitative e degli indici da esse desunti: ciò è, per quanto si è già ricordato, nella natura delle cose. I metodi in esame, anche se ulteriormente perfezionati, non potranno mai darci, (e su questo è pienamente accettabile il punto di vista di Rapaport), una misurazione matematica valida in senso assoluto di variabili tuttora non perfettamente definite su di un piano concettuale; 7) l'importanza del fattore tempo nella determinazione dei risultati di un reattivo d'intelligenza è oggi generalmente riconosciuta; la necessità pratica che da tale riconoscimento risulta (l'impiego di prove a tempo fisso accanto a prove a tempo illimitato) è già stata infatti accettata da alcuni studiosi (ad es. Wechsler); 8) per quanto riguarda l'influenza che fattori extraintellettivi possono esercitare sul risultato delle prove, è d'uopo ricordare quanto già detto a proposito del punto 1). A prescindere da ogni considerazione teorica, la prova deve quindi essere svolta nel momento e secondo le modalità più adatte ad evidenziare soprattutto l'aspetto cognitivo della personalità del soggetto.

In conclusione, si può riconoscere che la maggior parte delle osservazioni di Nyssen sono esatte, anche se non si comprende appieno quale sia la loro giustificazione nel momento attuale. Infatti, esse in parte si riferiscono a necessità già ampiamente riconosciute dagli AA. dei

Digitized by Google

reattivi più recenti, in parte insistono sul valore relativo di questi metodi, valore già da tempo riconosciuto dai più come tale e, anzi ci pare, implicito nella loro stessa definizione.

V. anche: REATTIVI MENTALI.

Bibliografia

Anastasi A., *I tests psicologici*, 1974, 2 ed., Franco Angeli, Milano.
Cesa-Bianchi M., *Metodi statistici in psicologia*, 1961, 2 ed., Ed. Universitaria, Firenze.
Falorni M. L., *Lo studio psicologico dell'intelligenza e della motricità*, 1952, Ed. Universitaria, Firenze.
Nyssen R., *Atti Congr. Int. Psichiat.*, 1950, **11**, 79.
Pichot P., *Les tests mentaux en psychiatrie*, 1949, P.U.F. Paris.
Pieron H., *Traité de psychologie appliquée*, I, 1960, P.U.F., Paris.
Rabin A. L., *Psychol. Bull.*, 1945, 7, 410-422.
Rabin A. L., Guertin W. H., *Psychol. Bull.*, 1949, 3, 211.
Rapaport D., Gill M., Schaefer R., *Diagnostic Psychological Testing*, 1947, Year Book, Chicago.
Reda G. C., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1951, **1-2**, 77.
Reuchlin M., *Les méthodes quantitatives en psychologie*, 1962, P.U.F., Paris.
Schafer R., *Clinical Application of Psychological Tests*, 1948, International Univ. Press, New York.
Termann L. M., Merril M. A., *Measuring Intelligence*, 1957, Houghton Mifflin, Boston.
Terrana V., *Ann. Neurol.*, 1953, 4, 427.
Wechsler D., *The Measurement of Adult Intelligence*, 1944, 3 ed., William & Wilkins, Baltimore.

MARCELLO CESA-BIANCHI

DETERMINAZIONE: V. EMBRIOLOGIA.

DETOSSICAZIONE, MECCANISMI DI

F. *mécanismes de détoxication*. - I. *detoxication mechanisms*. - T. *Entgiftungmechanismen*. - S. *mecanismos de destoxicación*.

Con il termine di detossicazione [d.], nel suo significato più ampio, s'intende indicare il complesso di tutti quei meccanismi con i quali l'organismo modifica e allontana sostanze derivate dal metabolismo di prodotti endogeni (metaboliti degli zuccheri, dei lipidi, delle proteine, la bilirubina, etc.) o esogeni, sia introdotti con gli alimenti, sia farmaci o derivati batterici. In questo senso la d. coinvolge discipline mediche diverse come la biochimica, la tossicologia e la farmacologia, oltre allo studio di ogni singolo organo, essendo ormai dimostrato che i siti di biotrasformazione e di escrezione si possono riscontrare a diversi livelli. Infatti, pur restando l'urina il più importante veicolo di escrezione, molti composti possono essere eliminati con le feci, per molti altri l'escrezione urinaria o fecale può essere preceduta da quella biliare, e altre vie possono, in certi casi, avere notevole importanza, come quella polmonare per i composti volatili (benzene, etere, etc.) e per metaboliti volatili (come il CO_2 e l'acetone). Non è da trascurare infine l'eliminazione attraverso la pelle con la comparsa di alcune sostanze e dei loro metaboliti nel sudore, nei capelli e nelle unghie, come è nota anche l'escrezione attraverso la saliva e il latte.

In senso più restrittivo, l'uso del termine d. viene spesso limitato a designare i meccanismi mediante i quali l'organismo si libera di molecole estranee, cioè di sostanze non ordinariamente da esso ingerite o utilizzate.

I fattori che possono determinare le vie e i modi chimici di eliminazione delle sostanze sono, innanzitutto, speciespecifici, il che testimonia l'importanza della farmacogenetica in questi studi; ma vanno tenuti in considerazione anche fattori di età (ricordiamo l'iperbilirubinemia del neonato) e di sesso; inoltre, una certa importanza va attribuita ai fattori ambientali, come la temperatura, gli stati di stress, la presenza di altri agenti chimici, eventuali ritmi circadiani, etc., e a fattori patologici, come nefro- o epatopatie, acidosi o alcalosi.

In questo articolo focalizzeremo l'attenzione sui recenti sviluppi degli studi di d. delle sostanze d'interesse farmacologico rinviando ad altre voci per i vari aspetti del problema della d. nel suo significato più esteso (V. EMUNTORI; ESCREZIONE; GLICIDI; LIPIDI; PROTEINE; BENE E BACINETTO, etc.).

La maggior parte delle sostanze che penetrano nell'organismo viene metabolizzata e trasformata, in parte o completamente, in altre sostanze. Queste trasformazioni vengono per lo più catalizzate da enzimi epatici, anche se alcune possono aver luogo in altri tessuti come quello intestinale, renale e polmonare. Alcune sostanze sono poi escrete direttamente senza alcuna biotrasformazione; per altre ancora la trasformazione all'interno dell'organismo non richiede alcun intervento enzimatico. Un tipo di trasformazione da tener presente è quella provocata dalla flora batterica intestinale.

Alla luce delle più recenti acquisizioni, le reazioni di metabolizzazione dei farmaci possono essere classificate come *ossidazioni*, *riduzioni*, *idrolisi* e *sintesi*. Seguendo lo schema proposto da Williams, si può considerare che il metabolismo dei farmaci si verifichi in due fasi. Le reazioni di ossidazione, di riduzione e d'idrolisi si verificano nella prima e possono portare sia all'inattivazione del farmaco sia alla sua attivazione, alla sua trasformazione cioè in un'altra sostanza attiva. La seconda fase del metabolismo consiste in reazioni sintetiche, la maggior parte delle quali porta all'inattivazione e all'escrezione delle sostanze. La prima fase porta, di solito, all'introduzione nella molecola di gruppi -OH, -COOH, e $-NH_2$, che permetteranno poi alla sostanza di andare incontro alle reazioni di sintesi della seconda fase. Sostanze che già contengono simili funzioni chimiche, come ad es. i fenoli, possono direttamente entrare nei processi sintetici; altre, come l'etanolo, possono avere un metabolismo limitato alla prima fase. Entrambe le fasi portano all'aumento di polarità e i prodotti finali sono acidi o basi forti che vengono prontamente escreti. Senza voler attribuire a questi processi alcuna finalità, è bene notare che molti farmaci sono lipidosolubili e perciò facilmente riassorbibili dai tubuli renali. La loro trasformazione in composti più polari ne facilita l'escrezione diminuendone anche il legame con le proteine plasmatiche e tessutali, l'affinità al tessuto adiposo, e quindi il deposito in questo, e la permeabilità attraverso le membrane.

In molti casi il termine d. rischia di definire con poca precisione il quadro reale del metabolismo dei farmaci, dal momento che ad esso è legato il contesto di una diminuzione di tossicità o, comunque, di attività delle sostanze. Alcune sostanze, come la clorpromazina, l'imipramina e l'efedrina, sebbene chimicamente alterate (cioè metabolizzate) nell'organismo, non perdono la loro attività farmacologica. L'organismo può dapprima trasformare una sostanza poco o per nulla attiva in composti più attivi, per poi eliminare questi ultimi. È il caso della codeina, che viene parzialmente trasformata in morfina, la quale è poi inattivata con la sintesi del suo glicuronide. Altri farmaci che vengono attivati sono l'acetanilide, trasformata a *p*-acetaminofenolo, il Prontosil rosso® a sulfanilamide, il mefobarbital a fenobarbital, l'ac. acetilsalicilico ad ac. salicilico.

Va ricordato inoltre che la tossicità di un composto può anche essere aumentata dalla sua metabolizzazione; ad es., l'insetticida parathion subisce, nell'organismo, la trasformazione a paraoxon, molto più tossico.

Digitized by Google

Le reazioni della prima fase sono state estesamente studiate e avvengono, principalmente, nel sistema reticolo-endoplasmico delle cellule epatiche. I sistemi enzimatici ossidativi contengono almeno due catalizzatori: le flavoproteine ossidanti, NADPH-dipendenti, e il citocromo P 450.

I tipi di *ossidazione* coinvolgenti questi sistemi sono parecchi e si possono classificare come segue: ossidazione degli anelli aromatici, ossidazioni delle catene alchiliche, dealchilazioni ossidative, N-ossidazioni, solfonazioni, sostituzioni di atomi di S con ossigeno, ed epossidazioni.

Numerose sono le *riduzioni* effettuate dall'organismo; le più comuni possono essere classificate come segue: riduzioni dei nitrocomposti ad amine, riduzioni di azocomposti ad amine, riduzioni di chetoni ad alcoli secondari.

Per quanto riguarda le *idrolisi*, quelle che più comunemente si verificano sono quelle degli esteri e delle amidi. Un gran numero di farmaci sono esteri, e gli enzimi implicati in queste reazioni sono ampiamente distribuiti non solo nei microsomi epatici, ma anche nel plasma e in altri tessuti. I composti contenenti gruppi ossidrilici, aminici e carbossilici, i metaboliti della prima fase, vanno incontro a reazioni sintetiche dette *coniugaziani* che, comunemente, portano alla d., cioè alla riduzione o alla abolizione della loro tossicità. L'agente coniugante deriva principalmente dai carboidrati o dalle proteine organiche. Ad es. il *p*-acetaminofenolo, metabolita attivo della fenacetina, viene coniugato all'ac. glicuronico derivato dal metabolismo del glicoso per formare il *p*-acetaminofenilglicuronide. Sono noti almeno dieci tipi di coniugazione e, tranne due, tutti si verificano nell'uomo. La reazione più diffusa è la glicuronazione (v. GLICURONICO ACIDO) a cui vanno incontro gli alcoli, i fenoli, gli acidi carbossilici, le amine, le amidi, certe sulfonamidi, gli acidi tiolici e ditiolici (-CSSH).

La coniugazione con glicosidi avviene soprattutto negli insetti con composti contenenti gruppi OH. La sintesi dell'ac. ippurico (v. IPPURICO ACIDO) avviene per reazione con glicina di acidi aromatici: l'esempio più noto è quello dell'ac. benzoico.

La sintesi dell'ac. orniturico avviene per gli acidi aromatici in certi uccelli che coniugano questi composti con la glicina come i mammiferi.

Gli acidi mercapturici sono derivati della N-acetilcisteina. È nota la loro coniugazione con una vasta serie di composti, come gli idrocarburi aromatici, le arilamine, gli aril- e alchilnitrocomposti, certi fenoli, esteri, acidi carbossilici insaturi, etc.

Anche la reazione con glutammina (v.) è peculiare di certe specie e si verifica solo per alcuni composti; ad es. il principale metabolita dell'ac. fenilacetico nell'uomo è la fenacetilglutammina.

La reazione di sintesi di esteri solforici consiste nella coniugazione di un composto idrossilato con un solfato per arrivare alla formazione di un estere dell'ac. solforico.

La d. dei cianuri è una reazione enzimatica che porta alla formazione di tiocianati mediante trasferimento di un atomo di solfo, dato da un tiosolfato, per mezzo dell'enzima tiosolfatosolfotransferasi. La trasformazione dei cianuri a tiocianati comporta una riduzione di tossicità di 200 volte.

Alcuni composti possono venire metilati; devono, però, possedere gruppi -OH, -SH o $-NH_2$ o amine sostituite. La metilazione (v.) di gruppi aminici liberi o sostituiti è stata osservata per lo più per amine endogene contenenti gruppi alifatici. Alcuni esempi sono la conversione delle amine primarie noradrenalina e adrenalina ad amine secondarie, del dietilaminoetanolo a colina, etc. Gli idrossicomposti di solito metilati *in vivo* sono i fenoli, ad es. l'acetilserotonina a melatonina. La reazione è più caratteristica per i polifenoli purchè i gruppi idrossilici siano vicini; si tratta perciò di una reazione tipica dei catecoli come la metilazione della noradrenalina a normetanefrina, dell'ac. diidrossifenilacetico ad ac. omovanillico.

L'acetilazione (v.) è una reazione caratteristica dei gruppi aminici anche se sono note acetilazioni di altri gruppi come quelle della colina ad acetilcolina e del coenzima A ad acetilcoenzima A. La reazione riguarda le amine alifatiche, certi aminoacidi, le amine aromatiche, le solfonamidi, le idrazine e le idrazidi.

Dal momento che il risultato delle reazioni metaboliche esaminate è quello di aumentare la polarità dei composti, ci si può aspettare che composti già polari siano eliminati senza andare incontro a biotrasformazioni; in effetti tali sostanze, data la loro polarità, non possono penetrare le membrane cellulari dove possono essere metabolizzate: esempi sono l'ac. arsanilico, l'ac. metilenedisalicilico e la guanidina. Altre sostanze, come gli anestetici (ad es. etere ed alotano) di elevata volatilità, sono eliminate come tali attraverso la via polmonare.

Bibliografia

Brodie B. B., Gillette J. R. eds., *Handbook of Experimental Pharmacology*, 28/2, 1971, Springer, Berlin.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.
Williams R. T., *Detoxication Mechanisms*, 1959, 2 ed., Chapman & Hall, London.

SILVIO GARATTINI

DEUTERIO

F. *deutèrium*. - I. *deuterium*. - T. *Deuterium*. - S. *deuterio*.

Definizione e proprietà

Il deuterio (o idrogeno pesante) è l'isotopo stabile di massa 2 dell'idrogeno (v.); il suo simbolo chimico è D. Il nucleo dell'atomo di D, quindi, contiene un neutrone in più di quello dell'atomo di idrogeno. In natura il D è molto meno abbondante dell'idrogeno; infatti, ogni 5000 atomi ca. di idrogeno vi è un solo atomo di D. Variazioni del ± 30% da questo rapporto sono osservabili in materiali di diversa provenienza.

L'ossido di D (o acqua pesante) è il derivato del D più abbondante in natura. Il simbolo chimico dell'acqua pesante è D_2O. Le proprietà fisiche dell'acqua pesante differiscono sensibilmente da quelle dell'acqua normale, come si può osservare dalla tab. I.

È inoltre noto che:

a) la viscosità della D_2O è del 30% ca. maggiore di quella della H_2O;

b) la D_2O è un solvente meno efficace della H_2O: ad es., a + 30 °C il KCl è del 7% meno solubile in D_2O;

c) la conducibilità elettrica di numerosi sali è apprezzabilmente più bassa in D_2O che in H_2O: ad es., la conducibilità equivalente a diluizione infinita per gli ioni K^+,

TAB. I

Proprietà	D_2O	H_2O
Peso molecolare	20,032	18,016
Densità a + 4 °C (g/ml)	1,106	1,000
Punto di fusione (°C)	+ 3,8	0,0
Punto di ebollizione (°C)	+ 101,42	+ 100,00
Indice di rifrazione	1,328	1,333
Costante di dissociazione	$1,95 \times 10^{-15}$	$1,0 \times 10^{-14}$

Digitized by Google

Na^+, CH_3COO^- e Cl^- è di ca. il 20% minore in D_2O, mentre quella degli idrogenioni lo è del 30%.

Minori differenze fra D_2O e H_2O sono state evidenziate per quanto riguarda la diffusione, la costante dielettrica, la tensione superficiale e la suscettibilità molare diamagnetica.

Metodi per la purificazione e per l'analisi

A causa della bassissima concentrazione (0,0145 moli %) di D_2O nell'acqua naturale, la preparazione di acqua pesante in elevato grado di purezza presenta notevole difficoltà. Il metodo usato più anticamente per questo scopo è quello elettrolitico, fondato sulla maggiore stabilità dell'acqua pesante all'elettrolisi. Con ripetute elettrolisi eseguite su soluzioni acquose sempre più concentrate di D_2O si riesce ad ottenere acqua pesante allo stato di altissima purezza. L'acqua pesante preparata con tale procedura ha un costo elevatissimo e contiene, talvolta, alcune impurezze (come ac. nitrico, etc.) che, verosimilmente, debbono essere ritenute responsabili di alcuni drammatici effetti biologici dell'acqua pesante descritti dai primi ricercatori in questo campo. Attualmente si preferisce adottare un preliminare arricchimento in acqua pesante basato su un processo di scambio fra ac. solfidrico ed H_2O. A bassa temperatura, infatti, l'acqua pesante tende a concentrarsi nell'H_2O, mentre a temperature più elevate si concentra nell'ac. solfidrico gassoso. Con ripetuti trattamenti a differenti temperature si riesce ad ottenere una soluzione al 15% di D_2O che può essere convenientemente arricchita per distillazione frazionata ed elettrolisi.

I metodi maggiormente usati nella pratica per dosare la quantità di D_2O nelle miscele D_2O-H_2O sono: la spettrometria di massa, la risonanza magnetica nucleare (v.), la gascromatografia (v. CROMATOGRAFIA), la spettrometria nell'infrarosso (v. FOTOMETRIA), la determinazione della densità e dell'indice di rifrazione.

La spettrometria di massa, inoltre, viene anche generalmente usata per il dosaggio di tutti i composti deuterati.

Applicazioni in fisica e in biologia

Il D e l'acqua pesante hanno acquistato grande importanza nella fisica moderna. Ciò è dovuto sia all'impiego dei nuclei di D (detti deutoni) per il bombardamento degli atomi nei ciclotroni e nelle macchine acceleratrici di particelle (v. ACCELERATORI DI PARTICELLE) sia all'uso dell'acqua pesante nella costruzione della pila atomica, quale agente moderatore, cioè rallentatore, dei neutroni prodotti nelle reazioni nucleari dell'uranio.

Per quanto riguarda le applicazioni in biologia, il D e l'acqua pesante sono stati largamente usati come « marcatori » biologici. La prassi consiste nel sintetizzare i composti organici di cui si intende studiare il metabolismo usando il D invece dell'idrogeno. I composti deuterati vengono, quindi, somministrati agli animali da esperimento o incubati con tessuti isolati in opportune condizioni. La determinazione dei prodotti di trasformazione della sostanza in esame, condotta mediante l'analisi dei metaboliti deuterati, consente di chiarire le vie metaboliche di utilizzazione della sostanza studiata.

L'uso del D è stato particolarmente vantaggioso nello studio del metabolismo degli acidi grassi, e quello dell'acqua pesante nello studio del contenuto idrico degli organismi e della velocità di assorbimento e di eliminazione dell'acqua (v.). Con tale procedura è stato dimostrato che, in media, una molecola di acqua trascorre 13 giorni nel corpo umano prima di essere espulsa.

L'uso del D e dell'acqua pesante come « marcatori » biologici è stato vivacemente criticato dopo che è stato accertato che l'acqua pesante è praticamente un veleno per tutti gli organismi viventi. Per quanto la critica non sia sostanziale, poichè solo piccole quantità di D, nè tossiche nè abiotiche, sono di norma usate negli esperimenti predetti, bisogna tenere presenti, nella valutazione dei risultati, talune importanti differenze di comportamento fra idrogeno e D che saranno illustrate in seguito.

Tossicità dell'acqua pesante

La sostituzione del D all'idrogeno rappresenta un'alterazione ambientale che le varie forme di vita possono sopportare in modo diverso. Alcune specie di alghe e di batteri, infatti, possono sopravvivere e moltiplicarsi anche in elevate concentrazioni di D_2O, mentre altre specie non riescono ad adattarsi e si riproducono e crescono più lentamente. La percentuale di D_2O tollerata, generalmente, diminuisce con la complessità dell'organismo studiato. Ad es., i protozoi non sopravvivono a concentrazioni di D_2O maggiori del 70-80%, mentre concentrazioni corporee di D_2O maggiori del 30% risultano letali per i mammiferi. L'assenza di organi endocrini funzionanti riduce ulteriormente la capacità dell'animale di tollerare la D_2O. La rilevante differenza della sensibilità al D di specie diverse è evidentemente dovuta alla diversa capacità di compensare le alterazioni di numerose funzioni fisiologiche dovute al D.

Per quanto riguarda i mammiferi, la sostituzione dell'H_2O con D_2O causa alcune rilevanti alterazioni.

1. *Costituenti del sangue.* – Il livello dell'azoto non proteico e dell'urea nel plasma aumenta a seguito della deuterazione, mentre quello del glicoso e delle proteine diminuisce. Anche la produzione di eritrociti è considerevolmente inibita dalla deuterazione.

2. *Velocità del metabolismo.* – La sostituzione di ca. 1/5 dell'acqua corporea del ratto con D_2O causa un aumento della velocità metabolica di ca. il 20%. Questo stimolo del metabolismo è accompagnato da un aumento della temperatura corporea di ca. 1 °C.

3. *Livelli enzimatici dei tessuti.* – La deuterazione influenza in modo diverso vari enzimi causando per alcuni un incremento dell'attività e per altri una diminuzione, come si osserva nella tab. II.

4. *Funzionalità renale.* – La funzionalità renale è fortemente danneggiata dalla deuterazione. In particolare, la velocità di filtrazione glomerulare e il flusso di plasma renale decrescono significativamente con l'aumento della percentuale di D_2O corporea. Quando tale percentuale sale al 30%, la velocità dei processi predetti diminuisce del 40%.

5. *Riproduzione.* – L'acqua pesante inibisce fortemente la riproduzione nei mammiferi. Inoltre la somministrazione di acqua pesante ai mammiferi causa disturbi del S.N.C., irregolarità cardiache e squilibri ormonali.

Di particolare interesse è, infine, l'effetto della D_2O sulle colture di tessuti di cellule di mammiferi. La crescita delle cellule HeLa(umane) ed L(di topo) risulta inibita (fig. 1) dall'aggiunta di acqua pesante al mezzo di incubazione. Poiché il numero delle cellule vitali presenti nel mezzo di incubazione, contenente il 40-50% di D_2O, al termine dell'incubazione è minore di quello aggiunto inizialmente, è possibile affermare che la D_2O non solo inibisce la crescita delle cellule, ma è anche letale per esse.

Nonostante quanto è stato detto, non è ancora noto attraverso quale squilibrio funzionale la deuterazione risulti letale per i mammiferi. L'anemia, conseguente all'inibizione della produzione dei globuli rossi, è certamente uno dei fattori più importanti, ma non spiega da sola l'effetto letale, poichè non vi è stretta correlazione fra la diminuzione degli eritrociti e la morte. Senza dubbio la morte per deuterazione è da attribuire alla combinazione di numerosi disturbi fisiologici ciascuno dei quali *per sé* non è letale.

Digitized by Google

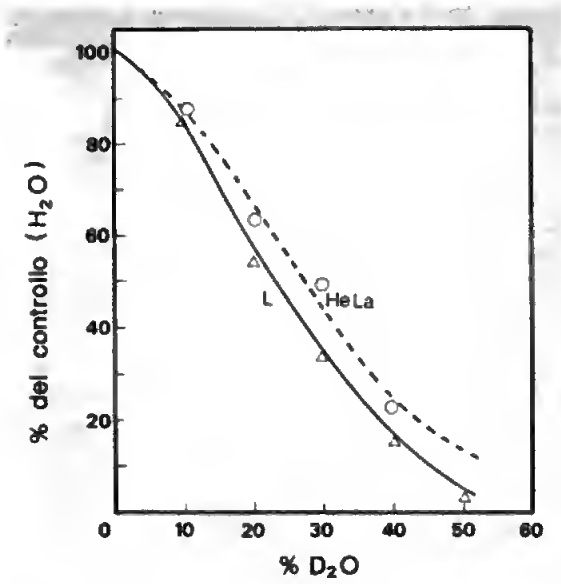


Fig. 1. Effetto dell'acqua pesante sulla crescita di cellule HeLa e L. (*Da J. F. Thomson, ridisegnata*).

TAB. II. LIVELLI ENZIMATICI IN DIVERSI TESSUTI DI RATTO DEUTERATO

(da J. F. Thomson)

Tessuto	Enzima	Attività rispetto al controllo (%)	
		20% deuterazione	30% deuterazione
Fegato	arginasi	118	115
	uricasi	109	131
	esterasi	84	76
	NAD-citocromo c riduttasi	75	66
	catalasi	70	67
	citocromossidasi	90	—
	transaminasi (ossalacetica)	—	90
Rene	succinicodeidrogenasi	90	—
	citocromossidasi	105	—
	NAD-citocromo e riduttasi	92	—
	catalasi	100	—
Cervello	succinicodeidrogenasi	97	—
	NAD-citocromo c riduttasi	95	—
	citocromossidasi	95	—
	catalasi	102	—
	glutammicodecarbossilasi	—	97

È ormai generalmente accettato che l'azione del D sui sistemi biologici dipende in ultima analisi dalla sua influenza sui sistemi enzimatici. Anche se è possibile che altre funzioni cellulari, come la permeabilità, la viscosità, la dissociazione degli elettroliti, la solubilità dei gas, etc., siano influenzate indipendentemente dalle funzioni metaboliche, sembra verosimile che, direttamente o indirettamente, i disturbi causati dal D nei complessi enzimatici altamente organizzati siano fondamentalmente responsabili della maggioranza dei cambiamenti fisiologici osservati negli organismi deuterati e, indirettamente, della loro morte. Per questa ragione l'effetto del D sui sistemi enzimatici è stato accuratamente ed estesamente studiato *in vitro*, ed in queste condizioni sperimentali è stato dimostrato che le alterazioni indotte dal D sono dovute a tre fattori principali.

1. *Effetto isotopico primario.* – S'intende per effetto isotopico primario il fatto che i legami fra l'atomo di D e quelli di ossigeno, carbonio e azoto sono più stabili dei corrispondenti legami con l'idrogeno. Una maggiore energia di attivazione è, quindi, necessaria per portare il legame allo stato attivato. Ne consegue che le reazioni enzimatiche in cui la rottura dei legami C—H, N—H, O—H o C—D, N—D, O—D è lo stadio limitante dell'intero processo risulteranno rallentate dalla deuterazione.

2. *Effetto isotopico secondario.* – La velocità di una reazione enzimatica può essere alterata dalla deuterazione anche per effetto isotopico secondario. Infatti, la sostituzione del D in una molecola può influenzarne la reattività anche quando il legame deuterato non sia direttamente coinvolto nella reazione.

3. *Effetto solvente.* – S'intende per effetto solvente una modificazione della reazione enzimatica dovuta esclusivamente alle differenze nelle proprietà fisiche fra D_2O e H_2O. La differenziazione di un effetto solvente e di un effetto isotopico primario è spesso molto difficile, poiché tutte le reazioni che avvengono in mezzo acquoso parzialmente deuterato sono influenzate da entrambi gli effetti. Inoltre, nella maggioranza dei sistemi biologici vi sono atomi d'idrogeno legati all'ossigeno, all'azoto e al solfo, che si scambiano facilmente con il D formando legami O—D, N—D ed S—D che possono dar luogo anche ad un rilevante effetto isotopico secondario. Un effetto solvente particolarmente importante è quello esercitato dalla D_2O sulla conformazione sterica degli enzimi in soluzione. Sembra, infatti, che la presenza del D stabilizzi la struttura delle proteine ad α-elica e, di conseguenza, alteri l'equilibrio della transizione reversibile delle molecole proteiche, struttura ad α-elica $\rightleftharpoons$ struttura a gomitolo disorganizzato, che è un'importante caratteristica funzionale delle proteine nei sistemi biologici. Ne consegue che anche le costanti di dissociazione per i complessi enzima-coenzima ed enzima-substrato risultano considerevolmente alterate.

Bibliografia

Champetier G., *Deutérium et composés du deutérium*, 1937, Hermann, Paris, *bibl.*
Craig H., Boato G., *Ann. Rev. Physiol. Chem.*, 1955, 6, 403.
Craig H., Boato G., *Proc. II U.N. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy*, XXV, 1958,
Thomson J. F., *Biological Effects of Deuterium*, 1963, Pergamon, Oxford, London, New York, Paris.

VITTORIO SILANO

DEUTEROMICETI

La classe dei Deuteromiceti o funghi imperfetti non ha un valore sistematico assoluto: è per così dire una classe di «comodo», nella quale vengono inclusi tutti i funghi

Digitized by Google

dei quali è sconosciuta la forma perfetta o sessuata (asco o basidio).

Comprende un gran numero di generi e specie, importanti sia per le loro attività biochimiche (ad es. *Penicillium* e *Aspergillus*), sia per il loro potere patogeno (ad es. le forme asessuate dei dermatofiti).

Dei molti sistemi di classificazione proposti nell'ambito di questo gruppo, due ci sembrano attualmente i più validi. Il primo è quello *sporologico*, che si basa fondamentalmente sulla forma e sul colore delle spore o conidi: vi sono d. con conidi ialini unicellulari (ialospore) o bicellulari (ialodidimi) o pluricellulari (ialofragmi), e così via; analogamente, in base al colore bruno più o meno scuro dei conidi, si parla di feospore unicellulari (o amerospore), feodidime, feofragmie, etc. Il secondo sistema, proposto da Hughes, si basa sul modo di formazione delle spore all'apice del conidioforo. Questo metodo sta progressivamente sviluppandosi, perché consente una più corretta sistematica dei d. (v. MICOLOGIA).

ANTONIO TONOLO

DEVIANZA

F. *déviance*. - I. *devianza*. - T. *Abweichung*. - S. *devioncia*.

Il concetto di devianza trova il suo fondamento in sociologia e si definisce in funzione del concetto di *norma*. Nel suo significato proprio, la d. non si riassume nel concetto di eccezionalità, né indica ciò che è statisticamente fuor di misura (nel senso che trova la sua collocazione agli estremi della curva gaussiana), e neppure coincide con l'idea di inadeguatezza. Il concetto di d. comprende questi altri concetti, o vi si riferisce, ma soprattutto indica un giudizio etico, una valutazione qualitativa che li supera: d. indica l'indesiderabilità sociale, ovvero l'opposizione di fatto al codice etico e alle convenzioni dominanti. Il concetto di d. è intrinsecamente normativo: d. è *violazione* di una norma.

Si deve parlare in primo luogo di *comportamento* deviante, intendendosi come persona deviante (o deviante *tout court*) quell'individuo al quale vengono attribuiti comportamenti devianti più o meno stabili e tipici, tali da caratterizzarlo di fronte al suo ambiente sociale. Questo ambiente sociale, in quanto esprime norme che il deviante si trova a violare, esprime anche sempre sanzioni nei confronti del deviante: cioè prevede formalmente o informalmente una serie di misure atte o ad allontanare e marginalizzare il deviante, o a nasconderlo, o a punirlo, o a forzarlo con premi e sanzioni ad adeguarsi alle norme dominanti.

La definizione di ciò che è deviante varia a seconda delle culture, dei periodi storici, delle categorie sociali. Così come le norme sociali sono convenzionali, anche il comportamento deviante viene identificato come tale non in funzione di modelli universali, bensì in funzione della volontà e del potere del gruppo egemone in un dato assetto societario, o della classe dominante, che impone a quello intero ambito i modelli di comportamento accettabili e quelli *interdetti* (devianti) da sottoporre a sanzione. È noto che se si eccettua il tabù dell'incesto (o la legge dell'esogamia), non risulta che esistano principi sociali universali. Comportamenti caratterizzati di volta in volta da aggressività o mitezza, responsabilità individuale o collettiva nelle cure parentali, rispetto o assenza della proprietà personale, partecipazione alla vita di gruppo o isolamento, erotismo omosessuale o eterosessuale, aderenza alla realtà empirica o ricerca di esperienze allucinatorie, sono suscettibili di venire considerati a seconda delle culture e delle situazioni come normali o come devianti, e in quest'ultimo caso di venire interdetti con maggiore o minor forza. In un dato assetto societario, il codice della norma e della devianza è strutturato in modo tale da favorire la stabilità dell'ordine costituito.

Anche l'identificazione fra soggetto deviante e comportamento deviante è variabile. Un individuo che abbia presentato un comportamento deviante, o al quale quest'ultimo venga attribuito come abituale, può essere più o meno facilmente stigmatizzato, passando in tal modo l'attribuzione della d. dal singolo episodio comportamentale, o da una serie di episodi, all'individuo in sé stesso. Si compie in tal caso un'inversione causale che ha particolare importanza in psicologia sociale: invece d'identificare il soggetto come deviante in conseguenza del suo comportamento (nel quale peraltro egli non s'identifica ovviamente *in toto*, per cui, ad es., chi ha rubato, o ruba abitualmente, non è ladro in ogni sua azione), *si considera il soggetto come deviante in toto e in primo luogo nella sua essenza naturale individuale*, e quindi si considerano tutti i suoi atti come inevitabilmente impregnati di d. Questa dinamica del pregiudizio, che ha notevoli affinità con la psicologia sociale del razzismo, spiega buona parte degli atteggiamenti popolari verso le persone considerate delinquenti o malate di mente.

In tutte le culture esiste un'*ideologia* della d., cioè una serie di razionalizzazioni che tendono a giustificarne la formalizzazione e, soprattutto, la prassi. La principale di queste teorizzazioni ideologiche riguarda probabilmente la negazione del carattere relativo, cioè convenzionale, della d. Il codice della d. viene presentato e più facilmente imposto come naturale, anziché come sociale, e il soggetto deviante viene stigmatizzato come violatore di un ordinamento assoluto. Mentre nelle culture a forte impronta religiosa il deviante si trova così a essere identificato come il violatore volontario di un ordinamento assoluto di diretta derivazione divina, nelle culture « secolarizzate », soprattutto se sia prevalente l'ideologia della scienza, l'ordine sociale tende a trovare la sua giustificazione ideologica nell'oggettività delle leggi naturali, e quindi il deviante viene identificato o come un malato o come un essere biologicamente difforme. Il codice della d. si riferisce allora a un'ideologia *naturalistica*; l'influenza del positivismo medico sulla psichiatria e sulla criminologia europea alla fine del secolo scorso e per molti decenni del '900 ha indubbiamente contribuito ad accentuare questa tendenza in alcuni paesi, tanto da far sopravvivere ancor oggi concetti come quello del « delinquente per tendenza » o dello « psicopatico degenerato », che possono essere considerati come trasformazione di un'ideologia sociale in disciplina accademica.

Gli studi e le ricerche sociologiche moderne sulla d. in genere e su alcuni aspetti tipici di questo settore di studi, come l'alcolismo, l'omosessualità, la cosiddetta personalità psicopatica (« sociopatica ») antisociale, il ricoverato e l'ex ricoverato in istituti psichiatrici, il delinquente giovanile, e così via, tendono concordemente e in modo convincente ad accentuare rispetto alle concezioni passate l'importanza dei fattori sociali nella determinazione dei comportamenti devianti: circostanze di ambiente e di vita, assai più che predisposizioni genetiche o fortuite malattie, sono responsabili, di un dato comportamento sociale.

La società industriale dell'Occidente è caratterizzata peraltro, da questo punto di vista, da un insieme molto complesso e contraddittorio di norme etiche, per cui è difficile che esista anche un solo cittadino che non abbia violato nella sua vita i codici scritti e non scritti della moralità e dell'etica corrente: né d'altro lato egli è stato punito necessariamente per sporadici comportamenti devianti, né tantomeno stigmatizzato in modo definitivo come

Digitized by Google

« soggetto deviante » di fronte ai suoi simili. La tendenza a identificare invece in modo chiaro e permanente *taluni* soggetti, e non altri, come devianti, e quindi a stigmatizzarli e a respingerli dal consorzio dei cittadini normali, sembra accentuarsi man mano che il nostro assetto sociale procede e diviene più complesso. Si hanno così dei *modelli di d.*, rappresentati quasi esclusivamente da alcuni cittadini di strati sociali inferiori. Ai ladri, prostitute, malati di mente, pervertiti, vagabondi, asociali, strambi e visionari, l'ordine societario attribuisce la funzione di rappresentare in modo permanente una serie di chiare immagini negative sulle quali la maggioranza dei cittadini costruiscono e confermano i difficili schemi etici e comportamentali della loro normalità. Gli studi moderni sul costituirsi e soprattutto sul perpetuarsi dei comportamenti devianti nei soggetti stigmatizzati tendono a confermare le tesi funzionaliste in sociologia, secondo le quali l'ordinamento sociale crea i comportamenti devianti in una minoranza di soggetti, se ne serve come di una giustificazione per l'esistenza di organizzazioni repressive (giudiziarie o psichiatriche), rende più in generale *funzionali* questi soggetti all'equilibrio dinamico dei ruoli sociali e infine, mediante meccanismi informali di discriminazione e formali di reclusione ed emarginazione, rende permanenti, agli occhi altrui e per gli stessi interessi, gli *stereotipi* della d.

Il fatto che taluni individui stigmatizzati come devianti siano portatori di anormalità cromosomiche, o di gravi inferiorità fisiche, o di lesioni cerebrali, o di postumi di psicosi, non autorizza in alcun modo a considerare il concetto di d. come coestensivo al concetto di malattia. Se è vero infatti che fattori di competenza medica o più genericamente biologica possono essere concausali nel *costituirsi* del deviante come tale, è altresì vero che per lo più questi comportamenti compaiono al di fuori di qualsiasi causa medica accertabile: mentre peraltro non esistono fattori medicobiologici che possano venir considerati come causa necessaria e sufficiente nell'avvio e nella determinazione della *carriera morale* del deviante.

Bibliografia

Chapman C., *La sociologia e lo stereotipo del criminale*, 1971 Einaudi, Torino.
Dinitz S., Dynes R. E., Clarke A. C., *Deviance*, 1969, Oxford Univ. Press,
Goffman E., *Asylums*, 1969, Einaudi, Torino.
Scheff T. J., *Being Mentally Ill*, 1966, Aldine Press,

GIOVANNI JERVIS

DEVIAZIONE STANDARD: V. STATISTICA METODOLOGICA.

DEVIC, MALATTIA DI: V. NEUROMIELITE OTTICA.

DFP (DIISOPROPILFLUOROFOSFATO): *Sin*: isofluorato, fluostigmina; N. R.: Floropryl. - F. *diisopropylfluorophosphate*. - I. *diisoprapylfluorophosphate*. - T. *Difluorophate*.

Il DFP è uno dei primi composti organofosforici a cui sono state riconosciute proprietà anticolinesterasiche (McCombie e Saunders, 1946). Esso provoca una inibizione delle colinesterasi di lunga durata, distinguendosi così dall'eserina e dalla neostigmina, che danno luogo a un blocco facilmente reversibile. Il DFP, essendo liposolubile e volatile, può dar luogo ad intossicazioni anche se inalato o messo in contatto con la pelle. Esso tuttavia non è stabile, idrolizzandosi in presenza di acqua in ac. diisopropilfosforico e F^-, praticamente inattivi.

L'azione farmacologica del DFP è quella degli altri farmaci anticolinesterasici. I tentativi di impiego terapeutico del DFP non sono stati coronati da successo, a causa della sua elevata tossicità sistemica e dell'irreversibilità dei suoi effetti; è ancora oggi usato, anche se raramente, per la terapia del glaucoma (collirio allo 0,1% in soluzione oleosa).

V. ANTICOLINESTERASICI FARMACI (II, 228); COLINESTERASI; ORGANOFOSFORICI ESTERI.

RED.

DIABETE BRONZINO: V. EMOCROMATOSI.

DIABETE INSIPIDO

[*diabete*: già rinasc., dal lat. *diobètes*, gr. *diobètēs* 'sifone', e, nei medici gr., per metafora, la malattia in cui sembra verificarsi passaggio continuo di liquido]. - F. *diabète insipide*. - I. *diabetes insipidus*. - T. *Diabetes insipidus*. - S. *diobetes insipida*.

Definizione

Il diabete insipido è una malattia endocrina, caratterizzata da poliuria e polidipsia, riferibile nella maggior parte dei casi ad una deficiente increzione di vasopressina.

La malattia, individuata fino dal 1674 da Willis, fu descritta nel 1912 da Franck che per primo la mise in rapporto con alterazioni dell'ipofisi. Negli anni successivi ne è stata sempre meglio chiarita la patogenesi.

Etiologia

Dal punto di vista etiologico si possono distinguere due forme di d. i. *ipofisario*: una forma *primitiva* o idiopatica, piuttosto rara, ed una forma *secondaria* o sintomatica più frequente. La prima, nella mancanza di una sicura documentazione anatomopatologica del processo morboso, è attribuita ad un'alterazione funzionale del sistema diencefaloipofisario produttore della vasopressina e, data la dimostrazione di casi familiari, viene considerata come malattia ereditaria. La forma secondaria, più frequente, invece, riconosce come fattore etiologico un'alterazione organica della neuroipofisi o delle strutture ipotalamiche connesse, determinata da tumori, da processi infiammatori, da traumi, da interventi chirurgici, etc.

A parte deve essere considerato il d. i. *renale* o nefrogeno, malattia ereditaria che si manifesta clinicamente solo nei maschi.

Patogenesi

La vasopressina, o adiuretina, o ADH (*Anti Diuretic Hormone*) è un octapeptide caratterizzato nell'uomo dalla presenza di arginina (arginina-vasopressina: AVP) al posto della lisina che si trova nell'ormone di altri mammiferi. La sintesi della vasopressina si compie nelle cellule dei nuclei sopraottici e paraventricolari dell'ipotalamo anteriore: l'ormone viene trasportato, legato ad una particolare proteina denominata neuroipofisina, lungo gli assoni delle stesse cellule, attraverso il peduncolo ipofisario, fino alla neuroipofisi dove gli assoni terminano in piccoli rigonfiamenti contenenti dei granuli dove la vasopressina si deposita per essere poi liberata nei capillari adiacenti, secondo le necessità. Questo processo di liberazione è regolato da osmorecettori e recettori di volume situati a livello della carotide interna e verosimilmente anche in altri tratti vascolari e a livello dell'ipotalamo.

La vasopressina determina il riassorbimento di ca. 14-18 l di acqua al giorno a livello dei tubuli distali e dei tubuli collettori, riducendo l'impermeabilità all'acqua di questi segmenti tubulari immersi nell'ambiente ipertonico della midollare renale; quando si produce una minore

Digitized by Google

quantità di vasopressina, il riassorbimento idrico dei tubuli distali si riduce e la diuresi aumenta fino a raggiungere i 4-15 l nelle 24 h. Quale sia il meccanismo preciso con cui la vasopressina può modificare la permeabilità tubulare non è ancora chiarito, pure essendosi messa in evidenza l'importanza che ha l'adenosinmonofosfato ciclico (3'-5'-AMP ciclico) nel determinare l'azione dell'ormone antidiuretico.

Nel *d. i. ipofisario* è quindi la carenza della vasopressina che, riducendo il riassorbimento tubulare idrico, determina la poliuria cui poi segue la polidipsia.

Invece, nel *d. i. nefrogeno*, rara malattia ereditaria che si manifesta solo nei maschi, si ha una normale increzione di vasopressina, ma i tubuli distali sono insensibili alla sua azione, verosimilmente per una particolare anomalia della membrana basale delle cellule tubulari. Nelle femmine la malattia è molto rara e generalmente decorre in maniera subclinica.

Una ridotta sensibilità dei tubuli all'azione della vasopressina si può avere anche nel corso di alcune *tubulonefrosi*, come ad es. si può rilevare non raramente nella fase riparativa di una tubulonefrosi acuta necrotica.

Anatomia patologica

In molti casi di *d. i. ipofisario* non si riscontra alcuna alterazione anatomica: sono i casi di d. i. *idiopatico* nei quali anche l'esame istologico non ha messo in evidenza che qualche fenomeno degenerativo delle cellule dei nuclei ipotalamici od una diminuzione del loro numero; per alcuni casi, generalmente familiari, senza lesioni comunque dimostrabili, si è prospettata l'ipotesi di un difetto genetico nella sintesi dell'ormone, tale da portare alla produzione di un polipeptide chimicamente anomalo e privo dell'attività antidiuretica. Ma nella maggior parte dei casi si possono dimostrare lesioni distruttive dei nuclei ipotalamici o del peduncolo o della neuroipofisi (d. i. ipofisario *secondario*). Queste alterazioni sono determinate da tumori (craniofaringiomi o metastasi carcinomatose), processi infiammatori acuti e cronici (a partenza dai seni, dalle meningi, dall'encefalo), processi granulomatosi e leucemici, emorragie, traumi; oggi non sono rari i casi di d. i. secondari a interventi chirurgici di ipofisectomia o a trattamento radiante.

Nel d. i. *nefrogeno* ereditario non sono state messe in evidenza alterazioni a carico dei tubuli; anche una prospettata brevità del tubulo non ha poi avuto conferma. Nelle forme secondarie a tubulonefrosi si riscontrano le lesioni proprie delle tubulonefrosi.

Sintomatologia

Il d. i. è una malattia rara che si manifesta con maggiore frequenza nell'età giovanile e, come già detto, nel sesso maschile.

Le condizioni generali sono generalmente buone, a meno che non vi siano manifestazioni riferibili a malattie diencefaloipofisarie (tumori, etc.).

I sintomi fondamentali sono la poliuria e la polidipsia; non di rado la poliuria insorge bruscamente, nello spazio di pochi giorni o addirittura di alcune ore, ma talvolta invece l'aumento della diuresi è graduale nello spazio di alcuni mesi. La poliuria si manifesta con nicturia e pollachiuria e raggiunge una varia entità: non inferiore ai 3 l giornalieri, si aggira più spesso intorno ai 5-6 l, ma può raggiungere e superare i 10 l fino a 20 e 30. Essa è solo in minima parte riducibile con la limitazione delle bevande (principalmente acqua fresca) che i pazienti non riescono a sopportare che per breve tempo. L'urina emessa è, di solito, chiara come acqua ed ha un peso specifico compreso fra 1001 e 1005 ed una osmolarità di 50-200 mOsm/l. Non contiene sostanze abnormi, ma i componenti normali si trovano in uno stato di grande diluizione, sebbene la loro eliminazione giornaliera globale sia di solito normale. La polidipsia si accompagna alla poliuria; i pazienti sono costretti a frequenti ed abbondanti ingestioni di liquidi: la quantità di acqua ingerita nelle 24 h corrisponde approssimativamente alla quantità di urina emessa.

Quando la sete non può essere soddisfatta, come può avvenire per alterazioni della coscienza da traumi o da affezioni sovrapposte, si stabilisce un'intensa disidratazione con secchezza della cute e delle mucose e con possibilità di collasso.

Le prove di funzionalità renale dimostrano una filtrazione glomerulare normale o lievemente aumentata ed una diminuzione del riassorbimento tubulare idrico. L'osmolarità plasmatica è normale o poco superiore alla norma: in media 295 mOsm/l.

Anche nei casi di d. i. *nefrogeno* idiopatico la funzione renale appare normale per quanto riguarda il processo di filtrazione e le altre attività tubulari; non è raro riscontrare un certo ritardo nella crescita e nello sviluppo mentale dei bambini.

Nelle forme di d. i. nefrogeno da tubulonefrosi si possono osservare tutte le alterazioni funzionali caratteristiche delle tubulonefrosi.

Diagnosi

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di d. i. ipofisario non offre difficoltà e si basa sui sintomi fondamentali della poliuria e della polidipsia e sui caratteri dell'urina. La diagnosi etiologica rimane, peraltro, spesso oscura ove non vi siano chiari segni di una lesione diencefaloipofisaria individuabile radiologicamente o mediante le indagini funzionali.

Per confermare la diagnosi e per distinguere la patogenesi ipofisaria da quella nefrogena si ricorre alle seguenti indagini: prova della sete, prova della infusione di soluzione ipertonica di NaCl, prova della nicotina, prova della pitressina. È da tener presente che tutte queste diverse indagini richiedono una particolare sorveglianza per evitare il pericolo di inconvenienti anche gravi (eccessiva disidratazione, collasso circolatorio, scompenso congestizio, etc.) che si possono verificare durante la loro esecuzione.

La *prova della sete* si esegue tenendo l'ammalato senza bere per alcune ore, secondo la tolleranza, fino a fargli perdere ca. il 3-5% del suo peso corporeo; nel d. i. il volume urinario non scende al di sotto di 0,5 ml/min e l'osmolarità urinaria rimane inferiore a 200 mOsm/l con una densità di 1001-1005.

La prova dell'infusione di una *soluzione salina ipertonica* si esegue, dopo avere adeguatamente idratato il soggetto in esame, infondendo endovena una soluzione di NaCl al 2,5% alla velocità al minuto di 0,25 ml/kg di peso per la durata di 45 min. Il controllo del volume urinario e dell'osmolarità urinaria ogni 15 min dimostra che, malgrado l'aumento oltre 295 mOsm/l dell'osmolarità plasmatica, nel d. i. i valori urinari non si normalizzano a testimonianza della mancata azione della vasopressina. I soggetti con polidipsia psicogena, invece, come i normali, dimostrano una diminuzione del volume urinario e un aumento dell'osmolarità urinaria, analogamente a quanto dimostrano con la prova della sete.

La *prova della nicotina* si esegue in soggetti idratati iniettando endovena 0,5-1 mg di nicotina base (se si tratta di non fumatori, altrimenti si può salire fino a 3 mg) e si controllano ugualmente il volume urinario e l'osmolarità urinaria che non si modificano quando manchi l'azione della vasopressina.

La *prova della vasopressina* si esegue per diagnosticare i casi di d. i. nefrogeno; si può fare un'infusione endovenosa di adiuretina acquosa alla dose di 5mU./min per 60 min, oppure un'iniezione unica intramuscolare di 5 U.

Digitized by Google

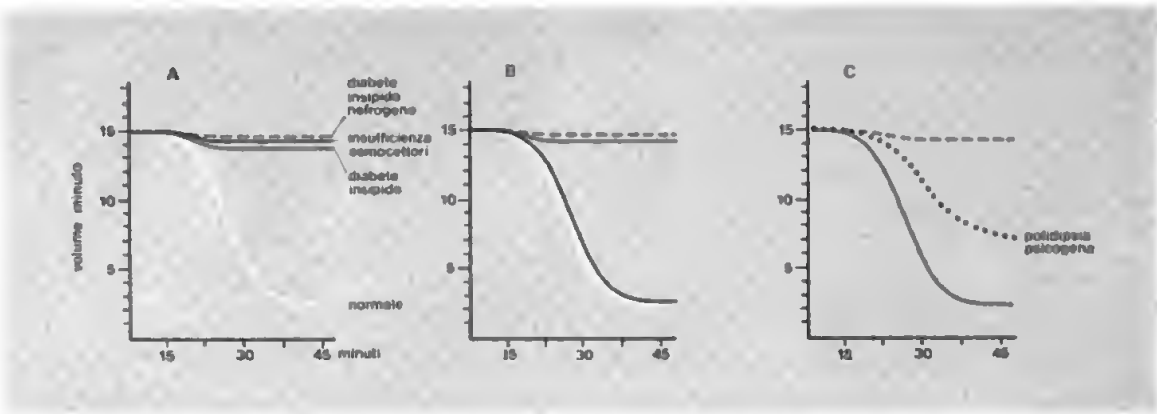


Fig. 1. Diagrammi relativi alle risposte a diversi test per definire l'etiologia del d. i. e la sua diagnosi differenziale con altre malattie in cui si osserva il sintomo poliuria. *A*) Risposta dopo somministrazione di una soluzione clorurata ipertonica (2,5%). Nel soggetto normale gli osmocettori registrano l'ipertonia plasmatica e provocano la messa in circolo di vasopressina. Nei soggetti affetti da d. i., da d. i. nefrogeno e da insufficienza degli osmocettori, il volume minuto urinario non si normalizza. *B*) Per la diagnosi differenziale tra d. i., d. i. nefrogeno e d. i. da insufficienza degli osmocettori si somministra nicotina, che provoca la messa in circolo di vasopressina da parte della neuroipofisi; nei soggetti con d. i. nefrogeno e d. i. non si hanno modificazioni del volume minuto, mentre nel d. i. da insufficienza degli osmocettori si ha una normalizzazione del volume minuto. *C*) Per la diagnosi differenziale tra d. i. e d. i. nefrogeno la somministrazione di vasopressina provoca la normalizzazione del volume minuto nei soggetti con d. i.: in quelli con d. i. nefrogeno, data l'incapacità del tubulo a rispondere alla vasopressina, non si ha alcuna modifica del volume minuto.

di tannato di pitressina in olio: nel d. i. ipofisario e nella polidipsia psicogena, come nei normali, si hanno una pronta riduzione del volume urinario ed un aumento dell'osmolarità dell'urina, mentre nel d. i. nefrogeno non si osserva alcuna modificazione evidente.

Le prove sopra ricordate sono quindi utili per la diagnosi patogenetica di d. i., permettendo di differenziare quello *ipofisario* legato ad una deficiente produzione di vasopressina da quello *nefrogeno* legato all'insensibilità del nefrone tubulare distale all'azione dell'ormone ipofisario. Esse permettono anche di riconoscere i casi di *polidipsia psicogena* o *primario* cioè quei malati, più spesso giovani donne con anomalie della psiche, che si abituano ad ingerire grandi quantità di liquidi provocando così, secondariamente, un'intensa poliuria: in questi soggetti le prove che abbiamo sopra ricordato danno risposte normali.

Prognosi

Il decorso e la prognosi della malattia sono legati alla sua etiopatogenesi. Il d. i. può guarire, specialmente nei bambini, quando esso sia legato a processi infettivi od a traumi interessanti l'ipofisi posteriore od i centri ipotalamici; anche la poliuria determinata da una transitoria compromissione del nefrone tubulare per tubulonefrosi acuta può andare incontro a guarigione. Ma di solito il d. i., sia ipofisario che nefrogeno ereditario, è permanente e può solo presentare periodiche remissioni od accentuazioni in rapporto con processi morbosi intercorrenti o con la terapia. Pertanto la prognosi è abitualmente quella di una malattia cronica irreversibile che può essere corretta mediante una terapia continua, a prescindere dalla natura dell'eventuale lesione diencefaloipofisaria.

Terapia

La terapia del d. i. *ipofisario*, nei casi in cui sia possibile individuare il fattore etiologico, deve essere innanzitutto indirizzata a correggere questo fattore; quindi, in caso di tumori potrà essere indicato l'intervento chirurgico o la terapia radiante, in caso di processi infettivi cronici si ricorrerà alle opportune terapie specifiche, etc.

Ma, nella maggior parte dei casi, bisogna limitarsi ad una terapia sostitutiva, alla somministrazione, cioè, della vasopressina con le modalità e le dosi più opportune per il singolo caso. I preparati di neuroipofisi oggi in commercio possono essere somministrati sia per via intramuscolare (iniezioni intramuscolari di 5 U. ogni 2-4 giorni) sia per inalazione della polvere secca (20-50 mg per dose, 2-4 volte al giorno). Quest'ultima via, che è generalmente preferita, può tuttavia dare origine a fenomeni irritativi della mucosa nasale dominabili in parte con l'uso di antistaminici; altri disturbi che possono essere provocati dalla vasopressina sono la cefalea, gli spasmi intestinali ed eventuali contrazioni uterine; inoltre si è potuta dimostrare la possibile produzione di anticorpi cui sembrano ovviare recenti preparazioni di lisina-vasopressina sintetica.

Altri farmaci si sono dimostrati capaci di ridurre la poliuria, non solo del d. i. ipofisario, ma anche di quello *nefrogeno*; tra questi vanno ricordati i diuretici e specialmente la clorotiazide (750 mg al giorno) e l'idroclorotiazide (100 mg al giorno), ma anche l'ac. etacrinico e la furosemide. L'azione dei diuretici sembra sia mediata dal sistema renina-angiotensina: l'aumento della saluresi determinato dal diuretico e la diminuzione del volume plasmatico provocano un aumento della secrezione di renina e quindi di angiotensina che produce la diminuzione della diuresi.

Anche alcuni farmaci abitualmente impiegati nel trattamento del diabete mellito, come le biguanidi ed in particolare la clorpropamide hanno dimostrato in alcuni casi un'azione nettamente favorevole attribuita ad un potenziamento dell'azione della vasopressina a livello tubulare oppure ad un aumento della sua liberazione a livello ipofisario.

Bibliografia

Antognetti L., *Trattato di endocrinologia*, 1968, Ambrosiana, Milano.
Cugudda E., *Manuale di endocrinologia clinica*, 1964, Minerva Medica, Torino.
Franck I., *Berlin. Klin. Wschr.*, 1912, 1, 393.
Williams R., *Textbook of Endocrinology*, 1968, Saunders, Philadelphia.

GIOVANNI GIGLI

Digitized by Google

DIABETE MELLITO

F. *diabète sucré*. - I. *diabetes mellitus*. - T. *Zuckerkrankheit*; *Diabetes mellitus*. - S. *diabetes sacarina*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE col. 2301

PREMESSE BIOCHIMICHE E METABOLICHE col. 2302

Il metabolismo energetico (col. 2302). - **La regolazione ormonale del metabolismo** (col. 2304).

ETIOPATOGENESI col. 2307

Diabete spontaneo negli animali (col. 2307). - **Diabete sperimentale** (col. 2308). - **Ereditarietà** (col. 2310). - **Ipotesi patogenetiche** (col. 2312). - **Conclusioni** (col. 2320).

ANATOMIA PATOLOGICA col. 2321

FORME CLINICHE col. 2324

SINTOMATOLOGIA CLINICA col. 2328

Forma chetoacidosica insulinodipendente (col. 2328). - **Forma non chetoacidosica insulinoindipendente** (col. 2329).

DIAGNOSI DI LABORATORIO col. 2330

Le comuni prove ematochimiche (col. 2330). - **Prove funzionali da carico o da stimolo** (col. 2331): *Prova da carico orale di glicoso* (*G.T.T.o.*). - *Prova da carico endovenoso di glicoso* (*G.T.T.iv.*). - *Prova da carico di tolbutamide* (*T.T.*). - *Prova da carico endovenoso di glucagone*. - *Prova da carico di L-leucina* (*o L-arginina*). - **Metodiche speciali** (col. 2338).

COMPLICANZE col. 2339

Complicanze infettive (col. 2339). - **Vascolopatia diabetica** (col. 2342) - *Macroangiopatia*. - *Microangiopatia*. - *Nefropatia diabetica*. - *Retinopatia diabetica*. - **Coma chetoacidosico** (col. 2346). - **Coma iperosmolare** (col. 2347). - **Coma iperlattacidemico** (col. 2348).

TERAPIA col. 2348

Terapia dietetica (col. 2348). - **Terapia insulinica** (col. 2349): *Tipi di preparazioni di insulina*. - *Scelta del tipo di insulina e modalità di somministrazione*. - *Inconvenienti e incidenti*. - **Terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali** (col. 2357): *Sulfoniluree*. - *Biguanidi*. - *Associazione sulfoniluree-biguanidi*. - **Terapia del coma chetoacidosico** (col. 2360). - **Terapia del coma iperosmolare** (col. 2360).

PROBLEMI CLINICI PARTICOLARI col. 2361

Il diabete instabile (col. 2361). - **Diabete e gravidanza** (col. 2361). - **Diabete e malattie infettive** (col. 2362). - **Diabete e chirurgia** (col. 2363). - **Eugenetica e diabete** (col. 2364).

PROGNOSI col. 2364

IL DIABETE COME MALATTIA SOCIALE col. 2365

DIABETE INFANTILE E GIOVANILE col. 2367

Incidenza (col. 2367). - **Etiopatogenesi** (col. 2367). - **Sintomatologia** (col. 2369). - **Forme cliniche** (col. 2370). - **Terapia** (col. 2375). - **Il coma chetoacidosico diabetico nel bambino** (col. 2389): *Manifestazioni cliniche*. - *Reperti di laboratorio*. - *Diagnosi differenziale*. - *Terapia*. - *Prognosi*.

DEFINIZIONE

La *malattia diabetica* è una malattia endocrinometabolica a trasmissione ereditaria con componente microangiopatica ubiquitaria, probabilmente specifica, a patogenesi ignota, caratterizzata da una ridotta attività biologica dell'insulina, che si estrinseca, pur nella sua unitarietà, in quadri clinici diversi cui corrispondono vari stadi di evolutività e di gravità ciascuno con una situazione bioumorale ed endocrinometabolica relativamente ben definita.

Tale definizione necessita di un breve commento. Anzitutto essa deve essere considerata provvisoria ed idonea pertanto solo ad esprimere in una formulazione sintetica lo stato attuale delle conoscenze fisiopatologiche; è destinata perciò ad essere modificata in futuro, allorquando le incertezze e le ipotesi, purtroppo ancora molto numerose, saranno state chiarite o confermate. In secondo luogo essa introduce una questione terminologica sostituendo al ben più usato e noto termine di *diabete mellito* quello di *malattia diabetica*. In realtà non si tratta di un problema puramente terminologico; esso esprime alcuni concetti fisiopatologici e patologici sui quali è utile soffermarsi, sia pur brevemente, perché la loro conoscenza è indispensabile per meglio comprendere la trattazione seguente e soprattutto consente di porre le basi per la distinzione fra le forme cosiddette primitive e quelle secondarie.

Premesso che il termine *d. m.* altro non significa che semplice glicosuria, non è certo oggi più accettabile che un sintomo, forse nemmeno dei più importanti, possa definire un quadro morboso di tanta complessità; inoltre, ritenendo valido tale termine, si è costretti a far rientrare in esso una patologia che ha nulla a che vedere con ciò che oggi veramente si intende per d. m., creando inoltre una confusione che potrebbe poi risultare negativa ai fini dell'inquadramento diagnostico, della profilassi e della terapia.

Il termine di *malattia diabetica* può invece comprendere l'insieme delle manifestazioni morbose biochimiche e metaboliche, bioumorali e microangiopatiche, nonché, come momento determinante, la caratteristica genica della trasmissione. Esso è preferibile a quello ormai adottato solo da alcuni AA. di *diabete* [d.] *pancreatico*, non già perché si voglia negare l'importanza della sofferenza pancreatica, ma perché consente di comprendere in un quadro etiopatogenetico oggi ben noto ed approfondito, anche se taluni punti sono ancora da definirsi, i vari fattori pancreatici ed extrapancreatici che sicuramente hanno peso variabile nell'insorgenza e nella realizzazione della malattia.

Il termine di *d. pancreatico* deve, secondo la nostra opinione, essere attribuito solo a quelle situazioni iperglicemicoglicosuriche conseguenti a processi destruenti del pancreas (tumori, pancreatiti croniche, emocromatosi, etc.) o a pancreasectomia totale o subtotale.

Analoga posizione nosografica hanno le sindromi iperglicemicoglicosuriche di origine *controinsulare* da ipercortisolismo, ipersomatotropinemia, iperincrezione catecolaminica (feocromocitoma e paraganglioma), ipertiroidismo.

Non vi è dubbio che questi quadri morbosi possano esprimersi con turbe del metabolismo glicidico e dell'insulina di tipo simildiabetico, ma è altrettanto certo che è difficile comprenderli nosograficamente nella malattia diabetica primitiva. Potrebbe costituire un'eccezione il cosiddetto d. metaglucagonico; ma tale eccezione è solo legata alle nostre imprecise conoscenze circa il ruolo etiopatogenetico del glucagone e pertanto non può infirmare, almeno per ora, il concetto fondamentale.

È chiaro che il fattore ereditario, giudicato ormai da tutti come elemento fondamentale della malattia diabetica, è sufficiente per far escludere dal suo ambito condizioni dismetaboliche evidentemente acquisite; pare infatti assolutamente impossibile comprendere nello stesso concetto e quindi definire con lo stesso termine una forma morbosa che è ereditaria, biochimicamente complessa ed interessante in modo generalizzato e totale l'apparato vascolare e segnatamente quello microvascolare, ed altre, rarissime, nelle quali manca il fattore ereditario, il quadro bioumorale è relativamente semplice e l'interessamento vascolare è eccezionale e non generalizzato.

Da quanto detto deriva la moderna inquadratura della malattia diabetica; accanto a questa, considerata, nel senso prima esposto nella definizione, come malattia primitiva eredocostituzionale, vi sono sindromi iperglicemicoglicosuriche, secondarie, non eredocostituzionali, che devono essere definite con il termine di *d. pancreatico* o *d. controinsulare* a seconda del meccanismo etiopatogenetico.

PREMESSE BIOCHIMICHE E METABOLICHE

Il metabolismo energetico

1. *Carboidrati*. – Fine specifico del metabolismo dei carboidrati è la produzione di energia associata alla formazione di

Digitized by Google

composti intermedi necessari ai processi di sintesi dell'organismo, nonché l'elaborazione dei substrati e dei fattori coenzimatici indispensabili al normale esplicarsi dei processi metabolici lipidici e protidici; sono infatti ben noti i numerosi punti di concatenamento tra i tre metabolismi a livello di differenti crocevia metabolici.

Le sorgenti principali di glicoso sono essenzialmente due: i processi di assorbimento ed elaborazione intestinale dei carboidrati ingeriti con la dieta e, in stato di digiuno, i fenomeni di glicogenolisi che si svolgono a livello muscolare e soprattutto epatico.

Della quantità di carboidrati introdotti e scissi in monosaccaridi (la gran parte costituita da glicoso) da diversi processi enzimatici, il 10% ca. viene immediatamente utilizzato per la produzione di energia e il 90% ca. viene immesso nei depositi sotto forma di glicogeno e di grassi. È a questa quota di riserva che si fa ricorso allorché l'apporto esogeno è insufficiente in rapporto alle richieste energetiche o allorché l'individuo si trova in stato di digiuno. A tale quota di glicoso endogeno si associa un certo quantitativo di glicoso proveniente da altri carboidrati e dalla neoglicogenesi protidica.

L'omeostasi glicemica viene quindi mantenuta dall'apporto di glicoso esogeno e dalla sua produzione endogena, a seconda del particolare momento metabolico dell'organismo e sotto la regolazione di un complesso sistema di sinergismi ed antagonismi biochimici, ormonali e nervosi.

Prima che il glicoso possa accedere dal sangue alle diverse vie metaboliche che gli competono deve penetrare nell'interno della cellula; tale fenomeno di trasporto sembra realizzarsi attraverso tre principali modalità: diffusione passiva legata a fenomeni di equilibrio di membrana e quindi alla concentrazione della sostanza in sede interstiziale ed intracellulare; combinazione dello zucchero con sostanze vettrici per un fenomeno di trasporto attivo; modificazioni della struttura cellulare con processi simili alla fagocitosi (pinocitosi, citopepsi, etc.).

Fattore determinante per la penetrazione intracellulare degli zuccheri è l'insulina; se questo dato è certo, ancora invece in parte ipotetiche sono le modalità con cui l'ormone esplica tale azione.

Abbandonata l'ipotesi della fosforilazione per varie ragioni che sarebbe qui fuor di luogo esporre, sono stati prospettati altri meccanismi; fenomeni di cosiddetta decompartimentalizzazione cellulare, *uncoupling effect* sulla fosforilazione con incremento di permeabilità di membrana; diversione della funzione di barriera dell'ATP verso il glicoso; aumento dei livelli energetici cellulari; alterna regolazione positiva e negativa di ormoni associati, dell'esercizio muscolare e dell'ipossia tessutale; processi di pinocitosi cellulare; interferenza nel processo di fosforilazione di una sostanza ignota vettrice dello zucchero, attiva solo appunto se in stato di defosforilazione.

Studi recenti hanno poi sottolineato l'importanza della struttura dei recettori cellulari agli effetti della realizzazione dell'attività insulinica sia per la penetrazione dei substrati nella cellula, sia per l'attivazione metabolica vera e propria. Il ponte sulfidrilico della catena A dell'insulina sarebbe la struttura molecolare coinvolta in questi processi di riconoscimento recettoriale dell'ormone. Sembra questo un punto di grande rilievo e suscettibile di notevoli sviluppi; lo studio infatti dei meccanismi recettoriali per ciò che concerne sia il trasporto insulinico sia la penetrazione cellulare dell'ormone può aprire importanti campi d'indagine anche in rapporto ai problemi fisiopatologici della malattia diabetica.

Penetrato nella cellula competente il glicoso viene rapidamente inserito nel *turnover* metabolico, le cui vie nell'organismo umano sono essenzialmente due: il ciclo di Embden e Meyerhof, o via glicolitica, e lo *shunt* dell'esosomonofosfato, o via del pentosofosfato; una terza in corso di approfondimento sperimentale è quella detta dell'uronato.

2. *Lipidi*. – Rappresentano per l'organismo il mezzo di deposito della maggior parte del patrimonio calorico introdotto quotidianamente con la dieta e soprattutto della parte costituita da carboidrati. Come s'è detto infatti il 90% del glicoso viene trasformato e conservato sotto forma di lipidi; essi vengono mobilizzati ed utilizzati per la produzione energetica in condizioni di emergenza o di digiuno o quando la produzione calorica dei glicidi è inadeguata alla richiesta.

Assorbiti dal canale digerente, a seconda delle necessità metaboliche del momento, i lipidi vengono in parte depositati a livello del tessuto adiposo, sede metabolica principale dei lipidi in genere e dei trigliceridi ed acidi grassi in particolare. A questa parte esogena di lipidi si associa poi la sintesi endogena a partire in particolare dagli intermedi carboniosi del ciclo di Krebs di derivazione dal catabolismo glicidico.

3. *Protidi*. – L'interesse dello studio del metabolismo protidico è giustificato dall'esistenza di diversi crocevia tra metabolismo glicidico e protidico, dall'interferenza di alcuni ormoni, primo fra tutti l'insulina, nelle protidosintesi cellulari, dalla deplezione protidica del paziente diabetico. Rimandando per i particolari al paragrafo sull'azione insulinica, si deve solo accennare che gli aminoacidi, costituenti semplici delle proteine introdotte con la dieta, vengono assorbiti e trasportati nei luoghi di utilizzazione attraverso la via epatica e, in particolare attraverso il circolo portale, giungono al fegato che ne trattiene un'altissima percentuale. La composizione ematica di aminoacidi è pressoché costante nel tempo dimostrando così l'esistenza di un fenomeno omeostatico dinamico basato sulla cessione ed assunzione tessutale.

La regolazione ormonale del metabolismo

1. *L'insulina*. – L'ormone è costituito da due catene polipeptidiche di 21 e 30 aminoacidi ciascuna, definite rispettivamente A e B, legate tra loro da due ponti disolfuro; a livello della catena A esiste un terzo ponte disolfuro interno (v. INSULINA).

Ferma restando l'indispensabile integrità molecolare dell'ormone onde ottenere l'esplicarsi del suo effetto massimo, la maggior parte degli AA. è concorde nell'attribuire un'attività biologica particolarmente alla catena A; non sembra tuttavia confermato da recenti ricerche che la presenza del ponte disolfuro sia essenziale per il realizzarsi dell'attività biologica ormonale, come si credeva in passato.

La dinamica della sintesi polipeptidica che porta alla formazione della molecola insulinica nelle cellule β delle isole di Langerhans segue il modello comune a tutte le sintesi proteiche; ma è ormai accertato che la prima tappa consiste nella formazione di un precursore pancreatico definito *proinsulina*, ad unica catena polipeptidica costituita dalle catene A e B dell'insulina unite tra loro, a livello del terminale NH_2 della prima e COOH della seconda, da un peptide di connessione (peptide C). La proinsulina viene trasformata in insulina per distacco del peptide di connessione tramite un processo proteolitico tessutale ad opera probabilmente di una o più proteasi specifiche. Il processo di trasformazione della proinsulina avviene nell'interno della cellula β; tuttavia in circolo è possibile ritrovare quantità relativamente basse di proinsulina, di peptide C e di prodotti intermedi, cioè catene A e B rispettivamente unite al peptide di connessione.

Rimandando ad altro capitolo i particolari sul meccanismo di secrezione dell'insulina, è opportuno ricordare in questa sede che il principale stimolatore chimico alla sua secrezione è il glicoso; anche alcuni aminoacidi (arginina, lisina, fenilalanina, leucina, valina e metionina) esercitano un'azione in tal senso sia pure inferiore a quella dell'esoso. La secrezione insulinica è governata anche da stimoli ormonali con fenomeni di attivazione e di inibizione. Il glucagone è in grado di agire, forse indipendentemente dal glicoso, stimolando la secrezione insulinica, probabilmente tramite la formazione di AMP ciclico; il suo intervento potrebbe essere collegato con l'azione della somatotropina, anche se per quest'ultima è stato prospettato anche un meccanismo indiretto tramite l'azione sulla lipolisi e l'immissione in circolo di acidi grassi; l'ACTH stimola la secrezione insulinica con una risposta rilar-

Digitized by Google

data e probabilmente attraverso l'intervento del sistema AMP ciclico; le catecolamine, più di recente studiate, sembrano agire in duplice modo: lo stimolo dei recettori α blocca l'increzione ormonale, mentre lo stimolo dei recettori β induce la secrezione stessa, anche in questo caso probabilmente tramite il sistema AMP ciclico. Inoltre fra i regolatori della secrezione insulinica di recente è stato prospettato il ruolo di ormoni estratti dalla mucosa gastroduodenale: gastrina, secretina, pancreozimina. Essi entrerebbero in azione come mediatori dello stimolo glicidico e aminoacidico introdotto per via orale, costituendo così la base del concetto di asse enteroinsulare; si tratterebbe di un meccanismo di fine modulazione della secrezione insulinica e glucagonica (è noto infatti che tali ormoni e specie la pancreozimina inducono anche secrezione di glucagone in quantità efficiente dal punto di vista metabolico), in rapporto allo stato metabolico e nutrizionale del soggetto. Anche la concentrazione extracellulare di alcuni ioni (Na, K, Ca) sembra rappresentare un fattore indispensabile alla secrezione insulinica ma il loro ruolo è per ora difficilmente precisabile perché ancora in fase di studio. Infine è stata prospettata la possibilità che lo stesso livello insulinico intervenga nella regolazione della secrezione insulinica a livello delle cellule β con un meccanismo di *feed-back* breve; anche in questo caso si tratta di aspetti biochimici tuttora in fase di ricerca e quindi non ancora sicuramente provati.

L'insulina, una volta secreta dalle cellule β, viene immessa in circolo onde raggiungere gli organi bersaglio e si ritrova, a livello plasmatico, in almeno due differenti forme, le cui caratteristiche ed il cui significato fisiopatologico saranno discussi più avanti a proposito dei problemi patogenetici della malattia diabetica.

L'ormone è biologicamente dotato di un ampio spettro di azione, tale da far ritenere che, praticamente, qualunque distretto organico possa esserne influenzato, anche se in modo quantitativamente e qualitativamente differente a seconda delle peculiari caratteristiche del tessuto stesso. Però nonostante questa vastità del territorio bersaglio dell'insulina, alcuni tessuti sono stati particolarmente studiati in rapporto all'azione ormonale: l'adiposo, il muscolare e l'epatico.

A livello del *tessuto adiposo* la principale azione insulinica consiste nello stimolo all'immagazzinamento del grasso e nel governo della liberazione lipidica, fenomeni realizzati tramite l'assunzione cellulare di glicoso, la glicogenesi, la produzione di glicerolo utile alla sintesi dei trigliceridi, la derivazione di acidi grassi dallo zucchero, la sintesi proteica e la transaminazione dei composti glicidici. L'insulina inoltre stimola la penetrazione dello zucchero nell'adipocita e probabilmente questa attività è il momento principale e determinante di molte reazioni biochimiche conseguenti.

Nel *tessuto muscolare* l'insulina attiva un sistema di trasporto del glicoso, di alcuni altri zuccheri e degli aminoacidi, stimola la glicogenosintesi, incrementa la produzione del lattato dall'esoso. Inoltre stimola la protidosintesi indipendentemente dall'effetto ormonale sul trasporto intracellulare del glicoso e degli aminoacidi. Tale fenomeno sembra essere legato alla sintesi di un « fattore di traslazione » che modifica il ribosoma rendendolo atto ad una migliore fissazione dell'RNA messaggero, provocando così un'attivazione ribosomale con conseguente migliore competenza alla protidosintesi; infine induce modificazioni del potenziale cellulare di membrana con influenza positiva sulla penetrazione intracellulare di K ed altri ioni e causando fenomeni di iperpolarizzazione cellulare utili non solo alla contrattilità ma anche alla permeabilizzazione verso altri substrati.

A livello *epatico* poiché le cellule del fegato sono liberamente permeabili al glicoso, l'insulina non interviene direttamente sull'assunzione glicidica; tuttavia essa assume un ruolo metabolico di rilievo intervenendo su alcuni sistemi enzimatici come la glicochinasi, la glicogenosintetasi, alcune deidrogenasi. Inoltre sembra svolgere un'azione diretta sul genoma cellulare in quanto è in grado di controllare un gruppo di attività metaboliche da esso specificatamente dipendenti; in tal modo l'insulina viene considerata come un fattore induttore, poiché attraverso le sue molteplici azioni sugli enzimi glicolitici, gliconeogenetici e a doppia funzione, essa incrementa l'utilizzazione glicidica, la glicogenosintesi, la glicolisi, la lipogenesi e per contro sopprime gli enzimi gliconeogenetici.

Come conseguenza di tutti questi molteplici meccanismi d'azione derivano gli effetti fisiologici complessivi dell'ormone insulare: azione sul metabolismo glicidico, che si traduce in ipoglicemia e decremento dell'apporto glicidico al sangue; sul metabolismo lipidico con aumento della liposintesi dal glicoso, incorporazione in trigliceridi e inibizione della lipolisi; sul metabolismo protidico con stimolo alla biosintesi proteica, positivizzazione del bilancio azotato, inibizione dei processi di gliconeogenesi protidica.

Per svolgere tutte queste azioni è necessario presumere un attacco cellulare dell'ormone che probabilmente si realizza a livello di uno o più siti recettori. Non si conosce ancora esattamente la modalità fisicochimica e biochimica con cui tale fenomeno avviene: è verosimile che si svolga a livello di gruppi aminoacidi di polipeptidi di membrana. È questo uno dei momenti più importanti che può condizionare l'intero meccanismo d'azione dell'ormone e costituire, dal punto di vista fisiopatologico, la causa di un'ipoattività insulinica o per alterazione genica del recettore o della molecola ormonale o per competizione tra insulina e sostanze strutturalmente affini ma con minore o diversa attività biologica.

I fenomeni catabolici della molecola insulinica si svolgono attraverso varie vie. La più importante, di natura enzimatica, è legata all'esistenza nel fegato, dove l'insulina passa subito dopo la secrezione dal pancreas e dove ca. il 50% viene in qualche modo modificato, di un sistema enzimatico in cui la glutationinsulinatransidrogenasi scinde la molecola nelle due catene che poi vengono o rapidamente demolite da proteasi o, entro certi limiti, riconiugate. Inoltre esiste una clearance renale ed epatica dell'ormone con eliminazione urinaria e biliare.

2. *Altri ormoni.* – Il *somatotropo* (GH) esercita essenzialmente un'azione lipolitica a livello del tessuto adiposo con liberazione di acidi grassi non esterificati (NEFA); questi a loro volta condizionano una diminuita utilizzazione glicidica a livello muscolare con conseguente iperglicemia di intensità variabile; l'iperglicemia così provocata stimola la secrezione insulinica e il *surplus* dell'ormone che residua alla stabilizzazione della situazione glicemica viene impiegato per l'effetto protidoanabolizzante. In associazione a questa, che rimane l'azione principale, il GH può svolgere anche un'attività di tipo insulinosimile inducendo fenomeni ipoglicemici; la coesistenza di tali effetti metabolici sarebbe dovuta al fatto che il GH sembra costituito da due frammenti peptidici: uno ad azione similinsulinica ed uno ad azione antagonista all'insulina.

L'*adrenocorticotropo* (ACTH) esplica essenzialmente due attività relativamente contrastanti tra loro e indipendenti dalla stimolazione corticosurrenalica: una iperglicemizzante, analoga a quella del GH e mediata da una marcata lipolisi, ed una stimolante la secrezione insulare probabilmente tramite l'adenilciclasi.

Anche per il *tireotropo* (TSH) si ammette un'azione stimolante direttamente la secrezione insulinica; ma, mediante l'intervento degli *ormoni tiroidei*, può svolgere un complesso di azioni metaboliche antagoniste a quelle dell'insulina. Infatti, come molti dati clinici e sperimentali dimostrano, l'effetto delle iodotironine è sempre seguito da una situazione di aggravamento della condizione metabolica diabetica.

Il *cortisolo* interviene a vari livelli: aumento dell'aminoaci-

Digitized by Google

demia con bilancio negativo dell'azoto; ipercaptazione degli aminoacidi a livello epatico e conseguente neoglicogenesi protidica; marcato incremento della glicogenolisi ma anche intensa neoglicogenesi; aumento della mobilizzazione dei grassi dai depositi. In conseguenza si crea una situazione simildiabetica ben nota in campo clinicosperimentale.

Anche le *catecolamine* intervengono nel mantenimento dell'omeostasi secretiva insulinica e metabolica glicolipidica. Come s'è detto, lo stimolo degli α-recettori produce inibizione secretiva e quello dei β-recettori invece secrezione ormonale: si ritiene oggi che sotto lo stimolo β venga rapidamente messa in circolo la riserva insulinica (forse tramite l'adenilciclasi); tale riserva viene per contro immobilizzata entro le cellule (in termini secretivi) dall'attività degli α-recettori adrenergici.

Il *glucagone* assume un'importanza di rilievo e tuttora non del tutto definita. Esso provoca iperglicemia stimolando sia la glicogenolisi sia la neoglicogenesi epatica in particolare a partire dagli aminoacidi circolanti; inoltre aumenta la lipolisi a livello del tessuto adiposo; l'iperglicemia stimola a sua volta la secrezione insulinica con un meccanismo non del tutto definito. Le sue principali azioni, nel complesso, possono essere assimilate a quelle del GH, fatta eccezione per l'incremento della protidosintesi che è specifica di quest'ultimo.

Gli *ormoni gonadici*, infine, sembrano agire migliorando il quadro dismetabolico del diabetico, ma le ipotesi affacciate per spiegare tale fenomeno non sono ancora del tutto chiarite.

Nel complesso quindi i vari interventi degli ormoni ai diversi livelli metabolici (in parte antagonisti, in parte sinergici del sistema insulinico) devono essere considerati come delicati e fini processi di regolazione biochimicormonale, la cui importanza fisiopatologica può essere rilevante nella malattia diabetica ma non determinante ai fini patogenetici, come sarà meglio discusso in seguito.

ETIOPATOGENESI

Diabete spontaneo negli animali

Negli animali domestici il d. si riscontra molto raramente, tranne che nel *cane* dove si ritiene incida nella misura dello 0,2-0,5%. Non è possibile dare alcuna precisazione circa l'esistenza o meno di un fattore genetico, mentre è stato tentato uno studio sul parallelismo della malattia del cane con quella giovanile dell'uomo: i punti di contatto possono essere visti nella degenerazione idropica delle cellule β delle isole del pancreas, nella predisposizione del sesso femminile, e dei soggetti obesi, nella possibilità di cura insulinica (con evidenti limitazioni, almeno sull'entità della riduzione glicemica). Per contro non sono state constatate, se non eccezionalmente, lesioni microangiopatiche, specie retiniche o renali.

1. *Hamster cinese*. – Si tratta di un d. spontaneo, la cui trasmissione ereditaria sembra regolata da 4 geni recessivi più alcuni *geni modificatori*, caratterizzato da iperglicemia, glicosuria, tendenza alla chetosi, aumento degli acidi grassi liberi, insulinemia normale nelle forme lievi e bassa in quelle gravi. Differisce da quello umano per l'enorme poliuria, per il fatto che le forme lievi colpiscono anche i giovani, per la relativa resistenza all'insulina e per la straordinaria capacità di compensare le elevatissime perdite di liquidi e di glicoso. Le lesioni pancreatiche consistono in diminuzione della massa delle β-cellule fino alla loro progressiva scomparsa. È stata segnalata la presenza di nefropatia glomerulare e di retinopatia che mostrano alcune suggestive somiglianze con quelle umane.

2. *Ratto del deserto*. – È una specie di roditori che manifestano il d. solo quando vengono trasferiti in laboratorio (vita pressoché «sedentaria») e vengono normalmente alimentati; la manifestazione diabetica è preceduta ed accompagnata da uno stato più o meno marcato di obesità con iperinsulinemia elevata e riduzione del contenuto insulinico del pancreas; le lesioni pancreatiche consistono dapprima in degranulazione delle cellule β con segni di incrementata sintesi proteica e poi terminano in degenerazione citoplasmatica con infiltrazione glicogenica. Si ritiene attualmente che uno dei momenti patogenetici sia una ridotta attività biologica dell'insulina a livello del tessuto adiposo.

3. *Topi KK*. – Si tratta di un d. moderatamente obeso, con iperinsulinemia, ipertrigliceridemia, ipertrofia ed iperplasia delle insule e degranulazione delle β-cellule; la modalità di trasmissione ereditaria si baserebbe su un gene dominante con penetranza del 25% e su un gene «modificatore» recessivo che aumenterebbe la penetranza fino al 75%. La patogenesi sarebbe legata alla diminuzione della sensibilità del tessuto adiposo e del muscolo all'insulina endogena e all'iperalimentazione. La microangiopatia glomerulare renale è stata osservata in diretto rapporto con l'esistenza dell'obesità.

4. *Topi spinosi (spiny mice)*. – Presentano la malattia in ca. il 15% dei soggetti, con o senza obesità; è stata constatata iperinsulinemia solo negli obesi con iperplasia pancreatica. Il contenuto insulinico del pancreas è stato trovato aumentato, senza rapporto alcuno con il reperto ematico; studi istofunzionali avrebbero permesso di identificare due compartimenti di cellule β insulari dotati di diversa capacità di risposta incretoria ormonale allo stimolo glicidico. La vascolopatia è insignificante perché non esistono differenze statistiche con gli animali non diabetici.

Diabete sperimentale

Partendo dalle fondamentali ricerche di Von Mering e di Minkowsky e poi da quelle di Houssay e di Young, si è andato sviluppando con il volgere del tempo un nutritissimo corpo di dottrina riguardante i tentativi di riprodurre con vari modelli sperimentali la malattia diabetica negli animali da laboratorio. Da questa enorme massa di contributi si sono tratti risultati di grande interesse sotto ogni punto di vista, anche se, come s'è detto prima, nessuno di questi modelli riesce a riprodurre fedelmente la malattia diabetica spontanea umana che ha un'etiologia ereditaria.

1. *Diabete da pancreasectomia*. – È stato studiato in varie specie animali (cane, pesci, batraci, tartarughe, lucertole, salamandre, serpenti, alligatori, uccelli, erbivori, maiale, gatto, ratto, topo, scimmia) ma i risultati più attendibili sono quelli forniti dal cane e dall'uomo sottoposto a pancreasectomia o colpito da malattie destruenti del pancreas.

Il cane presenta quasi immediatamente un quadro iperglicemicoglicosurico che in pochi giorni evolve verso la chetosi e porta l'animale a morte nel volgere di 10-15 giorni; la somministrazione di insulina riesce a compensare lo stato dismetabolico e a mantenere in vita gli animali anche per molti anni.

È chiaro che i quadri realizzati negli altri animali differiscono talora in modo notevole per la diversa disposizione anatomica del pancreas e per la necessità talora di asportare anche altri organi con esso in rapporto; nella quasi totalità però la sindrome che si realizza è iperglicemicoglicosurica con tendenza più o meno marcata alla chetosi. Talora l'esistenza di isole di Langerhans extrapancreatiche riesce col tempo a normalizzare la situazione.

La microangiopatia che talora si può osservare non si può considerare simile a quella umana, non è generalizzata (solo lesioni renali e raramente retiniche), è in molti casi sovrapponibile a quella dei controlli della stessa età.

2. *Diabete da β-citotossine*. – Si intendono con tale termine sostanze che in dosi idonee svolgono un'elettiva azione tossica sulle cellule β delle isole dal Langerhans, realizzando così una pancreasectomia ormonale selettiva; fra di esse la più nota ed usata è l'*allossana*, derivata dall'ac. urico. Essa esplica la sua azione tossica su molte specie animali, fra cui l'uomo, ma la sua efficacia è straordinariamente variabile non solo da specie a specie ma anche tra soggetti della stessa specie e talora dello stesso allevamento; ciò è anche da mettersi in rapporto con vari fattori legati, oltre che alle dosi, alla via di somministrazione, all'età degli animali, al tipo di alimentazione precedente, allo stato di nutrizione e alla sorveglianza dell'animale dopo l'introduzione del tossico. Di regola viene

Digitized by Google

somministrata per via parenterale a dosi idonee (attualmente ben conosciute pur se variabili individualmente) ad ottenere un d. di media gravità e duraturo e ad evitare lesioni citotossiche di altri organi ed apparati tali da modificare sostanzialmente le risultanze sperimentali.

Durante le prime 24 h dall'introduzione dell'allossana la glicemia subisce oscillazioni caratteristiche: si ha dapprima una cospicua e pronta iperglicemia dovuta ad intensa glicogenolisi epatica preceduta da un aumento della liberazione di adrenalina da parte della surrenale; segue poi una fase di profonda e talora grave ipoglicemia, che talvolta deve essere corretta con glicoso e che sembra legata all'immissione brusca di insulina dalle cellule β insulari lese dall'allossana. A partire poi dal 2° giorno si ha un progressivo aumento della glicemia che raggiunge la sua acme al 3°-4° giorno e si accompagna all'instaurarsi del classico quadro dismetabolico diabetico: glicosuria, poliuria, polidipsia, perdita di peso. Tale situazione può rimanere costante oppure evolvere verso la chetoacidosi ed il coma; solo eccezionalmente, in rapporto a processi di rigenerazione o neoformazione β-cellulare, lo stato dismetabolico si attenua fino a scomparire.

Istologicamente il processo citotossico pancreatico si completa entro 48 h; s'inizia con la degranulazione delle cellule, cui segue un quadro atrofico con dissociazione delle cellule insulari e comparsa di spazi microscopicamente vuoti tra queste e il seno capillare; dopo 5-10 h le β-cellule più lese presentano un'intensa picnosi nucleare e vacuolizzazione che portano nelle 12 h successive alla distruzione definitiva e al loro riassorbimento, sicché dopo 48 h le isole del Langerhans sono costituite solo da cellule α.

Anche il fegato ed il rene, indipendentemente dalla durata e dalla gravità del d., mostrano lesioni precoci da allossana; nel fegato steatosi e necrosi, nei reni lesioni tubulari con vacuolizzazione, degenerazione idropica e necrosi.

Il meccanismo d'azione dell'allossana non è ancora chiarito; da recenti ricerche sembrerebbe di poter ritenere che il tossico abbia un punto di attacco primario a livello della parte esterna della membrana cellulare, con modificazioni della permeabilità, probabilmente in rapporto con i gruppi sulfidrilici della membrana stessa; ne conseguirebbero alterazioni funzionali degli enzimi intracellulari (blocco dei processi ossidativi intramitocondriali) e quindi la degenerazione e la necrosi. Ciò che non è ancora chiaro è l'elettiva sensibilità delle cellule β.

Negli animali resi diabetici con l'allossana compare in una elevata percentuale la lesione microangiopatica, specialmente localizzata al rene e alla retina. Si tratta di lesioni talora assai suggestive nei confronti di quelle umane; ma ne differiscono perché non compaiono in tutti gli animali, non sono ubiquitarie, sono strettamente dipendenti dal dismetabolismo e dalla durata della malattia, sono analoghe a quelle che si riscontrano negli animali vecchi non diabetici, talora si manifestano anche in animali allossanizzati ma non divenuti diabetici e soprattutto solo raramente realizzano un quadro morfologico (specie retinico) completo e sovrapponibile a quello umano.

3. *Diabete da ormone somatotropo (GH).* – Tenendo presenti le azioni metaboliche possedute dal GH, prima ricordate, e gli elementi clinicobiochimici derivati dagli studi sull'acromegalia, si è tentato di riprodurre il quadro diabetico con l'introduzione di somatotropina.

Il quadro che si ottiene dopo pochi giorni è quello tipico del d. umano, con iperglicemia e glicosuria ma con bilancio azotato positivo anziché negativo: la malattia può evolvere rapidamente verso la chetoacidosi e la morte o rimanere stazionaria. A livello delle isole di Langerhans si osservano alterazioni degenerative accompagnate talora da intensa attività mitotica. È stata riscontrata di regola un'iperinsulinemia più o meno marcata. La microangiopatia è presente a livello renale, retinico e muscolare con caratteristiche istologiche suggestive ma anche con divergenze importanti rispetto al quadro della malattia diabetica umana, analogamente a quanto s'è detto a proposito del d. da allossana.

4. *Diabete steroideo.* – Sulla base delle conoscenze circa l'azione metabolica degli steroidi surrenalici e dell'osservazione clinica di sindromi iperglicemieoglicosuriche in soggetti cushinghiani o trattati con alte e prolungate dosi di cortisolo, si è cercato di provocare un quadro simildiabetico negli animali (specie cane, cavia, coniglio) mediante la somministrazione di glicocorticoidi; è stato dimostrato che sono efficaci solo dosi molto elevate e che è necessario che gli animali siano preventivamente iperalimentati con diete ricche di glicidi e lipidi; il d. si manifesta dopo 5-10 giorni, è transitorio, non presenta glicosuria a digiuno, ha un bilancio azotato negativo, è resistente all'insulina, raramente diventa acidotico; è iperinsulinemico, si accompagna a segni istologici di stimolazione delle β-cellule e ad una vasculopatia solo per certi aspetti simile a quella umana, localizzata solo a livello renale e retinico e reversibile con la sospensione del trattamento (v. CORTISONE E CORTISONICI).

5. *Diabete da carenza insulinica sperimentale da anticorpi.* – Si basa sul fatto che l'introduzione di siero antinsulina di cavia provoca nei topi un quadro simildiabetico causato dalla neutralizzazione dell'insulina endogena. Si realizza molto rapidamente, presenta i sintomi classici, è in molti casi reversibile, non si accompagna a lesioni microangiopatiche.

6. *Diabete da altre sostanze.* – Recentemente è stato dimostrato che le *benzotiodiazine*, da cui derivano molti diuretici saluretici, possono provocare iperglicemia e glicosuria, evidenziando o aggravando un d. preesistente o in atto. Non si riesce con tali farmaci a provocare un vero d. sperimentale ma è utile conoscere tale azione collaterale dato anche il largo impiego dei loro derivati nella pratica clinica. Il meccanismo d'azione è ancora incerto.

La *florizina* produce solo una marcata glicosuria, senza iperglicemia, per alterazione dei meccanismi di riassorbimento tubulare del glicoso. Il cosiddetto *d. florizinico* non può quindi essere considerato un modello sperimentale per la malattia diabetica, ma, se mai, per il d. renale.

Ereditarietà

Non vi sono più dubbi ormai che la malattia diabetica abbia un'etiologia genetica. Questa osservazione è sostenuta da numerosi dati di fatto: l'elevata frequenza (oltre il 40%) di parentela ammalata nei soggetti diabetici contro l'1% della popolazione sana; la maggior incidenza di d. nelle popolazioni in cui v'è un'alta incidenza di matrimoni tra consanguinei; lo studio della malattia nei gemelli; le indagini sul d. coniugale secondo le quali v'è un'incidenza decrescente dal gemello monocoriale al figlio di entrambi i genitori diabetici, al figlio di un genitore diabetico con nonno dell'altro genitore anch'egli diabetico e così di seguito fino a parentele sempre meno strette e infine ai figli di genitori sani; l'esistenza di una maggiore penetranza nell'età giovanile, rivelata dalla maggiore percentuale di figli diabetici in coppie divenute diabetiche in età inferiore ai 40 anni in confronto a quelle ammalatesi dopo i 40 anni, etc.

Se tale concetto è ormai condiviso dalla quasi totalità degli studiosi, non altrettanto certe e conosciute sono le modalità di trasmissione della malattia. Si ammettono attualmente 4 possibilità:

1) che vi sia la trasmissione di un gene recessivo (autosomico) responsabile del d. grave dell'infanzia e di un gene dominante responsabile del d. dell'adulto; tale trasmissione avrebbe un carattere anticipante nel senso che la malattia tende a manifestarsi, nelle generazioni che si susseguono, sempre più precocemente e con maggiore gravità;

2) che al gene principale o protagonista (recessivo o dominante) si associno altri geni « modificatori »; si avrebbe

Digitized by Google

così una trasmissione di tipo multifattoriale, operata da numerosi geni diversi e indipendenti ma capaci, insieme, di condizionare la comparsa della malattia anche senza la presenza del gene protagonista;

3) che l'alterazione genetica consista in una mutazione operante a livello del gene che presiede alla sintesi insulinica;

4) che vi sia la trasmissione a carattere mendeliano dominante di un gene correlato con un fattore antagonista dell'insulina di cui si dirà meglio in seguito: la sinalbumina di Vallance-Owen (v. sotto).

Di queste quattro possibilità due godono attualmente dei maggiori favori: quella legata all'esistenza di un singolo gene autosomico recessivo e l'altra basata su un meccanismo multifattoriale.

La teoria recessiva prevede che i diabetici che divengono tali in età giovanile siano degli omozigoti rispetto al carattere, mentre quelli che lo divengono in età più tardiva siano degli eterozigoti; essa, pur essendo abbastanza persuasiva e come tale seguita da molti studiosi, non riesce a spiegare il fatto che il numero di soggetti diabetici è certamente inferiore a quello che si dovrebbe avere secondo il concetto di recessività; si rende pertanto necessario ammettere una penetranza incompleta del carattere onde poter spiegare la stessa variabilità di incidenza.

La teoria multifattoriale, che ricalca quella attualmente ammessa per l'ipertensione essenziale, presuppone che non vi sia una divisione netta fra normalità e d., ma piuttosto una gradualità continua fra normalità e patologia. In realtà, a sostegno di questa ipotesi, esistono alcune osservazioni statistiche tratte da uno studio non selettivo di un ampio campione di popolazione di una cittadina anglosassone: non è stato possibile evidenziare una netta distribuzione tra i valori glicemici dei soggetti in modo da consentire una divisione tra normali e patologici, neanche se la ricerca è condotta sul comportamento della tolleranza glicidica in parenti in I grado di diabetici. Se la trasmissione della malattia fosse legata ad un solo gene recessivo si dovrebbe avere una distribuzione bimodale dei valori glicemici tra normali e patologici, mentre in realtà la distribuzione ha carattere continuo sia nei parenti di diabetici, sia nei controlli. Questa osservazione però sarebbe completamente valida se non si dovesse tener conto di tutta una serie di fattori ambientali che potrebbero essere in gran parte responsabili dell'apparente continuità dei valori glicemici.

In qualunque modo si realizzi il fenomeno sta di fatto però che il gene diabetico è caratterizzato da bassa penetranza e da variabile espressività: ne conseguono da un lato la trasmissione non obbligata e la necessità del concorso di diversi fattori esogeni ed endogeni per la sua estrinsecazione clinica e dall'altro la multiformità delle caratteristiche anatomiche, biochimiche, cliniche ed evolutive.

Nella discussione della problematica dell'ereditarietà della malattia diabetica non può non essere sottolineato che tale concetto deve esser inteso, sul piano clinico, in senso più vasto, comprendendovi anche i quadri vascolopatici (macro- e microangiopatia), l'obesità, la gotta, la cosiddetta diatesi neuroartritica. Sono soprattutto i primi due elementi (vascolopatia ed obesità) che rivestono un'importanza clinicopatogenetica e fisiopatologica di grande rilievo come le statistiche e gli studi degli ultimi 20 anni hanno ampiamente dimostrato. Su queste basi si è venuto configurando il concetto di malattia diabetica potenziale intesa in senso genetico nella quale, oltre ai fattori prima discussi (eredità diabetica vera e propria, vascolopatia, obesità, gotta, etc.), si devono tener presenti alcune complicanze dello stato gravidico (aborti, idramnios, tossicosi gravidica, elevata mortalità perinatale) ed infine l'ipersomia fetale.

Infine si deve ricordare che esistono numerosi fattori diabetogeni non genetici, di varia natura, che possono favorire l'espressione fenotipica della tara genetica (gravidanze ripetute, stress d'ogni tipo, malattie infettive, iperalimentazione, obesità, azioni ormonali e farmacologiche, etc.); la loro incidenza è ovviamente diversa a seconda della penetranza ed espressività del fattore genetico: essi costituiscono elementi favorenti, acceleranti o evidenzianti la situazione ereditaria, sicchè il complesso clinicobioumorale presentato dal paziente diabetico risulta essere l'espressione della reciproca variabile concorrenza del danno genetico e dei fattori esogeni ed endogeni diabetogeni non genetici.

Ipotesi patogenetiche

Sulla base dei concetti sopra espressi sono state affacciate numerose teorie patogenetiche, fondate sulle acquisizioni fisiopatologiche sempre più numerose degli ultimi anni; dalla primitiva e per molti anni unica concezione del d. come malattia da carenza insulinica, si è via via passati al d. come discrinia complessa dovuta al reciproco rapporto fra secrezione insulinica ed azione delle costellazioni ormonali controinsulari, al d. come malattia dovuta a fattori periferici condizionanti una ridotta attività biologica dell'insulina, essendo l'ormone, come risulta dai dosaggi insulinemici, presente nel sangue del diabetico in quantità ridotta, normale o anche aumentata. Si sono in sostanza venute configurando due opposte correnti di pensiero: quella che sostiene la patogenesi centrale o pancreatica e quella che invoca invece una patogenesi periferica od extrapancreatica.

Un esame critico delle varie ipotesi, oltre a far meglio luce su alcuni punti in discussione, permette di comprendere con maggiore obiettività i più importanti aspetti clinici della malattia diabetica in una prospettiva patogenetica unitaria.

1. *Difetto del glicorecettore della β-cellula pancreatica.* – È attualmente l'ipotesi più accreditata e più studiata specie da quando sono stati meglio precisati i meccanismi con cui avvengono la sintesi e la secrezione dell'insulina. Dei due fenomeni e dei due fattori che li stimolano il più noto attualmente è quello secretivo.

È ormai acquisito che l'insulina si secerne principalmente con un meccanismo emiocitosico che usufruisce della funzione di espulsione microtubulare-microfilamentosa con l'intervento dei Ca^{2+} ed in molti casi di un flusso transmembrana di Na^{+} e che coinvolge il sistema del 2° messaggero cioè l'adenilciclasi-3'-5'-AMP-ciclico-fosfodiesterasi. Si ammettono anche la liberazione del contenuto granulare nel citoplasma e la diretta dismissione di ormone dal reticolo endoplasmico.

Due meccanismi principali sono stati prospettati per spiegare la secrezione insulinica sotto vari stimoli (ormoni, catecolamine, farmaci, substrati comuni come il glicoso, gli acidi grassi liberi, i corpi chetonici, gli aminoacidi): il *regulator site mechanism* che ammette la presenza di un recettore β cellulare specifico per substrati ed ormoni, capace di regolare l'assunzione di Ca^{2+} o il flusso transmembrana di Na^{+} o la concentrazione di AMPc ed il *substrate site mechanism* secondo il quale solo gli zuccheri che vengono metabolizzati dalle β-cellule (glicoso, mannoso e fruttoso) sono capaci di promuovere la secrezione insulinica a differenza di quelli che o non sono fosforilati o non sono metabolizzati dopo la fosforilazione.

Si tratta di ipotesi che presentano ciascuna elementi a

Digitized by Google

favore e qualche incertezza. Solo apparentemente però sono divergenti: possono infatti essere fra loro collegate ed interdipendenti pur evidenziandosi che il processo di stimolazione deve essere differenziato sia nel senso dello stimolo (azione recettoriale o intervento metabolico nella cellula stessa) sia nel senso della risposta della β-cellula (emiocitosi o emiocitosi + resintesi). Mediante l'impiego di metodiche di stimolazione continuata si sono potute precisare alcune particolarità di grande interesse: anzitutto che la risposta dell'insulinosecrezione è diversa a seconda della concentrazione e tipicamente bifasica a concentrazioni più elevate: un primo picco immediato ed un secondo, tardivo (dopo 30 min) progressivamente crescente. Ciò dimostra chiaramente l'esistenza di due compartimenti di ormone intracellulare, il primo corrispondente al *pool labile* (2%) ed il secondo al *pool stabile* (98%) di insulina. Inoltre consente di ritenere il secondo costituito da ormone di riserva via via sintetizzato sotto lo stimolo glicidico (si sa infatti che la sintesi insulinica attraverso la proinsulina avviene in ca. 30 min) e che tale insulina di riserva sia trasferita successivamente nel compartimento labile quando questo esaurisse la sua scorta con meccanismi ora ignoti.

Tornando ai vari stimoli effettori si può pertanto ritenere che vi siano sostanze come il glucagone, gli enterormoni e le sulfaniluree che agiscono esclusivamente sul *pool* labile dell'insulina e danno infatti risposte monofasiche la cui intensità è in rapporto alla dose di stimolatore e all'entità di riserva insulinica preesistente nella β-cellula e sostanze, come il glicoso e forse alcuni aminoacidi, che, interferendo nei processi di sintesi, inducono risposte bifasiche in dipendenza di un intervento diretto o indiretto sul *pool* stabile dell'ormone. L'intero processo sembra poi essere regolato dall'intervento nervoso attraverso le catecolamine: è infatti appurato che lo stimolo degli α-recettori inibisce e quello dei β-recettori stimola la secrezione ormonale.

L'acquisizione di tutti questi elementi, qui solo schematicamente ed essenzialmente esposti, comporta la possibilità di distinguere sul piano fisiopatologico il processo di secrezione da quello di sintesi dell'insulina, con risvolti patogenetici e clinici di grande interesse.

Nei diabetici la risposta agli stimoli ed in particolare a quello glicidico appare alterata: il picco unico che segue all'introduzione orale o all'infusione endovena a bolo unico compare tardivamente, è quantitativamente simile al normale nelle forme lievi e va progressivamente riducendosi con l'aggravarsi del quadro dismetabolico; con l'infusione continua, preceduta da una *priming* dose, il primo picco è sempre ritardato, il secondo, normale nelle forme lievi, è sempre più ridotto nelle forme gravi, la misura della « riserva insulinica », cioè del processo di sintesi sotto infusione glicidica, rivela una progressiva riduzione dalle forme lievi fino a quelle gravi insulinodipendenti in cui il fenomeno è praticamente annullato a dimostrazione del progressivo e talora totale esaurimento delle capacità sintetiche delle β-cellule.

Gli aminoacidi (specie arginina) danno risposte per ora non precisabili: secondo alcuni bifasiche, secondo altri monofasiche.

La tolbutamide ed il glucagone provocano una risposta rapida monofasica con possibilità, per la prima, di spegnimento dell'efficacia delle somministrazioni ripetute (consumo del *pool* labile senza pronto ripristino attraverso la sintesi).

Sono sufficienti questi brevi cenni per comprendere come questo fattore patogenetico, cioè un difetto genetico di risposta β-cellulare soprattutto agli stimoli glicidici, costituisca uno degli elementi sicuramente in causa nella patogenesi della malattia diabetica riportando così l'attenzione nuovamente sul pancreas dopo la ventata delle interpretazioni cosiddette « periferiche » di cui si dirà tra poco. Inoltre sembra sufficientemente chiarito il fenomeno della evolutività della malattia diabetica e della irreversibilità sostanziale della malattia: infatti con il trascorrere del tempo all'errore probabilmente recettoriale iniziale si associa il progressivo deterioramento dei meccanismi di trasferimento dal *pool* stabile a quello labile e di quelli propri della sintesi insulinica con conseguente esaurimento funzionale della cellula e realizzazione dei quadri cosiddetti insulinoprivi o insulinodipendenti.

2. *Fattori antagonisti ed inibitori.* – Con tali termini si definiscono i fattori che con meccanismi diversi esercitano un'azione contrastante quella dell'insulina. È tuttavia bene precisare che si deve distinguere fra azione antagonista ed azione inibitrice: per antagonisti si intendono le sostanze capaci di svolgere un'attività opposta a quella dell'insulina; per inibitori invece i composti in grado di inattivare o di combinarsi con l'ormone impedendone totalmente o parzialmente la funzione. Non si tratta, come potrebbe sembrare, di una pura disquisizione terminologica; essa investe invece problemi fisiopatologici e quindi patogenetici importanti, specie per ciò che concerne gli inibitori. Non è semplice né possibile, considerata la complessità del loro meccanismo d'azione, una classificazione precisa di tutti gli antagonisti e gli inibitori in una delle due categorie prima considerate; essi devono essere quindi considerati secondo la loro principale attività. Diversi *ormoni*, che svolgono effetti opposti a quelli insulinici, possono essere considerati come antagonisti o inibitori, a seconda dei casi, dell'ormone insulare.

L'*ormone somatotropo* (*GH*), tramite le sue azioni metaboliche, segnatamente sul tessuto adiposo (liberazione di NEFA), svolge un'azione di tipo antagonista. Si è voluto vedere in questa azione un ruolo di primo piano nella patogenesi della malattia diabetica. Ma benché ancora oggi alcuni AA. sostengano questa ipotesi, in realtà la rarità con cui si è trovato nei diabetici un tasso elevato di GH, il temporaneo e talora modesto effetto terapeutico dell'ipofisectomia sia sullo stato dismetabolico sia sulla retinopatia, le caratteristiche diverse della sindrome iperglicemicoglicosurica e l'assenza o l'eccezionalità della lesione microangiopatica nell'acromegalia, la non perfetta identità della microangiopatia sperimentale da GH con quella diabetica umana spontanea, infine la mancanza del fattore genetico, costituiscono elementi sufficientemente persuasivi per sostenere che il GH non possiede azione determinante e primitiva in senso etiopatogenetico nella vera malattia diabetica.

L'*ormone corticotropo* (*ACTH*) possiede un'evidente azione diretta antagonista verso l'insulina; se si considera però anche l'effetto mediato attraverso il *cortisolo*, assume ben più precise caratteristiche di ormone controregolatore in senso oltreché antagonista anche inibitore dell'azione insulinica, inibendo il sistema di trasporto del glicoso nel muscolo scheletrico e riducendone l'utilizzazione nel tessuto adiposo. Nonostante questa importante azione controregolatrice, l'intervento dell'asse ipofisosurrenalico nella patogenesi della malattia diabetica non può assumere mai una responsabilità primitiva e determinante; essa può semmai essere il mezzo attraverso cui una condizione di d. latente vero può comparire alla ribalta clinica.

Anche l'*ormone tireotropo* (*TSH*), essenzialmente tramite gli *ormoni tiroidei*, svolge un'azione antagonista, come è dimostrato da numerose osservazioni cliniche; l'effetto inibitore, da alcuni sostenuto sul piano strettamente meta-

Digitized by Google

bolico, non è ancora sufficientemente dimostrato su quello clinico, anche se è molto probabile che uno stato ipertireosico possa essere un mezzo di rivelazione di un'eredità diabetica latente.

Collegata con gli ormoni tiroidei è l'azione delle *catecolamine*. Essa appare duplice: una antagonista per i fenomeni di neoglicogenesi, glicogenolisi e lipolisi ed una inibitrice per l'effetto di blocco della secrezione insulinica a livello delle β-cellule. È tuttavia assai difficile precisare quanto tali effetti incidano direttamente nella patogenesi del d., per quanto si sia propensi a ritenere che il loro intervento sia solo aggravante per determinati aspetti biochimicometabolici (chetoacidosi) piuttosto che un momento determinante la comparsa della malattia stessa.

Sostanza di grande rilievo ai fini della regolazione omeostatica dell'insulina è il *glucagone*, la cui azione è stata assimilata, per molti aspetti, a quella del GH, se si fa eccezione dell'azione protidosintetica, specifica per quest'ultimo. Esso possiede nei confronti dell'insulina una duplice attività: un ruolo tipicamente antagonista ed un effetto, peraltro non ancora del tutto chiarito, di stimolo sulla secrezione dell'ormone. È difficile anche in questo caso precisare se il glucagone abbia un ruolo nel determinismo della malattia diabetica; allo stato attuale delle conoscenze la risposta è negativa pur considerando la sua grande importanza nella fine regolazione dell'attività insulinica.

Non univoci e di non grande rilievo i dati riguardanti in proposito gli *ormoni gonadici*; il loro intervento nella patogenesi della malattia diabetica sembra del tutto marginale.

Da quanto esposto emerge nella sua complessità l'azione modulatrice svolta da alcuni ormoni nella dinamica glicolipoprotidica dell'individuo sano e del diabetico. L'insieme di questi fenomeni però deve essere considerato, al momento attuale, come secondario agli stessi effetti insulinici e non certo come determinante primitivo di un'ipoattività insulinica caratteristica della vera malattia diabetica; si tratta in altre parole di singoli fattori che agiscono nel mantenimento di un'omeostasi metabolica, in cui ovviamente all'insulina spetta un ruolo preminente.

Oltre agli ormoni, il gruppo delle sostanze dotate di attività antagonista o inibitrice verso l'insulina comprende anche alcuni *fattori plasmatici* con caratteristiche biochimiche e biologiche variamente definite.

A parte alcune frazioni proteiche e lipoproteiche contenute nel siero che svolgono azione inibente durante le manipolazioni tecniche per i dosaggi insulinemici o in particolari circostanze metaboliche (chetoacidosi), non ancora perfettamente determinate da un punto fisicochimico e soprattutto biologico e di interesse patogenetico relativo, il primo fattore inibente di rilievo è la *sinalbumina* di Vallance-Owen. Tale fattore migra con le albumine nel siero del diabetico, vi si trova in concentrazione superiore a quella del normale, svolge azione antinsulina nella titolazione dell'ormone su diaframma di ratto, possiede una dinamica dopo carico di glicoso nel senso che tende a zero nel normale mentre non si riduce o aumenta nel diabetico. Il suo interesse è ovvio anche perchè è stata dimostrata la sua presenza in famiglie diabetiche, in cui si trasmette con caratteristiche di dominanza; tuttavia recenti critiche metodologiche e la dubbia attività inibente *in vivo* non consentono di attribuirgli l'importanza e il significato patogenetico che alcuni AA. vorrebbero.

L'*insulina coniugata*, cioè l'insulina polimerizzata o veicolata da una macromolecola basica, verosimilmente formatasi a livello epatico durante il primo passaggio dell'insulina secreta dal pancreas ha caratteristiche biologiche peculiari sulle quali ritorneremo più avanti; ciò che interessa in questa sede è la sua proprietà di ridurre, sino alla completa inibizione, l'utilizzazione di insulina cristallina su diaframma di ratto *in vitro*; tale fenomeno di inibizione scompare o si riduce notevolmente con l'aggiunta di estratto di tessuto adiposo al mezzo ambiente, dopo cioè che si sono realizzate le condizioni per la trasformazione o l'attivazione della forma insulinica coniugata. È probabile che il meccanismo con cui la coniugata agisce consista in un'inibizione competitiva a livello dei recettori cellulari specifici per l'ormone; allorché la coniugata, per l'intervento del suo fattore di trasformazione, viene utilizzata anche dal muscolo, il fenomeno competitivo si riduce ed anche l'insulina libera o cristallina può svolgere la sua attività metabolica. Il comportamento delle due forme insuliniche, dopo carico di glicoso, lascia prevedere che tale fenomeno si possa realizzare anche *in vivo* attribuendo così un significato fisiopatologico di grande rilievo alla coniugazione dell'insulina e all'attività biologica della forma legata. Analogo discorso può essere fatto per le *altre forme di insulina circolante*, diversamente definite dai vari AA.; infatti sempre più concorde va divenendo oggi l'opinione degli studiosi che non vi siano sostanziali differenze fra di esse, risultando sempre da una trasformazione a livello epatico che consiste essenzialmente in un più elevato peso molecolare con conseguenze biologiche note solo in parte.

Di maggior rilievo è invece l'interesse suscitato dalla *proinsulina*, perché indubbiamente la sua somiglianza strutturale potrebbe consentire di ammettere un meccanismo di inibizione per competizione recettoriale; ma, a parte le ricerche finora condotte *in vitro* con esito in gran parte incerto, non esiste la prova che nel diabetico vi siano quantità di proinsulina circolante elevate e tali da far loro attribuire un significato fisiopatologico e patogenetico nella malattia diabetica umana.

Come appare chiaro il maggiore interesse fra tutti questi fattori *antinsulinici* è presentato dagli inibitori e, fra questi, da quelli (sinalbumina, insulina ad alto peso molecolare, proinsulina) per i quali si può ipotizzare un meccanismo di inibizione per competizione recettoriale periferica. Infatti non possono non essere sottolineati alcuni punti: in primo luogo la constatazione che tutte queste sostanze esplicano, sia pure in differenti condizioni sperimentali, una ben chiara azione insulinosimile e sembrano possedere il nucleo base dell'insulina; in secondo luogo il loro meccanismo d'azione presenta molti punti in comune; infine è ipotizzabile un loro attivo intervento *in vivo*, con evidenti risvolti patogenetici e clinici sui quali si ritornerà in seguito in una breve sintesi fisiopatologica conclusiva.

3. *Forme di insulina circolante*. – Per una più esatta comprensione del problema dell'insulina circolante è opportuno premettere alcuni brevissimi cenni sui metodi di dosaggio dell'ormone nei liquidi biologici. Essi si possono dividere in due gruppi: immunologici e biologici.

Gli *immunologici*, praticamente paragonabili fra loro, hanno un'elevata sensibilità, buon potere discriminatorio e quindi buona riproducibilità, discreta semplicità di esecuzione; molto recentemente sono state avanzate riserve circa la specificità in quanto essi dosano anche la proinsulina; ma, a parte che non è stato dimostrato che nel diabetico vi siano elevate quantità di proinsulina in circolo, un errore del 10% ca. (percentuale della quantità di insulina dosata nel siero rappresentata dalla proinsulina) può essere giudicato ancora accettabile. L'insulina dosata con tali metodi viene abitualmente espressa con la sigla IRI (insulina reattiva immunologicamente).

I *biologici*, che rilevano le modificazioni quantitative che l'insulina è capace di indurre sul consumo e catabolismo del gli-

Digitized by Google

coso sia su tessuti isolati sia nell'animale *in toto* o in organi perfusi, presentano una sensibilità molto differente da caso a caso. La specificità è sotto discussione a causa del fatto che il siero di soggetti a pancreas integro possiede una parte di effetto insulinico che non è possibile inibire con antisiero antinsulina; da tempo si è perciò introdotto il termine di attività similinsulinica (ILA: *insulin like activity*) per definire il complesso degli effetti biologici che l'insulina del siero può svolgere a livello tessutale. La riproducibilità dei risultati è soddisfacente e accettabile specie per le tecniche più raffinate, che però sono piuttosto complesse e pertanto confinate nei laboratori più specializzati.

Un confronto fra i risultati ottenuti con i vari metodi di dosaggio mette in evidenza che i livelli insulinemici del soggetto normale a digiuno sono differenti a seconda delle metodiche impiegate; a parte le critiche di ordine tecnico, tali discordanze sembrano dovute al fatto che da un lato il metodo immunologico non sembra in grado di rilevare tutta la vera attività insulinica plasmatica (quota non immunoreattiva) e dall'altro che a livello del tessuto adiposo esistono uno o più fattori in grado di rivelare (evidenziandole sul piano fisicochimico) quote insulinemiche non svelabili con il comune metodo del diaframma dove tali fattori non sono presenti.

Si profila così la necessità di distinguere l'insulina circolante in due forme principali: una prima, libera o cristallina o immunosopprimibile o tipica o piccola, con peso molecolare di ca. 36.000, che agisce a livello sia del tessuto muscolare sia del tessuto adiposo, migra elettroforeticamente nella zona albumina-α-globuline, ha carica elettrica negativa; ed una seconda, cosiddetta *coniugata* o atipica o non immunosopprimibile o grande, con peso molecolare di ca. 80-100.000, che agisce a livello del tessuto adiposo e per divenire attiva a livello muscolare abbisogna della presenza di estratto di tessuto adiposo, migra elettroforeticamente con le β-globuline, ed è veicolata da una proteina basica a carica positiva oppure circola in forma polimerica. Pare ormai provato da numerose ricerche sperimentali che questa seconda forma di insulina origini dalla prima, che rappresenta quella pancreatica, durante il primo passaggio attraverso il fegato; quivi ca. il 50% dell'insulina libera viene catturata, in parte catabolizzata mediante l'intervento di alcuni sistemi enzimatici (v. sotto) e in parte polimerizzata o coniugata con il vettore proteico sicchè viene riversata in circolo con un maggiore peso molecolare e con proprietà biologiche diverse.

Allo scopo di chiarire meglio il significato di queste due forme di insulina circolante sono stati condotti studi dinamici sotto carico di glicoso confrontando i risultati dei dosaggi contemporanei con metodi immunologico e biologico. A parte il fatto che si è potuto confermare che la similinsulina libera equivale alla IRI, si è osservato un fatto degno di grande interesse, cioè che di fronte allo *stress* metabolico il comportamento è differente nel normale e nel diabetico: nel normale l'insulina libera aumenta e quella coniugata diminuisce, mentre nel diabetico la libera diminuisce e la coniugata tende a non variare o ad aumentare. Tale differente comportamento presenta una certa variabilità a seconda della forma clinica di d. ma nel complesso si differenzia sempre in modo sostanziale da quella del soggetto normale.

Il significato di tali risultati, qui solo accennati, è ancora oggi in discussione; pur con tutte le riserve che attualmente si possono ammettere, sembra verosimile che l'alterata dinamica delle due forme di insulina circolante possa giocare un ruolo di non trascurabile importanza nella patogenesi della malattia diabetica; ciò non solo per la diversa attività biologica ma anche per l'azione inibente svolta verosimilmente con meccanismo di competizione recettoriale a livello della cellula bersaglio e la diversa capacità di attraversamento delle membrane cellulari a causa della diversa grandezza della molecola.

Rimane da prendere in esame solo la *proinsulina*: questa è una proteina a catena unica di lunghezza varia da 81 residui aminoacidici (bue) a 84 (suino), che comprende la sequenza aminoacidica delle catene A e B dell'insulina unite da un segmento polipeptidico di ca. 30 aminoacidi detto peptide di connessione o peptide C. Considerata come il precursore intracellulare dell'insulina, essa inizia a trasformarsi in insulina nell'apparato di Golgi e probabilmente continua nella successiva fase di maturazione dei granuli; non si trasforma però interamente dal momento che in circolo si ritrova proinsulina nella misura di ca. il 10% dell'insulina ematica. Tale trasformazione pare avvenire ad opera di un sistema enzimatico proteolitico del tipo tripsina che opera il distacco del peptide C dalle due catene dell'insulina. Il significato biologico del peptide di connessione non è ancora completamente chiarito ma sembra consistere nel compito di dirigere la formazione della struttura della proteina, in particolare facilitando la realizzazione di legami disolfurici. La proinsulina svolge le stesse azioni biologiche dell'insulina *in vitro* a livello sia del tessuto adiposo che di quello muscolare ma con intensità assai inferiore, pari a ca. il 5-25% a seconda delle metodiche di dosaggio usate; *in vivo* la differenza di attività, seppure assai minore, non è per ora neppure approssimativamente precisabile. La sua importanza ed il suo significato nella patogenesi della malattia diabetica non sono allo stato attuale definibili, tenuto anche conto delle difficoltà metodologiche di dosaggio: l'ipotesi che la proinsulina possa agire inibendo per competizione recettoriale l'insulina, formulata sulla base di alcune ricerche sperimentali per altro non esenti da critiche, non sembra poter assurgere ad un valore patogenetico, anche in quanto, almeno fino ad oggi, non è stato dimostrato che i diabetici posseggano una quantità di proinsulina in circolo tale da rendere efficace dal punto di vista della regolazione omeostatica tale meccanismo.

4. *Anomalie della molecola insulinica.* – In stretta connessione con la trasmissione ereditaria della malattia diabetica è stata prospettata la possibilità che il danno genetico determinante consista in un'*alterazione del codice molecolare dell'insulina* e pertanto nella formazione di una *molecola ormonale anomala*. Purtroppo i tentativi eseguiti per ricercare la presenza di eventuali anomalie molecolari dell'insulina dei diabetici hanno dato risultati scarsi e contraddittori; solo in rari casi la sequenza aminoacidica è stata trovata alterata, sicché è oggi praticamente impossibile ritenere che la patogenesi della malattia diabetica sia identificabile in tale errore. Non si può nascondere il grande fascino che una simile concezione potrebbe assumere nell'intero problema etiologico e nosografico, equiparando la malattia diabetica alle emoglobinopatie e ad altre « malattie molecolari »; per ora però rimane nel campo delle intuizioni suggestive ma senza basi dimostrate.

5. *Fattori immunologici.* – In diretto rapporto con l'anomalia molecolare è il problema immunologico; infatti alcuni AA. hanno ritenuto che la malattia diabetica possa essere causata dalla presenza di una reazione immunitaria all'insulina endogena, in altre parole sia da considerarsi come una malattia da autoimmunizzazione. Che il trattamento con insulina esogena eterologa porti inevitabilmente, nella totalità dei soggetti, con variabile rapidità e con diversa intensità, alla formazione di anticorpi antinsulina, è ormai una nozione acquisita perchè confermata da numerosi contributi; ciò che è invece assai opinabile, perchè i risultati positivi sono assai scarsi e per certi aspetti criticabili, è la presenza di anticorpi antin-

Digitized by Google

sulina nei soggetti mai trattati. Per poter prevedere l'insorgenza di un simile meccanismo dovrebbe anzitutto esser dimostrata la presenza di anomalie molecolari dell'insulina che, come s'è detto, sono eccezionali e pertanto non possono costituire l'origine dell'isoimmunizzazione; oppure il processo immunitario potrebbe essere legato ad anticorpi cellulari antinsulina, ma l'assenza di linfociti sensibilizzati in pazienti mai trattati con insulina rende tale ipotesi priva di fondamento; oppure ancora potrebbe essere prospettata l'assenza di tolleranza immunologica che però richiederebbe che la molecola insulinica non circoli attraverso l'apparato linfatico fino al termine dei processi che portano alla comparsa della tolleranza stessa, il che non è affatto dimostrato; infine si è fatto ricorso ad una non ben specificata alterazione funzionale dell'apparato immunopoietico, fondata sulla frequente presenza nei diabetici di situazioni autoimmunitarie verso diversi organi o tessuti.

Sta di fatto pertanto che si è ancora nel campo delle ipotesi e che per contro esiste il dato dell'estrema rarità ed incertezza con cui anticorpi antinsulina sono stati reperiti nei diabetici mai trattati.

Anche a proposito della microangiopatia glomerulare renale sono state avanzate, su base istoimmunologica e sperimentale, ipotesi interpretative fondate su concetti autoimmunitari; tuttavia tali risultati non sono esenti da critiche per cui, allo stato attuale, questa concezione genera molte perplessità, per il momento difficilmente superabili; il fattore immunologico deve essere visto, almeno per ora, come un fenomeno collaterale secondario piuttosto che come la causa della malattia diabetica di per sé stessa.

6. *Fattori tessutali periferici e metabolismo dell'insulina.* – La ridotta attività insulinica presente nel diabetico è stata da alcuni attribuita ad un difetto dell'utilizzazione periferica dell'ormone nel senso che nel soggetto diabetico possa esservi una ridotta sensibilità degli organi bersaglio dell'ormone. È un'ipotesi suggestiva ma non esente da critiche: in primo luogo è difficile ottenere prove sperimentali convincenti di un simile asserto; in secondo luogo sembra illogico ammettere una mancata reattività all'ormone endogeno strutturalmente normale quando il diabetico risponde bene alla somministrazione di quello esogeno; infine, se la ridotta reattività fosse dovuta ad un'alterazione molecolare, allora l'errore non sarebbe più periferico ma nella stessa insulina e si ritornerebbe all'ipotesi precedentemente discussa e ritenuta non dimostrata. Altri AA. hanno prospettato che vi possa essere, alla base patogenetica della malattia un'alterazione strutturale primitiva delle membrane basali dell'organismo con ripercussione sulla permeabilità e conseguentemente sull'omeostasi metabolica. È un'ipotesi che si adatterebbe con i reperti di alterazioni capillari nei soggetti geneticamente predisposti e non dismetabolici, ma non vi sono attualmente sufficienti prove sperimentali a suo appoggio. Altri studiosi hanno preso in considerazione, come ipotesi patogenetica, i processi di degradazione dell'insulina. Come s'è già osservato il catabolismo insulinico avviene particolarmente nel fegato, rene, testicolo, pancreas, placenta. Nel fegato (che è la sede più importante) il sistema enzimatico (insulinasi) è costituito essenzialmente da una glutationinsulintransidrogenasi che, riducendo i gruppi S-S, produce la scissione delle due catene A e B; queste verrebbero poi attaccate da una peptidasi che completerebbe la successiva demolizione. Fondandosi su questi dati è stato suggerito che alla base della patogenesi della malattia diabetica esista un'aumentata attività insulinasica; ma tale possibilità contrasta anzitutto con il fatto che non sono state trovate differenze nel contenuto insulinasico fra normale e diabetico e che numerose ricerche, per quanto non definitive e non esenti da critiche, sembrano deporre per un allungamento della semivita dell'insulina nel diabetico in confronto al normale. È pertanto assai improbabile che esista un'esaltazione dei processi di catabolismo insulinico nel diabetico e soprattutto che tale ipotesi possa essere presa in considerazione come elemento patogenetico.

Conclusioni

È evidente da quanto precede che le nostre conoscenze sulla fisiopatologia e la patogenesi della malattia diabetica sono ancora piene di ipotesi, contraddizioni, incertezze. Se si considerano infatti attentamente le diverse possibilità etiopatogenetiche ci si accorge che nessuna appare completa, totalmente inattaccabile e applicabile senza riserve alla realtà clinica. L'ereditarietà della malattia sembra un dato inconfutabile, in particolare se si considerano le plurime espressioni cliniche sia in senso dismetabolico e vascolopatico, sia in senso vascolopatico soltanto, sia, infine, in senso chimico e quindi clinicamente latente. Però la modalità della sua trasmissione è ancora oggetto di studio anche se quella multifattoriale recessiva a variabile penetranza sembra soddisfare, più di altre, le attuali esigenze.

Accettato il principio della trasmissione ereditaria si deve affrontare il problema patogenetico riguardante il livello dell'alterazione genica e la sua espressione biochimicofunzionale. Trattandosi di modificazioni a carico del patrimonio desossiribonucleico viene subito fatto di pensare a ripercussioni sulle sintesi proteiche e quindi alla formazione di strutture insuliniche anomale; ma tale ipotesi, che non è priva di suggestivi elementi che bene si inseriscono nel problema generale, manca finora di una dimostrazione valida. Con la trasmissione ereditaria bene si accorderebbe anche l'ipotesi della lesione primitiva delle membrane basali e susseguente dismetabolismo, ma, a parte la necessità di prove definitive che a tutt'oggi mancano, anche questo fenomeno istopatologico dovrebbe avere un momento determinante biochimico e non può quindi giudicarsi assolutamente primitivo. L'iposecrezione insulinica potrebbe anch'essa inquadrarsi bene nell'ambito del concetto etiologico ereditario; le attuali più profonde conoscenze dei meccanismi di sintesi e di secrezione dell'ormone da parte della β-cellula e le ricerche sulla modalità di stimolazione e di risposta consentono di porre in primo piano questa ipotesi; inoltre essa sembra soddisfare anche le esigenze cliniche per quanto attiene al concetto di esaurimento evolutivo del pancreas.

Il problema degli antagonisti e degli inibitori è molto arduo e controverso. A parte il ruolo degli antagonisti ormonali veri e propri, che è quasi certamente secondario, anche se importante, nel determinismo di certi aspetti clinicoevolutivi della malattia si deve essere molto prudenti se non negativi nel giudizio anche sulla sinalbumina di Vallance-Owen, per le considerazioni prima svolte.

Altrettanto dicasi per l'ipotesi autoimmunologica, oggi giudicata con molto scetticismo e valutata più come cofattore di aggravamento di certe espressioni concomitanti della malattia come quella microangiopatica.

Il problema delle insuline circolanti è forse il più complesso sia dal punto di vista biochimico sia da quello clinico. Superate quasi interamente le incertezze sull'identificazione delle varie forme di insulina ad alto peso molecolare, rimangono importanti quesiti a proposito della vera natura dell'attività similinsulinica dosata con metodo biologico anche se la sua esistenza costituisce un fatto incontrovertibile; l'alterazione della dinamica delle due

forme dopo stress metabolico nel diabetico in confronto al normale, la conoscenza della diversa attività biologica a livello delle cellule bersaglio e la possibilità di un meccanismo di inibizione per competizione recettoriale a livello periferico costituiscono elementi a favore dell'ipotesi secondo la quale l'esistenza delle due forme insuliniche circolanti con reciproca interferenza e ad alterno gioco metabolico rappresenta un mezzo di fine modulazione dell'attività ormonale, con disponibilità di una quota di insulina circolante rapidamente trasformabile al momento del bisogno. Nonostante la suggestione di questi dati, si ritiene necessario mantenere ancora un'estrema prudenza nel giudizio in attesa di prove inconfutabili. Infine la proinsulina presenta aspetti di grande interesse, ma per ora non ha fornito dati sicuri di una sua partecipazione determinante nella patogenesi della malattia.

Un'interpretazione unitaria potrebbe essere affacciata come espressione di una sintesi critica e meditata in modo da conciliare le ipotesi cosiddette centrali con quelle periferiche. Sembra ormai certo che l'errore genetico, che costituisce il *primum movens* della malattia, si manifesti primitivamente ed essenzialmente in un'alterazione della β-cellula pancreatica che porta come conseguenza ad una tardiva e poi insufficiente risposta insulino-secretrice; il grado e l'entità di tale alterazione dipendono essenzialmente dall'incidenza e dalla variabile penetranza del fattore genetico. Con il volgere del tempo, principalmente in conseguenza del tentativo di compenso posto in atto dal pancreas per correggere il dismetabolismo glicolipidico causato dall'ipoinsulinismo e secondariamente dai vari fattori esogeni precipitanti (gravidanze, infezioni, obesità, stress, errori dietetici, etc.) l'alterazione β-cellulare si aggrava con compromissione anche delle proprietà insulinosintetiche, fino a giungere ad uno stato di esaurimento funzionale più o meno completo.

Gli altri fattori patogenetici considerati, la cui reale importanza è oggi di difficile valutazione, si inseriscono nel meccanismo fisiopatologico con peso ed importanza diversi, comunque contribuendo in modo variabile a creare quella situazione di ridotta attività biologica dell'insulina cui consegue il processo compensatorio e quindi l'esaurimento pancreatico.

Non appare pertanto più giustificato sul piano fisiopatologico il dualismo fra concezioni « centrali » o pancreatiche e « periferiche », in quanto i vari fattori patogenetici, pur in una prospettiva di valori sostanzialmente differenziabili sul piano dell'importanza e della primitività, si integrano vicendevolmente a realizzare il quadro clinico-evolutivo della malattia. È questa evolutività più o meno lenta che caratterizza le espressioni cliniche della malattia diabetica e che può, entro certi limiti, essere rallentata da un opportuno intervento terapeutico.

Si configura in tal modo il volto clinico della malattia diabetica che è da considerarsi come un'entità patologica unitaria, i cui diversi quadri clinicometabolici altro non sono che l'espressione del concorso del fattore genetico con diversa espressività e penetranza e dei fattori scatenanti o aggravanti esogeni nel determinare l'evolutività fasica unidirezionale dell'esaurimento pancreatico β-cellulare in senso sempre più insulinopenico o insulinoipoattivo.

ANATOMIA PATOLOGICA

Vengono presi in considerazione solo i reperti riguardanti la malattia diabetica trascurando quelli delle forme secondarie (pancreatiche e da controregolazione). Dal punto di vista *macroscopico* il reperto pancreatico è praticamente negativo. *Istologicamente* invece si possono evidenziare lesioni abbastanza caratteristiche: la *degenerazione ialina*, molto frequente negli adulti, estesa ad un certo numero di isole; la sostanza omogenea, eosinofila, di aspetto ialino, si deposita negli spazi extracellulari e provoca stenosi dei capillari, atrofia e necrosi dell'epitelio, fino a trasformare le isole in zolle ialine, più o meno confluenti con rari nuclei picnotici. Ad essa si associa spesso la *sclerosi* per comparsa di fibroblasti e produzione di fibre collagene iniziantisi alla periferia dell'isola e procedenti concentricamente fino all'atrofia ed alla scomparsa degli elementi epiteliali. Le β-cellule delle isole vanno incontro anche alla *degenerazione idropica* con perdita parziale o totale dei caratteristici granuli citoplasmatici; si formano così dei vacuoli che tendono a confluire, occupando l'intero citoplasma; questo tipo di lesione sembra essere caratteristico del d. giovanile ed è sostanzialmente proporzionale al grado di ipofunzione e di esaurimento dell'organo. Infine nel d. giovanile, di breve durata e grave, si possono ritrovare *infiltrati linfocitari* talora comprendenti cellule di tipo istiocitario, polinucleati neutrofili ed eosinofili; la loro interpretazione attuale è quella autoimmunitaria, pur con tutte le riserve derivanti dall'incertezza regnante a proposito di tale meccanismo patogenetico.

Dal punto di vista quantitativo, onde valutare il reale danno pancreatico, si è proceduto al conteggio delle isole, alla determinazione del loro volume totale, al conteggio differenziale dei vari tipi di cellule presenti nelle isole; si è potuto concludere che in tutti i diabetici, in misura variabile, le isole sono compromesse.

Tutti i reperti descritti si presentano con un'evidente gradualità in rapporto allo stadio evolutivo; più gravi e significativi nel d. magro giovanile, meno evidenti e quantitativamente meno significativi in quello dell'adulto, con proporzionale e progressivo aggravamento in rapporto al grado di evoluzione della malattia. Anche gli altri organi ed apparati appaiono alterati nella loro struttura anatomoistologica. Interessante è segnalare il comportamento del *glicogeno* che nel fegato è presente nel nucleo mentre manca nel citoplasma dell'epatocita; scarso nei muscoli scheletrici, è invece riccamente presente nel cuore; glicogeno si ritrova anche in misura variabile nel tratto tubulare del nefrone, nell'epitelio dei dotti del pancreas esocrino, nelle cellule β in degenerazione idropica, nell'epitelio cutaneo malpighiano, nell'ipofisi anteriore, nei granulociti neutrofili, etc.

Nella *milza* è frequente il reperto di cellule reticolari in funzione macrofagica e lipofagica evidentemente in rapporto alla funzione di rimozione plasmatica dei lipidi. Nella *cute*, sia pur raramente, si può ritrovare lo xantoma tuberoso diabetico che si presenta come un rilievo giallastro, tuberoso, circondato da un alone arrossato; preferibilmente localizzato agli avambracci e alle ginocchia; istologicamente è costituito da istiociti carichi di lipidi.

Non raramente si può riscontrare un certo grado di *osteoporosi*, praticamente analoga come quadro istologico a quella senile.

Frequente è la degenerazione parenchimatosa a carattere demielinizzante segmentario che colpisce i *nervi* e che è verosimilmente alla base della neuropatia diabetica. Attribuita da alcuni ad alterazioni trofiche per lesione dei *vasa nervorum*, da altri a turbe metaboliche, si tende oggi ad interpretarla secondo una concezione conciliativa delle due precedenti opinioni; sta di fatto che la sua precisa genesi è attualmente sconosciuta.

Di grande rilievo sono le alterazioni anatomopatologiche dell'*apparato vascolare*. A livello delle grandi e medie arterie il processo aterosclerotico è sostanzialmente identico (sia come quadro macroscopico, sia come quadro istologico) a quello dell'arteriosclerosi del non diabetico; le differenze istochimiche talora segnalate da alcuni AA. non sembrano poter assumere il ruolo di elemento diagnostico specifico. Il dato di maggior rilievo consiste nella maggior diffusione, gravità e precocità di comparsa delle lesioni nel soggetto diabetico. Le arterie più colpite sono l'aorta, le coronarie, le arterie cerebrali e quelle

Digitized by Google

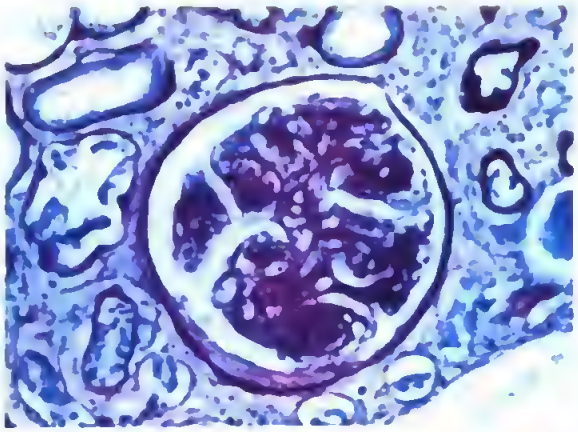


Fig. 1. Nefropatia diabetica. Presenza di formazioni nodulari, paS-positive, che conferiscono al glomerulo il caratteristico aspetto lobulare. (*Da Introzzi*).

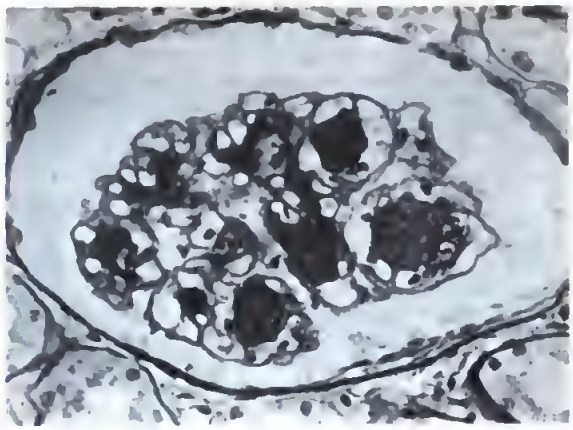


Fig. 2. Glomerulosclerosi di Kimmelstiel-Wilson: si noti la disposizione a lobuli distinti del materiale ialino paS-positivo. (*Osservazione Vernoni*).

degli arti inferiori; si deve segnalare come tale tipo di diffusione si diversifichi, sia pur di poco, da quello dell'arteriosclerosi del non diabetico.

Per le arteriole e per i capillari (microangiopatia) il problema è molto più complesso. Istologicamente la lesione, che è ubiquitaria anche se variamente diffusa, è rappresentata, per i capillari, da ispessimento della membrana basale ad opera di una sostanza acidofila, fortemente paS-positiva; per le arteriole, da ispessimenti intimali per deposizione sottoendoteliale di materiale ialino, acidofilo e da ispessimenti che interessano anche le strutture della media.

Al microscopio elettronico la membrana basale dei capillari è ispessita o risulta tale per apposizione sul versante esterno (tranne che per il rene) di sostanze elettrondense definite come similmembrana basale; nelle arteriole si notano ispessimento diffuso o circoscritto delle membrane basali endoteliali, riduzione fino alla quasi totale scomparsa delle strutture elastiche della membrana elastica interna.

Un cenno particolare meritano, a proposito delle lesioni microvascolari, due organi: la retina ed il rene, in virtù della frequenza con cui vengono colpiti, la gravità del decorso e della prognosi, la peculiarità delle lesioni.

A *livello retinico* la microangiopatia sembra consistere essenzialmente in una perdita selettiva di elementi cellulari murali dei capillari che divengono così sede di *shunts* ad alto volume e sviluppano estroflessioni a tendenza microaneurismatica capaci di lasciare precocemente filtrare nella retina circostante proteine ed emazie; ne conseguono una neoformazione capillare caratteristica, zone di atrofia da riassorbimento delle emorragie; sicché nello stadio florido dominano i microaneurismi, le emorragie, i fenomeni degenerativi ed essudativi; in ca. il 20% si presenta un quadro cosiddetto proliferante per notevole neovascolarizzazione, proliferazione connettivale in corrispondenza dei vasi neoformati, cicatrizzazione ed organizzazione connettivale che tende ad evolvere più o meno rapidamente verso la cecità.

Al microscopio elettronico la membrana basale dei capillari risulta irregolarmente ma notevolmente ispessita con caratteristiche analoghe agli altri tessuti.

Il *rene*, affetto dalla caratteristica sindrome di Kimmelstiel-Wilson, si presenta all'esame macroscopico aumentato di volume, di consistenza pastosa, capsula svolgibile non ispessita, superficie esterna pallida, liscia. Al taglio la corticale appare ispessita, di color grigio-giallastro, con glomeruli che a luce incidente paiono ingranditi e grigi. Esaminando il viscere istologicamente e poi anche al microscopio elettronico si può evidenziare che la nefropatia diabetica non si esaurisce nella lesione capillare ma risulta dalla somma di un complesso di fattori: la sofferenza capillare che gioca un ruolo predominante, la lesinne arteriolare e quella interstiziale batterica secondaria.

La lesione glomerulare si può estrinsecare sotto tre diversi quadri istopatologici: la glomerulosclerosi nodulare, la glomerulosclerosi diffusa e le lesioni essudative glomerulari. Oggi si ritiene che la forma diffusa preceda nel tempo quella nodulare benchè le due si possano ritrovare, anche se di rado, dissociate; la forma essudativa non sarebbe invece tipica e se ne richiede l'associazione con altri tipi morfologici. La forma nodulare si caratterizza per l'accumulo di materiale ialino sotto forma di noduli da 5 a 150 μ di diametro, isolati o multipli, che tendono a trasformare l'intero glomerulo in una massa omogenea, acidofila, fortemente paS-positiva (figg. 1 e 2). La forma diffusa consiste in un ispessimento della parete dei capillari glomerulari con riduzione sempre maggiore del lume, seguita da completa ialinizzazione. La forma essudativa è costituita da depositi rotondeggianti di sostanza omogenea, acidofila, sia sul capillare sia sulla faccia interna della capsula del Bowman, oppure nell'interno del lume capillare.

Al microscopio elettronico si è precisato che le cellule del mesangio, proliferando e dimostrando un incremento della loro matrice citoplasmatica, sembrano giocare un ruolo di rilievo nel produrre la sostanza chiamata similmembrana basale; sicché questa è autenticamente ispessita o risulta tale per apposizione sul versante endoteliale di sostanze elettrondense (fig. 21); frequente è il riscontro di numerose fibrille collagene frutto dell'attivazione mesangiale.

Per la lesione arteriolare non vi è nulla di particolare da aggiungere a quanto è stato detto sopra.

La lesione interstiziale è caratterizzata da infiltrati leucocitari nell'interstizio parenchimale con più o meno evidente sofferenza tubulare diffusa; l'associazione con le lesioni glomerulari e arteriolari in soggetti normotesi conferisce una nota abbastanza caratteristica alla componente pielonefritica del rene diabetico, sì da consentire la diagnosi differenziale dalla pielonefrite del soggetto non diabetico. Inoltre non è raro il riscontro di quadri di necrosi papillare acuta o, più frequentemente, cronica.

FORME CLINICHE

I criteri nosografici genericamente impiegati nella classificazione e suddivisione dei vari tipi clinici con cui la malattia diabetica si suole presentare nella pratica, risentendo di basi informative talora cliniche, talaltra biochimiche, hanno portato alla formulazione di inquadramenti che, pur essendo per certi aspetti accettabili sul piano clinico, hanno creato notevole confusione.

Anzitutto bisogna precisare che non possono essere inclusi nella malattia diabetica quei quadri disglicemicodislipemici che conseguono ad alterazioni destruenti del pan-

Digitized by Google

creas o da eccesso di secrezione di ormoni cosiddetti controinsulari; ai primi si addice meglio il termine di *d. pancreatico*, ai secondi quello di *d. da contraregolazione*. Ad ambedue mancano i presupposti etiopatogenetici fondamentali che conferiscono alla vera malattia diabetica la dignità di malattia primitiva ed autonoma: l'*errore genetico*, ormai da tutti ammesso, anche se non si conosce esattamente la modalità di trasmissione, la *presenza della componente microangiopatica ubiquitaria*, il *progressivo deterioramento dell'attività biologica dell'insulina* cui concorrono fattori pancreatici (forse i più importanti) e fattori extrapancreatici, la conseguente possibile *evolutività*.

Malattia diabetica, quindi, e non sindrome, come anche recentemente alcuni vorrebbero, definita come una *malattia endocrinometabolica a trasmissione ereditaria, con componente microangiopatica ubiquitaria probabilmente specifica, a patogenesi ignota, caratterizzata da una ridotta attività biologica dell'insulina, che si estrinseca, pur nella sua unitarietà, in quadri clinici diversi cui corrispondono vari stadi di evolutività e di gravità, ciascuno con una situazione biumorale ed endocrinometabolica relativamente ben definita.*

Il criterio quindi che sarà seguito in questa esposizione si fonda su una base fisiopatologica (sopra esposta) e clinicometabolica che tiene conto in particolare della condizione o della capacità insulinica dei singoli soggetti in rapporto alla fenomenologia clinica e quindi alla situazione dismetabolica in genere.

Distinguiamo anzitutto (tab. I) la *malattia diabetica potenziale*, da molti definita « prediabete »; è la condizione nella quale si trovano quei soggetti la cui anamnesi presenta una certa incidenza di familiarità diabetica o di altri fattori ritenuti a questo proposito rilevanti (vascolopatie, gotta, obesità, ipersomia fetale, etc.); comprende il periodo che va dal concepimento alla comparsa della prima manifestazione dismetabolica. Di regola il livello glicemico in questa fase è normale e le prove di tolleranza glicidica, anche ormonalmente condizionate, sono negative. La frequente iperinsulinemia riscontrabile in questi soggetti sembra doversi mettere in rapporto (almeno in un certo numero di casi) con lo stato di obesità; infatti già in questa situazione, è stata dimostrata un'insufficiente risposta insulinemica allo stimolo glicidico pur in assenza di un'alterazione delle prove da carico. Questa situazione può rimanere tale per tutta la vita od evolvere verso forme con alterazioni metaboliche, in rapporto da un lato all'incidenza del fattore genetico e dall'altro di fattori precipitanti ben noti e sui quali si ritornerà in seguito. È bene osservare che questa fase potrà anche essere ridotta nel tempo ed infine eliminata grazie ai futuri progressi dell'indagine diagnostica; la sua stessa esistenza potrebbe essere messa in dubbio ammettendo che il tentativo di compenso β-cellulare s'inizi assai precocemente dopo la nascita o dopo il concepimento e si manifesti con fenomeni bioumorali e dismetabolici iniziali la cui rapidità ed intensità di realizzazione dipendono dai fattori intrinseci ed estrinseci prima accennati.

A questa fase segue quella di *malattia diabetica latente* che comprende quei soggetti che sono stati diabetici durante una gravidanza o in periodo di obesità o sotto terapia steroidea ma che al momento presentano una curva di tolleranza glicidica normale e quelli che, essendo peraltro normali e con glicemia a digiuno normale, presentano un test da carico, condizionato o meno, alterato; è evidente che non è sufficiente un solo saggio ma che, per essere ben certi, occorre ripetere nel tempo più volte tale prova. In questa fase, che può rimanere tale per tutta la vita o evolvere verso quella seguente e pertanto verso la malattia diabetica clinica, assumono un ruolo molto rilevante i fattori scatenanti, fra cui rivestono particolare importanza la gravidanza, le infezioni, l'iperalimentazione, l'obesità, gli stress, alcuni farmaci (cortisone, diuretici, etc.); inoltre si ritrova con frequenza l'associazione con la vascolopatia sia nei pazienti sia nei loro familiari.

I confini fra malattia diabetica potenziale e quella latente sono, alla luce di quanto s'è detto, incerti e difficilmente precisabili, soprattutto perché gli attuali mezzi diagnostici anche fini (prove da carico e stimolo, determinazione e dinamica insulinemica, studio al microscopio elettronico dei piccoli vasi, quadro lipemico) non sempre si prestano al riconoscimento di condizioni dismetaboliche così complesse, consentendo agli stati di transizione fra le due forme di sfuggire ad ogni precisazione.

Segue la fase della *malattia diabetica chimica*, caratterizzata da glicemia a digiuno normale o di poco alterata e da prove da carico sempre patologiche. Si tratta pertanto di soggetti *metabolicamente* ma non *clinicamente* diabetici, generalmente portatori di vascolopatia, sensibili agli effetti lesivi dei fattori scatenanti prima accennati. È una condizione più grave della precedente, che precede la fase clinica anche se, sia pur raramente, può rimanere stabile per tutta la vita.

Nel complesso le fasi definibili « precliniche » della malattia diabetica, che ora abbiamo considerato, sono situazioni sfumate, senza precisi limiti fra loro, in stretto rapporto con la capacità insulinica del soggetto e l'evolutività della malattia nel senso della più o meno rapida progressività dell'esaurimento pancreatico: ciò dipende, giova ripeterlo, dalla diversa penetranza genica e dall'intervento più o meno importante e ripetuto dei fattori di controregolazione e di stimolo esogeno.

Lo stadio della *malattia diabetica clinica* conclamata può pertanto comparire come esito evolutivo di una precedente situazione ben conosciuta dal medico e dal paziente oppure manifestarsi quasi d'improvviso, praticamente solo in parte prevedibile (esistenza di fattori ereditari ben noti); ma anche in questo caso però è sempre preceduta da un periodo preclinico di durata variabile, sicché è errato considerare l'esordio clinico come la data d'inizio della malattia diabetica.

Pur considerando come dato acquisito la caratteristica unitarietà della vera malattia diabetica ereditaria, l'osservazione clinica, oltre che l'attento esame della letteratura, consente di distinguere due fondamentali tipi di espressione clinica della malattia che, entro certi limiti, riflettono particolari situazioni bioumorali e dismetaboliche: la *forma ad insorgenza giovanile* o cosiddetta della crescita (*growth onset diabetes*) e *quella insorgente nell'età matura* o d. dell'adulto (*maturity onset diabetes*); fra queste

TAB. I. STADI EVOLUTIVI DELLA MALATTIA DIABETICA

Potenziale	→	Potenziale	
↓			
Preclinico:	Latente →	Latente	
↓			
	Chimico →	Chimico	
↓			→ Senile
Clinico:	Adulto lieve ⇄	Adulto obeso	→ Senile
↓			
	Adulto grave		
↑			
	Infantile-giovanile		

Digitized by Google

v'è ovviamente una vasta gamma di quadri clinici che presentano sfumature diverse.

Caratterizzano il 1° gruppo: la comparsa in età infanto-giovanile, l'inizio relativamente acuto, una sintomatologia quasi sempre presente nelle sue diverse manifestazioni cliniche e metaboliche, la frequente perdita di peso corporeo, l'alta tendenza alla chetoacidosi e al coma, una buona sensibilità all'insulina esogena, livelli plasmatici di insulina endogena ridotti e talora praticamente assenti.

Caratterizzano il 2° gruppo: la comparsa prevalente nell'età media o nella presenilità, una certa gradualità di manifestazione sintomatologica con segni di malattia modesti o assenti, tendenza frequente all'aumento ponderale e all'obesità, perdita di peso presente solo in fase di evolutività, rari episodi di chetoacidosi, tassi plasmatici di insulina endogena di poco ridotti e talora (negli obesi) aumentati, frequente presenza di vascolopatia.

È chiaro però, come s'è prima accennato, che ciascuno dei due quadri clinicoumorali non è specifico del gruppo cui è riferito: accade, sia pur raramente, di veder insorgere nel giovane un d. con le caratteristiche del 2° gruppo e invece, più frequentemente, di osservare l'insorgenza acuta e il quadro clinico grave in soggetti adulti o maturi od anche anziani. Ciò che conta in effetti sono la situazione bioumorale del singolo individuo, il grado di esaurimento pancreatico e la sua evolutività. A nostro giudizio, sarebbe più esatto quindi parlare di una *forma chetoacidosica insulinodipendente*, magra, consuntiva, e di di una *forma non chetoacidosica*, florida con tendenza all'obesità, insulinoindipendente; ci è così consentito iscrivere in una di queste forme cliniche i nostri malati a prescindere dall'età che, pur avendo un certo significato statistico, non può costituire un criterio assoluto; inoltre, tenendo presente che alla base vi è sempre il grado e lo stadio evolutivo dell'alterazione pancreatica, noi potremo avere la chiave fisiopatologica per classificare i soggetti intermedi. La suddivisione pertanto in questi due gruppi o forme cliniche resta valida sul piano clinico e su quello didattico, offrendo così la possibilità di una descrizione sintomatologica sufficientemente chiara.

I concetti fisiopatologici qui ed altrove esposti permettono anche di comprendere come esista nella malattia diabetica un'evolutività clinicobioumorale sempre diretta in un unico senso: cioè verso un progressivo esaurimento della funzione pancreatica: così il d. infantile può passare in quello giovanile e poi in quello dell'adulto magro e dell'anziano, sempre però mantenendo la caratteristica marcata insulinopenia o insulinopragia endogena primitiva e quindi senza alcuna possibilità di evoluzione verso il tipo adulto normoponderale od obeso dove assai più dotata è la capacità insulinopoietica; il d. adulto obeso può invece evolvere verso la forma magra dell'adulto e dell'anziano ma è ben difficile se non impossibile che un d. magro chetoacidosico dell'adulto si trasformi in un d. obeso (tab. 1).

Un discorso a parte merita il d. dell'anziano; può essere l'esito evolutivo di un d. iniziato in età più giovanile, ed in tal caso, dopo quanto s'è detto, l'interpretazione è chiara; la condizione insulinica di questi soggetti è caratterizzata da una relativa ipoattività ormonale che però in alcuni casi può giungere fino ad un esaurimento β-cellulare marcato con magrezza e situazioni chetoacidosiche soprattutto in concomitanza di incidenti infettivi o vascolari.

Può invece essere un d. senile che si manifesta in forma biochimicoclinica solo nell'età avanzata. Esso comprende soggetti con sintomatologia modesta, ottima risposta alla terapia, frequenti e relativamente facili remissioni, tendenza alla stabilità metabolica con evidenti segni di sofferenza specie macroangiopatica, raro riscontro di familiarità diabetica.

È chiaro comunque che si tratta sempre di malattia diabetica vera, con diversa disposizione genetica e pertanto diversa possibilità evolutiva.

Ben diversa e da non confondersi è la situazione di ridotta tolleranza glicidica che spontaneamente si instaura nell'età senile, fino a causare livelli glicemici basali superiori a quelli fisiologici. Ma a ben vedere essi devono essere rapportati all'età tenendo conto che nella vecchiaia esistono fenomeni di deterioramento su base microvascolare del pancreas e di alterazione dei connettivi che possono causare tale fenomeno che nulla ha a che fare con la vera malattia diabetica ereditaria. Se così non fosse dovremmo considerare diabetici tutti o quasi i soggetti anziani verso la settantina; d'altronde gli studi metabolici e sulla dinamica insulinemica hanno ampiamente chiarito la fondamentale differenza esistente fra le due situazioni.

In conclusione ci pare documentato su base fisiopatologica il fenomeno dell'evolutività della malattia diabetica; essa, variabile nel tempo e nella gravità, è legata direttamente ad un complesso patogenetico unitario che risulta composto dalla concorrenza di un fattore determinante essenziale e di fenomeni concausali. Il primo è costituito dal fatto che la ridotta attività insulinica addebitabile ai vari fattori, considerati in sede fisiopatologica, porta dapprima a tentativi di compenso insulare e poi, più tardi, all'esaurimento progressivo e variamente accentuato della β-cellula con deterioramento evolutivo della capacità insulinica globale del paziente. Alcuni soggetti riescono a mantenere una relativa stabilità della condizione iniziale; altri presentano remissioni più o meno temporanee, specie iniziali, altri ancora evolvono con grande lentezza senza raggiungere gli stadi più avanzati di vera carenza insulinica; altri infine assumono caratteristiche di rapida, quasi critica evolutività e conseguente aggravamento clinico. La ragione deve essere ricercata, oltre che nella aggressività genetica peculiare del singolo soggetto, nella concorrenza di fattori concausali fra cui hanno particolare rilievo le ripetute gravidanze, l'aumento del peso corporeo fino all'obesità, l'iperalimentazione, la vita sedentaria, i fattori stressanti in genere, alcune tecnopatie e infine taluni interventi iatrogeni con farmaci genericamente definibili come diabetogeni.

SINTOMATOLOGIA CLINICA

Forma chetoacidosica insulinodipendente

È di regola caratterizzata da una sintomatologia abbastanza tipica che ne permette facilmente l'identificazione: polidipsia, poliuria, dimagrimento, astenia molto intensa, adinamia, disidratazione; meno frequente è la polifagia in netto contrasto con la progressiva e talora rapida perdita di peso. L'insorgenza è in molti casi progressiva, ma talora è acuta con lo scoppio clinico del quadro chetoacidosico o addirittura comatoso, specie in concomitanza o subito dopo un banale episodio infettivo o un *surmenage* fisico, in particolare nei giovani o giovanissimi. In un certo numero di casi il quadro dismetabolico è preceduto o accompagnato da un corteo di sintomi che colpiscono vari organi ed apparati e che qui si accennano anche se verranno più estesamente trattati nel paragrafo delle complicanze: prurito intenso cutaneo localizzato con preferenza ai genitali e all'ano; manifestazioni dermatosiche e dermatitiche al tronco e al volto; episodi di grave ed evolutiva carie dentaria, piorrea alveolare, mucositi buccali; disturbi della vista di tipo refrattivo; impotenza

Digitized by Google

sessuale nel maschio ed amenorrea della donna; episodi dolorosi addominali che possono giungere a simulare anche un'appendicopatia acuta; infezioni urinarie acute e croniche (cistiti, cistopieliti, etc.).

Quando la malattia diabetica colpisce il giovane in età di sviluppo può manifestarsi con una particolare instabilità della regolazione metabolica che comporta sempre problemi terapeutici talora di complessa e difficile risoluzione (v. sotto: *diabete infantile e giovanile*).

È chiaro che nella forma così descritta la malattia non offre difficoltà diagnostiche; occorre invece sospettarla quando si manifesta in modo mono- od oligosintomatico oppure con il quadro prevalente di una delle complicanze accennate; infatti non di rado si osservano casi che giungono al ricovero ospedaliero in grave stato di chetoacidosi che è la tappa conclusiva di un quadro morboso, che ad un'anamnesi attenta risulta essere già presente, magari in forma non conclamata, da un periodo di tempo più o meno lungo.

Forma non chetoacidosica insulinoindipendente

Si manifesta con elevata frequenza, come s'è detto, nell'età matura ma non è esclusiva di questa. È certamente molto meno caratterizzata, da un punto di vista clinico, della precedente perché il disturbo metabolico per lungo tempo è tale da non consentire una chiara espressione sintomatologica. Ed è per questo motivo che, molto più frequentemente che nella forma precedente, la diagnosi non viene posta subito, tanto che si suole distinguere una fase precoce o latente ed una fase conclamata. In realtà la fase precoce o latente, secondo i concetti che sono stati in precedenza esposti, ha una durata imprecisabile, perché imprecisabile è il momento del suo inizio; non ha pertanto a nostro giudizio una vera ragione di essere, almeno dal punto di vista fisiopatologico.

Comunque, per un periodo di tempo variabilmente lungo in rapporto all'evolutività della malattia verso l'insufficienza β-insulare, questi soggetti, di regola pletorici, obesi, stenici, con volto acceso (rubeosi diabetica), iperattivi, vivaci, forti mangiatori e bevitori, continuano una vita apparentemente in buona salute, trascurando il manifestarsi, spesso subdolo, di sintomi che non richiamano alla mente il d. se non ad un medico esperto: si tratta di disturbi cutanei (prurito, dermatosi, dermatiti recidivanti o ribelli alla cura), nervosi (impotenza *coeundi*, una più facile affaticabilità, qualche parestesia periferica), oculari (iniziale cataratta, alterazione del fondo), renali (specie cistiti, cistopieliti) o degli organi genitali (balanopostite, vaginite), articolari (comparsa di quadri artropatici di difficile classificazione, spesso di origine uricemica), del cavo orale (gengivite espulsiva, piorrea, carie), circolatori (crisi ipertensive, crisi anginose da sforzo, *claudicatio intermittens*, etc.). Se a tutto questo, od anche solo ad uno o pochi di questi sintomi, si associano nell'anamnesi (occorre spesso insistere per avere conferma del sintomo) una tendenza da qualche tempo alla poliuria ed alla polidipsia, una certa tendenza al dimagrimento nonostante la polifagia e l'introduzione notevole di cibo, una certa astenia e soprattutto una certa affaticabilità, il sospetto diagnostico si concreta vieppiù; ma non sono rari i casi in cui il disturbo metabolico non si evidenzia in alcun modo e per molto tempo, sicché questi soggetti vengono curati e inutilmente per una delle manifestazioni « paradiabetiche » senza che la diagnosi esatta venga posta o neppure sospettata.

Ovviamente, nella grande maggioranza dei soggetti, con l'evolvere del quadro morboso e con il progressivo manifestarsi dell'insufficienza β-insulare, la sintomatologia dismetabolica tipica finisce con il prendere il sopravvento e tutto diventa chiaro ai fini diagnostici e terapeutici. Esistono tuttavia malati nei quali l'esaurimento pancreatico non raggiunge mai livelli tali da determinare simili quadri morbosi per cui la sintomatologia clinica è sempre dominata dalle altre sintomatologie sopra accennate, fra cui, nel tempo, vengono a prevalere quelle vascolari sia macro- sia microangiopatiche.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Nella sua fase conclamata la malattia diabetica viene inequivocabilmente diagnosticata con facilità e sicurezza attraverso la ricerca e il dosaggio della glicosuria e della glicemia; ad essi si può associare, in caso di chetoacidosi, la determinazione dei corpi chetonici nel sangue e nelle urine e del pH del sangue.

Le comuni prove ematochimiche

1. *Glicosuria.* – È certamente il segno di più facile riscontro anche se non è patognomonico del d. È anzitutto una glicosuria (v. GLICOSURIE) associata ad iperglicemia e dovuta esclusivamente al glicoso; allo scopo di distinguerla da altre melliturie oggi si usano metodi di dosaggio enzimatici che consentono di valutare esclusivamente la presenza di glicoso nelle urine evitando così anche le false positività da farmaci dotati di proprietà di reagire con i reattivi chimici in uso corrente per la ricerca del glicoso nelle urine.

La glicosuria acquista particolare significato diagnostico quando è eseguita sulle urine delle 24 h, o raccolte complessivamente oppure raccolte frazionate ogni 4 h. È così possibile da un lato evitare di trascurare la presenza di glicosuria solo in alcune ore della giornata e precisare in quale periodo delle 24 h il paziente ha glicosuria: ciò è importante anche ai fini terapeutici specie in soggetti curati con insuline-ritardo. Non si raccomanda mai abbastanza di bandire l'illogica ed errata tecnica di esaminare solo l'urina della notte: se il malato ha svuotato la vescica alle 24 o più tardi prima di coricarsi ed ha così eliminato la glicosuria postprandiale, nelle urine della notte può non perdere glicoso e consentire su questa base errate interpretazioni diagnostiche. È ovvio che oltre la ricerca qualitativa è indispensabile quella quantitativa, specie ai fini della terapia.

2. *Iperglicemia.* – Il riscontro di un'iperglicemia a digiuno, specie se costituita da glicoso vero e *ripetutamente controllata*, fa porre, quasi con certezza, la diagnosi di malattia diabetica; ma anche a questo proposito occorre qualche precisazione critica.

Anzitutto non è assolutamente vero che una normoglicemia a digiuno escluda la presenza della malattia. Troppe volte, ancora oggi, si vedono malati nei quali la diagnosi di d. è stata esclusa solo sulla base di questo reperto normale a digiuno. Un numero assai elevato di malati, specie quelli del gruppo non chetoacidosico, insulinoindipendenti, hanno una glicemia normale a digiuno, perché, dato che la carenza insulinica è modesta, non vi è un'importante neoglicogenesi epatica notturna; essi hanno invece iperglicemie spesso notevoli dopo i pasti con relativa glicosuria e sono a tutti gli effetti dei diabetici veri.

Se ne deduce di conseguenza che in caso di iperglicemia modesta o di normoglicemia a digiuno è indispensabile misurare, sia pure ambulatoriamente, la glicemia a tempi opportunamente distanziati per quasi tutto l'arco della giornata, mantenendo inalterati dieta, lavoro ed eventuali terapie; si consigliano i seguenti tempi (che sono validi per la colazione alle 8, pranzo alle 13 e cena alle 20):

Digitized by Google

ore 7,30; 12,30; 16; 19,30; 23,30, ossia un prelievo glicemico ogni 4 h circa (glicemia quadrioraria). In tal modo si può « centrare » sia il picco iperglicemico postprandiale sia l'eventuale tendenza ipoglicemica preprandiale, senza dover ricorrere a test da carico o da stimolo, sovente inutili nel d. conclamato anche se di modesta entità.

È opportuno ricordare che il *range* normale della glicemia è molto diverso a seconda del metodo di dosaggio impiegato e a seconda che sia eseguito sul sangue *in toto* o sul plasma: sul sangue *in toto* va da g 0,80-1,20‰ del metodo di Folin, a 0,60-1,00 del metodo di Somogyi, a 0,80-1,20 di quello di Hagedorn, a 0,60-0,95 dei metodi alla glicoso-ossidasi, a 0,60-1,00 dei metodi automatizzati. Sarebbe quindi indispensabile che ogni laboratorio precisasse il metodo impiegato ed i propri valori medi basali. V. GLICEMIA.

3. *Chetonuria.* – Si rende evidente nei casi di grave scompenso metabolico; è caratteristica del d. giovanile o comunque di quello insulinodipendente e segnala la presenza di una situazione metabolicamente importante e suscettibile di evoluzione verso il coma acidosico. Indispensabile è usare tecniche di ricerca che dosino non solo l'acetone ma anche gli altri corpi chetonici e inquadrare il reperto nel contesto clinico del caso, ricordando che la chetonuria non è sinonimo di d. scompensato ma può comparire in altre situazioni morbose che nulla hanno a che fare con la malattia diabetica.

4. *Acidosi.* – In presenza di situazioni comatose e precomatose il pH del sangue si abbassa al di sotto del valore normale di 7,40; possono ridursi anche la riserva alcalina, la concentrazione degli HCO_3^- e il P_{CO_2}. Anche in questo caso tale alterazione metabolica è fortemente sospetta per un d. scompensato ma non assolutamente patognomonica.

V. anche: CHETONEMIA (III, 2011); CHETOSI (III, 2018).

Prove funzionali da carico o da stimolo

Si deve subito precisare che si tratta di test di tolleranza ai carboidrati (tab. II) la cui esecuzione richiede una determinata ed assai precisa preparazione onde rendere attendibile la valutazione dei risultati (tab. III); così sono indicati solo nella diagnostica della malattia diabetica latente o chimica, secondo i criteri classificativi prima citati, e non nella malattia conclamata di cui si è già parlato. La loro tecnica è purtroppo lungi dall'essere standardizzata, sicché non sempre i risultati sono confrontabili; la loro esecuzione non sempre viene realizzata in modo ineccepibile, sicché i risultati possono essere inattendibili. Tuttavia un'attenta valutazione degli elementi metabolici che dalle varie prove si possono dedurre, specie quando i risultati sono espressi in termini matematici e pertanto quantificati e confrontabili, consente nella grande maggioranza dei casi il *dépistage* di una forma latente (« preclinica »).

Accanto a queste prove funzionali esistono altri mezzi che si possono considerare diagnostici, come ad es. la biopsia in vari territori cutanei e mucosi con esame dei capillari al microscopio elettronico.

Il dosaggio insulinemico (specie radioimmunologico) non ha valore diagnostico nella pratica corrente; solo in certe prove funzionali o da stimolo viene associato alla determinazione della glicemia e dal rapporto si possono trarre elementi diagnostici assai fini e di indubbio interesse fisiopatologico.

Altri dati talora interessanti si possono dedurre dal dosaggio del quadro lipidico e dal suo studio dinamico e dai dosaggi ormonali (specie GH) in rapporto a particolari situazioni, come ad es. la retinite diabetica.

Infine il dosaggio (delicato ed assai controverso per ora) degli anticorpi antinsulina nel caso di soggetti con resistenza all'insulina può permettere di comprenderne l'eventuale patogenesi immunologica.

Prova da carico orale di glicoso (G.T.T.o.)

Costituisce la prova da carico tutt'ora più usata, nelle sue numerose varianti e semplificazioni, perchè, tenuto conto della stimolazione indotta dal glicoso introdotto per via orale sulla secrezione del glucagone (probabilmente non pancreatico), sembra la più fisiologica. Tuttavia presenta cause di errore per l'interferenza di fattori gastrointestinali (quantità di succhi, velocità di transito, etc.), epatici (glicogeno) e periferici (stato metabolico) (tab. III).

La quantità di glicoso introdotta non sembra avere molta importanza: 50-100 g di glicoso, 0,75-1 g/kg, 40 g/m² sono i dosaggi più comunemente usati con risultati praticamente sovrapponibili (tranne che per il rapporto dose/peso negli obesi: rapporto con il peso ideale !), anche se sarebbe auspicabile una standardizzazione internazionale. I prelievi vengono di regola eseguiti dopo 30, 60, 120, 180, 240 min dall'introduzione dello zucchero.

La curva sicuramente patologica, come risulta dalla fig. 3, è quella nella quale si raggiunge un'acme glicemica superiore a 160 mg% in un tempo più lungo del normale (oltre la 1ª h) e si ha un più lento ritorno alla norma (oltre la 2ª h, talora oltre la 3ª). L'interpretazione dei risultati è stata ovviamente resa più precisa dall'introduzione di alcune tecniche di quantificazione (tab. III).

TAB. II. PROGRAMMA PER TEST DI TOLLERANZA AL GLICOSO ORALE

Fase preparatoria

Dieta: somministrare almeno 150 g di carboidrati al dì per 3 giorni prima del test.

Malattie acute: attendere almeno 2 settimane.

Farmaci: sospendere 3-5 giorni prima dell'esame i farmaci che intervengono nel metabolismo glicidico (antidiabetici orali, ormoni, contraccettivi, etc.).

Digiuno: almeno 8 ore ma non oltre 16 ore.

Fase dell'esame

Tempo: inizio verso le 8 del mattino evitando che l'esame termini oltre le ore 12.

Dose: 40 g/m² di superficie corporea di glicoso, in soluzione (150-200 ml), da bere in 2-3 min.

Prelievi: sangue venoso ai tempi 0-(30)-60-(90)-120-180 min dal carico (in parentesi i prelievi utili per il dosaggio insulinemico).

Paziente: assoluto riposo a letto, non fumo, stimolanti, emozioni.

Trattamento dei campioni

Sangue: separazione entro 30 min di plasma o siero.

Conservazione: se non si dosa in giornata, congelare a —20 °C.

Dosaggio: glicoso-ossidasi; Somogyi-Nelson; ferricianuro (AutoAnalyzer®).

Interpretazione dei risultati

— metodo di Fajans e Conn;

— metodo di Wilkerson (punteggio);

— metodo della U.G.D.P. (di somma).

Digitized by Google

TAB. III. VALUTAZIONE DELLE RISPOSTE AL TEST DA CARICO DI GLICOSO ORALE

Metodo di Fajans e Conn

Tempo min	Plasma mg %	Sangue intero mg %	Giudizio
0	—	—	Diabete
60	185 o +	160 o +	
90	165 o +	140 o +	
120	140 o +	120 o +	
180	—	—	

Metodo di Wilkerson (punteggio)

Tempo min	Plasma mg %	Sangue intero mg %	Punteggio	Giudizio
0	130 o +	110 o +	1	Diabete se 2 o + punti
60	195 o +	170 o +	1/2	
120	140 o +	120 o +	1/2	
180	130 o +	110 o +	1	

Metodo della U.G.D.P. (di somma)

Tempo = 0-60-120-180 min
A = 0 + 60 + 120 + 180 mg %

Plasma		Sangue intero
A inferiore a 600	*Normale*	A inferiore a 500
A uguale o superiore a 600	*Diabete*	A uguale o superiore a 500

cioè: «metodo del punteggio» basato sull'attribuzione di un punteggio positivo per gli scarti dei valori glicemici misurati a 0-60-120-180 min nei riguardi dei valori limiti di normalità, considerando pertanto diabetico un soggetto con punteggio totale di 2 o più; un secondo metodo basato sul giudizio di eccesso glicemico a 60-90-120 min nei confronti dei valori limiti di normalità; il «metodo della somma» che consiste nel sommare i valori glicemici registrati a 0-60-120-180 min e nel considerare diabetico il soggetto con una somma di valori glicemici plasmatici superiore a 600.

La prova da carico orale è stata recentemente perfezionata da Fajans e Conn con la somministrazione preventiva di cortisonici (50 mg di idrocortisone per via intramuscolare, 24 e 12 h prima dell'esame) allo scopo di provocare uno stimolo iperinsulinemico durante le 24 h precedenti grazie alla stimolazione steroidea della neoglicogenesi protidica e lipidica. Si è così potuto dimostrare che il soggetto con d. chimico evidenzia, in un'elevata percentuale di casi, una curva glicemica chiaramente patologica non essendo in grado di compensare, come il soggetto normale, lo *stress* endogeno addizionale (fig. 4).

La prova con doppio carico di glicoso, secondo Staub-Traugott, un tempo molto usata, ha oggi un credito molto

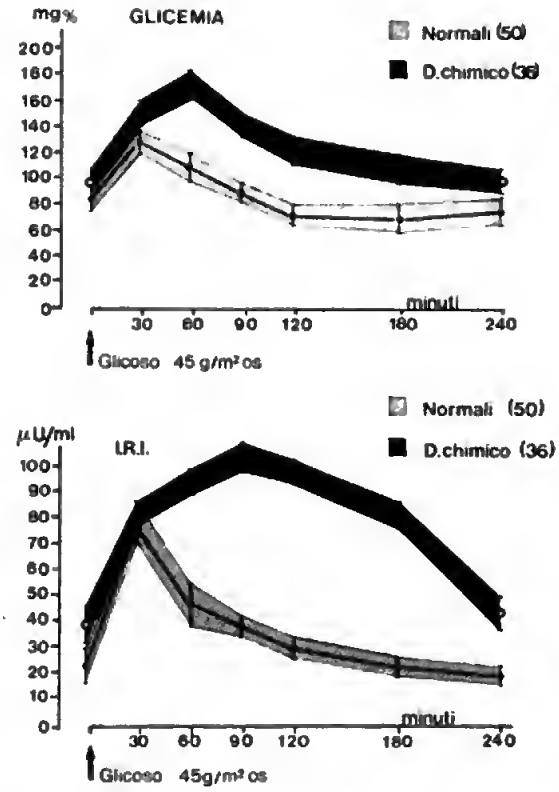


Fig. 3. Diagramma illustrante l'andamento dei valori glicemici e dell'insulinemia (I.R.I.) in soggetti normali (*banda grigia*) e diabetici (d. chimico: *banda rossa*) dopo somministrazione *per os* di una dose di glicoso pari a 45 g/m².

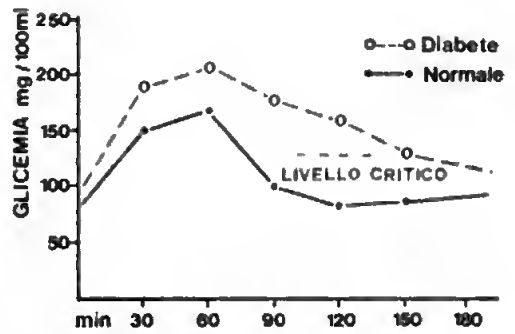


Fig. 4. Diagramma illustrante l'andamento del livello glicemico dopo carico *per os* in soggetti diabetici (*linea rossa*) e normali (*linea grigia*) dopo somministrazione di 50 mg di cortisone (test di Fajans e Cooo). I livelli critici per la diagnosi differenziale sooo iodicati coo una linea rossa.

Digitized by Google

scarso sia per il maggior impegno dell'operatore e del paziente, sia perché non fornisce risultati sostanzialmente superiori a quelli della prova da carico sensibilizzata con cortisone.

Risultati interessanti ed anche per nostra esperienza positivi raggiunge la prova da carico di glicoso orale praticata nel periodo postprandiale (ore pomeridiane) con lo stesso dosaggio quantitativo e seguendo la glicemia fino alla 4° h; sembrerebbe infatti logico sfruttare la spontanea situazione di *stress* metabolico postprandiale per evidenziare condizioni di d. chimico iniziale altrimenti negative con i metodi di carico tradizionali.

Un ulteriore apporto valido per l'interpretazione dell'intimo meccanismo del carico glicidico orale è stato ottenuto dal contemporaneo dosaggio dell'insulinemia endogena eseguito con metodo radioimmunologico. Si è anzitutto constatato che la risposta insulinemica è molto più elevata dopo il carico orale che dopo quello endovenoso, che l'insulinemia tende ad essere più elevata che di norma in una parte almeno di diabetici chimici e latenti e soprattutto negli obesi, a differenza dei diabetici conclamati, specie giovanili, nei quali invece la risposta insulinemica è modesta e tardiva o talora mancante. In secondo luogo è stato possibile calcolare, sia pure in modo grossolano, l'entità o almeno la qualità della correlazione esistente nel singolo soggetto fra glicemia ed insulinemia, definendo *indice insulinogenico* il rapporto fra l'area dell'insulinemia e quella della glicemia durante l'intero G.T.T.o. seguito per 3 h. Con tale calcolo si è riusciti a dimostrare che anche nei diabetici latenti o chimici, nonostante i loro elevati livelli insulinemici prima ricordati, vi è un indice insulinogenico inferiore a quello dei controlli. Per quanto l'introduzione di tale metodica d'indagine non presenti sostanziali progressi in confronto all'impiego dei metodi tradizionali e perfezionati del G.T.T.o., tuttavia ha permesso interessanti deduzioni fisiopatologiche e patogenetiche di cui si è trattato in un altro capitolo.

Prova da carico endovenoso di glicoso (G.T.T. iv.)

Allo scopo di realizzare uno *stress* metabolico più rapido ed intenso ed anche di evitare l'interferenza dei fattori digestivi sopra ricordati a proposito del G.T.T.o., è stato introdotto nella pratica clinica il test da carico glicidico endovenoso; il glicoso, diluito nel torrente circolatorio dopo la somministrazione, si equilibra rapidamente (entro 10-20 min) con il glicoso dello spazio intercellulare per cui il logaritmo della concentrazione del glicoso plasmatico si presenta come una funzione del tempo. L'espressione matematica del fenomeno (cioè dell'utilizzazione del glicoso durante la fase iperglicemica) ha portato alla possibilità di quantificare il test calcolando esattamente il valore di una costante (K) che rappresenta la velocità di scomparsa dal sangue del glicoso espressa in mg% per min (Conard) (fig. 5). Il giudizio di normalità è formulato in base al valore di K calcolato che, secondo la maggior parte degli AA., deve essere superiore a 1,10-1,30. La sua validità è però condizionata alle dosi usate ed alla tecnica impiegata.

Con tale metodo si realizza il *dépistage* del d. chimico e conclamato con le stesse probabilità di successo del G.T.T.o., nei confronti del quale però ha l'indubbio vantaggio di una maggiore standardizzazione, della possibilità di riconoscere gli errori glicemici o tecnici, della possibilità di esprimere l'intera curva con un unico numero (K). D'altro canto il G.T.T.iv. è assai meno fisiologico sia perchè la mancata stimolazione dell'enteroglucagone comporta livelli iperinsulinemici dopo carico assai

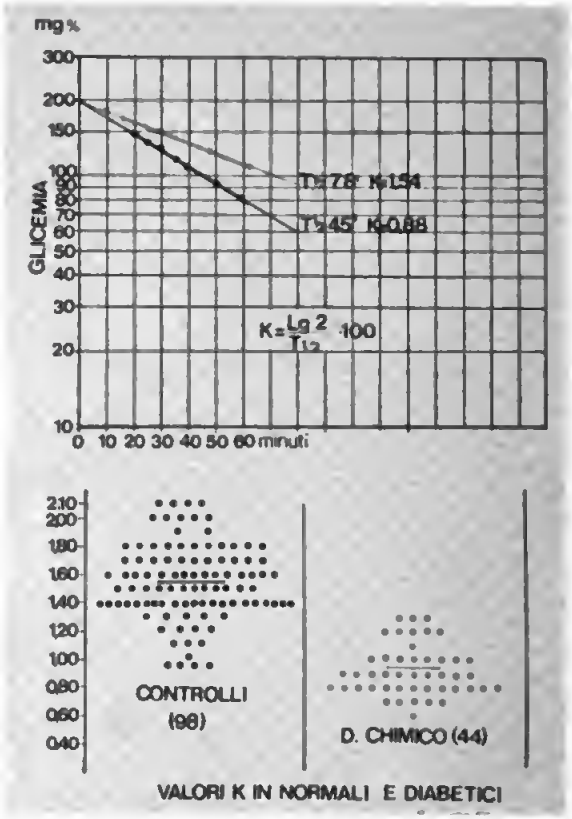


Fig. 5. *In alto*: diagramma illustrante l'andamento della glicemia dopo la somministrazione di glicoso endovena. *In nero* la retta relativa a soggetti normali, *in rosso* quella relativa ai soggetti diabetici, con relativo tempo di dimezzamento e valori di K. *In basso*: valori K in soggetti normali (*punti neri*) e in soggetti diabetici (*punti rossi*) con relative medie. Si noti la sovrapposizione tra i valori dei soggetti normali e di quelli diabetici per i valori di K tra 1,00 e 1,30.

meno importanti, sia perchè la somministrazione rapida di una soluzione ipertonica induce una serie di spostamenti idroelettrolitici che finiscono per influenzare la diffusione del glicoso e il valore del picco iperglicemico.

Fermo restando che ambedue i metodi non sono esenti da critiche, ci sembra giustificato sostenere l'utilità dell'impiego di entrambi in successione ravvicinata soprattutto nel caso di esito negativo o dubbio del primo test impiegato.

L'associazione contemporanea del dosaggio insulinemico al G.T.T.iv. ha consentito anche in questo caso di calcolare con vari metodi l'indice insulinogenico e di trarre risultati più sicuri per differenziare il normale dal d. chimico e deduzioni più interessanti dal punto di vista fisiopatologico.

Prova da carico di tolbutamide (T.T.)

Il test utilizza la conoscenza del meccanismo d'azione del farmaco basato essenzialmente sulla proprietà di incrementare l'insulinopoiesi da parte della cellula β pancreatica e di determinare la degranulazione rapida delle riserve insuliniche β-cellulari.

Si esegue somministrando 1 g di tolbutamide per via endovenosa rapida e dosando la glicemia prima e dopo

Digitized by Google

10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 min. Si ottiene nel normale una rapida caduta glicemica con massimo fra 20 e 30 min seguita da una lenta fase di recupero che in genere è completa entro 90 min; nei diabetici conclamati o in fase chimica la caduta glicemica è più tardiva e meno marcata (fig. 6).

La valutazione del test ha portato alla proposta di vari metodi di quantificazione basati su modelli di calcolo particolare (Unger e Madison, Marigo, Belser e Berger, Knick e Lange). Quello attualmente più usato, specialmente in Italia, è quello di Marigo che calcola il coefficiente di riduzione della glicemia considerando i seguenti valori glicemici: 0-20 min (R); 30 min (S); 40 min (T) ed usando la seguente formula: $D = \frac{3R + 2S + T}{3}$, ove D è uguale al coefficiente di decrescita e le lettere R, S, T ai valori delle glicemie ai tempi indicati precedentemente. Sulla base di tale calcolo nel normale $D = 61 \pm 13$ e nel diabetico conclamato $D = 18 \pm 7$; nel d. chimico non sono infrequenti valori di $D = 30\text{-}40$. Per nostra ed altrui esperienza è consigliabile associare sempre il T.T. al G.T.T.iv.; così si potranno trarre utilissimi e quasi sempre decisivi risultati al fine di separare nettamente i soggetti normali dai diabetici chimici e da quelli clinici. Anche in questo caso si è rivelata assai utile l'associazione con il dosaggio dell'insulinemia, in modo da calcolare l'indice insulinogenico, le cui indicazioni sono del tutto sovrapponibili a quelle ottenute durante i test da carico di glicoso.

Prova da carico endovenoso di glucagone

Si basa sul meccanismo d'azione del glucagone: in particolare sull'aumento della glicemia dipendente in parte dalla glicogenolisi epatica e in parte dalla neoglicogenesi epatica dalle proteine e sull'incremento della secrezione insulinica specie per l'intervento dei mediatori intestinali (gastrina, secretina, pancreozimina, enteroglucagone). Tali effetti fanno dell'ormone una sostanza interessante per saggiare la capacità di risposta insulinica del singolo soggetto a seguito della somministrazione parenterale, in particolare per il *dépistage* delle forme di d. chimico e latente; ovviamente è indispensabile associare il dosaggio insulinemico onde valutare l'effetto dell'ormone tenendo conto che il livello glicemico tende da un lato ad aumentare per l'effetto glucagonico e dall'altro a diminuire per l'effetto insulinico.

Al soggetto a digiuno e a riposo (cfr. tab. III per la preparazione per il G.T.T.o.) si inietta per via endovenosa 0,5-1 mg di glucagone (in 2 min) e si eseguono prelievi per glicemia ed insulinemia ai tempi 15-30-60-90-120 min. Nei normali si ha un incremento glicemico massimo a 30 min di ca. il 150% del valore iniziale con recupero dopo 60-90 min. Nel diabetico conclamato o chimico il picco iperglicemico è più tardivo (60 min) con recupero più lento fino a 120 min. L'insulina immunoreattiva (IRI) del normale può raddoppiare i valori basali entro 30 min con ritorno alla norma entro 60-90 min, mentre nei diabetici chimici può variare assai poco, con persistenza però di valori elevati anche a 90-120 min.

Prova da carico di L-leucina (o L-arginina)

Sulla base del complesso meccanismo d'azione degli aminoacidi e in particolare della L-leucina ed L-arginina (stimolazione della β-cellula pancreatica con conseguente iperinsulinemia, mobilizzazione dei NEFA dai depositi, esaltato anabolismo proteico da sinergismo insulina-GH che è anch'esso stimolato), deriva che la somministrazione di piccole dosi di L-leucina (0,25-0,50 g/kg) somministrate *per os* o per via endovenosa inducono nel soggetto normale modeste variazioni glicemiche ma un incremento insulinemico particolarmente marcato (circa il doppio dei valori basali a 30 min, con recupero completo entro 90 min). Nel caso dei soggetti diabetici invece il picco insulinemico è tardivo (90-120 min) e i NEFA tendono a mantenere livelli elevati. Il test, sul cui effettivo valore non è ancora possibile dare un giudizio definitivo perchè la casistica è ancora relativamente modesta, sembra utile nel *dépistage* del d. chimico e latente soprattutto in quelle situazioni di instabilità metabolica che sono caratterizzate da transitorie fasi di ipoglicemia la cui diagnostica è particolarmente complessa ponendosi in discussione un insulinoma, un'insufficienza glicogenica epatica, un'ipersensibilità congenita alla L-leucina, etc.

Metodiche speciali

1. *Dosaggio insulinemico.* – Più volte citato, può entrare nella diagnostica della malattia diabetica in fase chimica o latente non già come elemento di giudizio statico e a sé stante ma come utile e talora indispensabile complemento dei test da carico sopra segnalati. Non ci dilungheremo quindi a discutere il significato delle curve insulinemiche di cui abbiamo già trattato. Ci limiteremo a ricordare che il metodo di dosaggio più usato nella pratica corrente è quello radioimmunologico che dosa l'IRI (v. sopra); ma non si deve dimenticare che nel

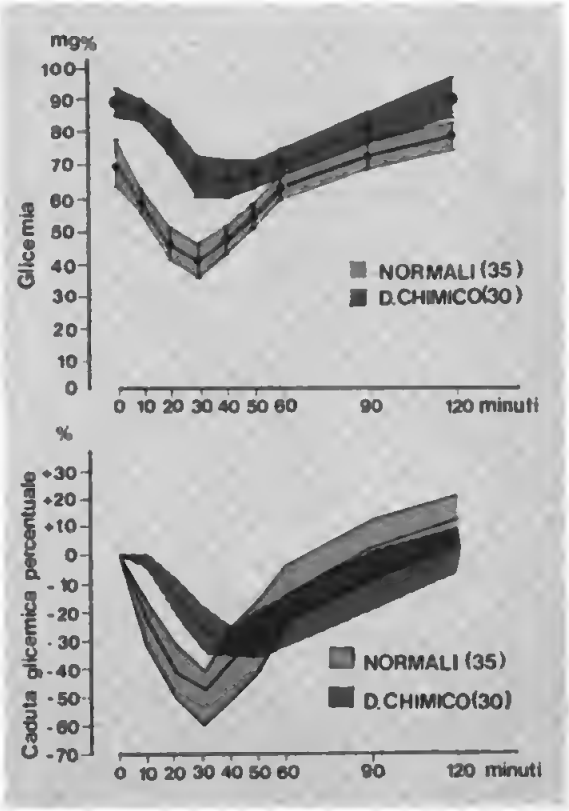


Fig. 6. Diagrammi illustranti l'andamento dei valori glicemici in assoluto (*in alto*) e come caduta glicemica percentuale (*in basso*) in soggetti normali (*in grigio*) e in soggetti diabetici (*in rosso*), dopo somministrazione di 1 g di tolbutamide endovena.

Digitized by Google

sangue l'insulina circola anche sotto un'altra forma, variamente definita come atipica, non immunosopprimibile, coniugata, comunque ad alto peso molecolare, che non reagisce al dosaggio radioimmunologico ma può essere dosata con metodo biologico; con tale metodo si dosa un'attività similinsulinica (ILA, v. sopra) e con determinati accorgimenti tecnici un *surplus* di attività similinsulinica definita appunto con il termine di NSILA (*non suppressible insulin-like activity*) o di insulina coniugata.

Il significato biologico di tale attività è complesso, discusso e non sufficientemente chiaro. La dinamica dopo carico di glicoso dei due tipi di insulina (ILA libera e NSILA) è diversa nei diabetici anche chimici o latenti (scarse variazioni della libera e non variazione o aumento della coniugata) in confronto ai soggetti normali (elevazione della libera e caduta della coniugata). Da tali differenze, che giudicando dalle varie casistiche sembrano statisticamente significative, si potrebbero trarre in tema di *dépistage* deduzioni diagnostiche di un certo interesse clinico e fisiopatologico; ma l'indaginosità e la delicatezza del metodo non ne consentono un'estensione, tenendo conto che la diagnosi si può raggiungere con tecniche più semplici e facilmente eseguibili su vasti strati della popolazione.

2. *Indagine microvascolare.* – La ricerca della microvascolopatia diabetica può essere condotta con due modalità differenti: una ispettiva dello stato e della dinamica dei piccoli vasi *in vivo* (capillaroscopia, fondo dell'occhio, indagine fluoroscopica, etc.) ed una istologica con osservazione al microscopio elettronico di frammenti bioptici (congiuntiva, mucosa gengivale, rene, muscolo).

Rimandando al capitolo dedicato al quadro clinico e strumentale della retinopatia (che è il territorio più facilmente esplorabile e più studiato), ci soffermeremo sull'indagine istologica, accennando qui alla sua importanza ai fini della diagnosi precoce.

Il rilievo della tipica lesione a livello della membrana basale dei capillari in soggetti affetti da d. chimico o latente e financo nei casi di d. potenziale (neonati di madri diabetiche, familiari dei diabetici senza segni dismetabolici alle prove da carico) è stato affermato da molti AA., negato o tecnicamente contestato da altri. È quindi molto difficile esprimere un giudizio obiettivo sull'importanza diagnostica precoce di tale rilievo; tuttavia, secondo la nostra personale esperienza, la biopsia, se condotta con accuratezza e con lettura standardizzata delle preparazioni elettroniche, permette spesso di rafforzare l'ipotesi di malattia diabetica latente o chimica che poi il controllo in anni successivi ha permesso di rivelare con certezza con il consenso clinico e laboratoristico ormai indubbio.

COMPLICANZE

Complicanze infettive

A parte il coma acidosico e la vascolopatia (considerata ormai come parte integrante della malattia) di cui si parlerà in seguito, la malattia diabetica è condizionata spesso nella sua insorgenza e nella sua evoluzione (e talora quindi nella prognosi) dalle *complicanze infettive*.

In epoca preinsulinica e preantibioticosulfamidica l'insorgere di una malattia infettiva in un diabetico costituiva un evento di eccezionale gravità; è noto infatti che il diabetico presenta, specie se in fase di scompenso metabolico, una diminuzione importante delle resistenze organiche antinfettive in seguito alla quale non solo va incontro con maggiore facilità e frequenza del soggetto normale alle infezioni di qualsiasi sede e natura ma presenta un decorso ed una prognosi molto più gravi.

Fra le infezioni più frequenti ed importanti si devono rieordare: la tbc, specie polmonare, con caratteristiche di decorso a volte torpido e silente specie nei vecchi ma con alta infettività per la presenza quasi costante di un espettorato positivo per il micobatterio di Koch, a volte invece rapidamente progressivo di tipo ulcerocaseoso o miliarico generalizzato; le *infeziani bronchiali* e *broncopolmonari*, quelle *urinarie* (di cui si dirà a proposito della nefropatia), quelle *virali epatitiche* e soprattutto quelle *cutanee*, come piodermiti, ascessi, foruncoli, antraci o epidermofizie, favorite dalla particolare situazione metabolica glicidica cutanea (glicoistia).

Si deve subito aggiungere che gli attuali presidi terapeutici (insulina da un lato, chemioantibiotici dall'altro) hanno fortemente ridotto frequenza e gravità delle complicanze infettive; sta di fatto però che ogni qual volta ci si trovi in presenza di infezioni che resistono alla terapia bisogna sempre sospettare la presenza della malattia diabetica.

L'*apparato digerente* è frequentemente interessato. Nel cavo orale un reperto importante è quello delle paraodontopatie più o meno complicate da fatti infettivi (periodontiti) che possono portare anche ad una gengivopatia atrofica con espulsione del dente, sovente cariato. A livello gastrointestinale non rari sono i disturbi della motilità con quadri similacalasici, dolori epigastrici, vomito, alterazioni della digestione specie dei carboidrati (crisi ipoglicemiche !) e diarrea (semplice o con steatorrea) legata sia ad atrofia gastrica e del tenue sia ad alterazione della regolazione motoria nervosa. Non si deve dimenticare poi che esistono dei rapporti fra la secrezione degli enterormoni (secretina, gastrina, pancreozimina, enteroglucagone) e la secrezione insulinica, sicché una sregolazione a tale livello può causare oscillazioni nella sintesi e liberazione dell'insulina e quindi situazioni di instabilità glicemica non facilmente spiegabili su altra base e comunque non facilmente curabili.

Il *fegato* gioca un ruolo fondamentale nel ricambio glicolipidico e pertanto la sua attività funzionale è estremamente importante nel diabetico. A parte la frequenza dell'epatite virale, che trova la sua spiegazione nella generica predisposizione alle infezioni, nel diabetico assumono importanza la steatosi epatica e la presenza di una cirrosi.

In particolare il problema sollevato dalla cirrosi, sia come complicanza della malattia sia come causale di turbe glicidiche simildiabetiche, è tuttora fonte di discussione. La frequente presenza di iperinsulinemia immunoreattiva e di contemporanea diminuita tolleranza ai carboidrati non ha trovato ancora una soddisfacente spiegazione: l'iperinsulinemia può essere dovuta sia ad una diminuzione del catabolismo ormonale a livello epatico, sia ad una riduzione della capacità epatica di veicolazione proteica o di polimerizzazione dell'insulina, sia ancora ad un aumento del tasso di proinsulina non trasformata dal fegato in insulina vera e propria; a parte l'ultima ipotesi (ben lungi dall'essere confermata), che potrebbe spiegare la diminuita tolleranza glicidica con alti tassi di insulinemia (in realtà proinsulina a minor effetto biologico), per le altre interpretazioni avanzate bisognerebbe sostenere una ridotta efficienza periferica dell'ormone per difetto recettoriale o per altre cause non ancora note.

Frequente, specie nelle donne, è la *colelitiasi*, spesso quasi asintomatica, finchè non si sovrappongono fatti infettivi (colecistite). Non di rado, tenuto anche conto degli stretti rapporti patogenetici, il diabetico è anche un *iperuricemico* ed un *gottoso*; le manifestazioni anatomocliniche di questa complicanza (artropatie, calcolosi uratica, accessi gottosi) non differiscono sostanzialmente da quelle degli individui non diabetici.

Digitized by Google

Anche i *disturbi osteoarticolari* specie di tipo degenerativo (osteoartrosi, osteoartropatia neurogena, spondilosi iperostosica, reumatismi extrarticolari) sono frequenti nei diabetici, tenuto anche conto dell'importanza che obesità, iperlipidemia e ipertrigliceridemia possono rivestire nello stabilire legami fra le due affezioni. La patogenesi sembra essere sostenuta da errori endocrinometabolici, lesioni vascolari e alterazioni neurologiche, combinati fra loro.

A livello *cutaneo*, oltre alle già accennate complicanze infettive, assai frequenti sono quelle di tipo degenerativo-dismetabolico (psoriasi, xantomatosi ipercolesterolemica, eczema, etc.); fra queste va certamente incluso il prurito specie agli organi genitali (vulvare) e all'ano, fastidioso, insistente e ribelle a qualsiasi terapia; non di rado esso costituisce un sintomo iniziale della malattia, al quale si dovrebbe porre maggiore attenzione come indice precoce della comparsa di una dismetabolia per altro silente. V. anche: DIABETIDI.

La *neuropatia diabetica* rappresenta una complicanza frequente. Numerosi, ancora discussi e quindi non chiariti sono i fattori patogenetici. Uno dei più largamente sostenuti e certamente di rilevante interesse è quello legato alla presenza di un'alterazione dei piccoli vasi nervosi (*vasa nervorum*) in seguito alla ubiquitaria e ben nota microangiopatia. Ne deriverebbero alterazioni della circolazione e quindi della nutrizione del tessuto nervoso del sistema centrale e periferico con conseguente sofferenza anatomofunzionale. Tuttavia la possibilità di regressione del quadro clinico della neuropatia in seguito alla correzione del quadro dismetabolico non sembra sostenere tale interpretazione dato che la microangiopatia non viene quasi per nulla influenzata dalla terapia antidiabetica. Si è pensato allora ad un'alterazione metabolica a livello delle cellule di Schwann con conseguente demielinizzazione; starebbero a sostenerla le osservazioni istologiche di una demielinizzazione segmentaria e di una proliferazione delle cellule di Schwann non correlate con la microangiopatia. Non è stata ancora chiarita l'intima essenza dell'errore metabolico che starebbe alla base di tali alterazioni; sta di fatto che a carico del neurone periferico (il che non esclude la presenza di lesioni centrali) si ritrovano essenzialmente i segni della lesione walleriana e della demielinizzazione segmentaria e la proliferazione longitudinale o concentrica delle cellule di Schwann.

I quadri clinici a livello del S.N.C. sono essenzialmente espressione della patologia macrovascolare e rientrano quindi nel ben noto quadro dell'encefalopatia vascolare di cui si parlerà in seguito.

Relativamente rare sono le alterazioni anatomofunzionali dei nervi craniei e quelle midollari; più frequenti invece sono quelle che colpiscono i nervi periferici. Le forme sensitive, spesso bilaterali e simmetriche, sono diffuse e caratterizzate da modesto deficit motorio (riduzione della forza e diminuzione o abolizione dei riflessi tendinei), da più evidenti turbe della sensibilità, soprattutto profonda, e da nevralgie, talora violente e ribelli, con esacerbazione notturna, associate a modeste sensazioni parestetiche. Ben nota, fra le manifestazioni cliniche neuropatiche del d., è il mal perforante plantare, costituito da una gangrena localizzata alla pianta del piede, assai dolorosa, con profonda ulcera necrotica.

Rare sono le manifestazioni amiotrofiche con forme pseudomiopatiche, specie localizzate agli arti inferiori.

Importanti e frequenti invece le alterazioni del sistema nervoso vegetativo: turbe circolatorie generali, alterazioni cinetiche del tratto digerente, turbe genitali con impotenza sessuale. Quest'ultima manifestazione è abbastanza frequente ed assai rilevante sul piano psicologico specie quando colpisce un soggetto giovane per il resto in piena efficienza; la caratteristica resistenza a qualsiasi terapia rende ancora più drammatica la situazione e crea problemi assistenziali complessi e non facilmente risolvibili.

Vascolopatia diabetica

La vascolopatia diabetica costituisce oggi la più importante « complicanza » della malattia; le virgolette vogliono significare che in realtà non si tratta di una vera complicanza in quanto essa si manifesta praticamente in tutti i diabetici, di qualunque tipo ed età, con caratteristiche e rapporti etiopatogenetici tali da farla ritenere *parte integrante* della malattia diabetica. In realtà la lesione vascolare che colpisce l'apparato circolatorio si presenta con morfologia, caratteristiche e significato diversi a seconda che si manifesti nelle grandi arterie o nelle piccole (arteriole e capillari).

Macroangiopatia

È noto che l'aorta, il circolo coronarico, le arterie degli arti inferiori e il circolo cerebrale sono compromessi in circa il doppio dei soggetti diabetici in confronto ai non diabetici della stessa età e che tale maggiore incidenza è meglio riscontrabile nel sesso femminile. Ma è altresì provato che ben poche sono le differenze biochimiche riscontrate fra arterie aterosclerotiche e arterie diabetiche. Resta da precisare quindi la ragione per cui la malattia diabetica esplica un così importante ruolo favorente, aggravante, precipitante nei confronti della lesione aterosclerotica. Tenendo conto delle alterazioni biochimiche e degli attuali concetti patogenetici sull'origine dell'arteriosclerosi e dei rapporti con il dismetabolismo diabetico, l'attenzione deve essere posta essenzialmente al ruolo dell'insulina sul ricambio lipidico. Sia in condizioni di normoiperinsulinismo, sia in quelle di ipoinsulinismo si creano situazioni biochimiche (che sarebbe troppo lungo qui riportare in dettaglio) straordinariamente favorevoli all'aterogenesi; inoltre, secondo recenti vedute, l'iperglicemia può svolgere un'azione dannosa diretta sulla parete vasale in rapporto alla stretta correlazione fra glicemia e contenuto di sorbitolo nella parete arteriosa e conseguente danno tessutale su base essenzialmente idroelettrolitica.

Le lesioni ed i quadri clinici che ne conseguono sono sovrapponibili esattamente a quelli dovuti alla semplice aterosclerosi degli stessi distretti vascolari del non diabetico: aortosclerosi, insufficienza coronarica fino all'infarto miocardico, disturbi del circolo cerebrale intra- ed extracranico fino alla trombosi ed all'emorragia, arteriopatie degli arti inferiori, dalla semplice *claudicatio* fino alla gangrena per occlusione totale cronica di un ramo. Non staremo in questa sede a descrivere tali aspetti clinici (fig. 7); si deve solo ricordare che le manifestazioni si presentano nel diabetico con frequenza doppia rispetto al non diabetico, con notevole precocità in rapporto all'età del soggetto, con evidente maggior gravità per la più cospicua entità e diffusione della lesione, con possibilità di sofferenze congiunte e contemporanee di più distretti, con prognosi più grave data la difficoltà di mettere in opera un circolo collaterale efficiente e la frequenza di recidive, con un'evolutività ben più marcata. Frequentemente a questa situazione si associa ipertensione arteriosa che contribuisce a rendere sempre più precarie da un lato l'efficienza cardiaca e dall'altro le possibilità di compenso distrettuale.

Microangiopatia

La *microangiopatia* è una lesione presente praticamente in tutti i diabetici, indipendentemente sia dall'età di comparsa clinica della malattia sia dalla gravità del quadro

Digitized by Google

Fig. 7. *A sinistra*: gangrena diabetica in sede non comune; *al centro e a destra*: tipica gangrena diabetica del piede. (*Da Introzzi*).

dismetabolico, sia dalla fase evolutiva, sia dalla più o meno buona correzione terapeutica; essa si trova anche in soggetti in cui con i mezzi attualmente a nostra disposizione non si riesce a mettere in evidenza alcuna deviazione metabolica (malattia diabetica potenziale). Essa è ubiquitaria, si può considerare specifica, perché nonostante i più diversi tentativi di riproduzione sperimentale e in situazioni simildiabetiche non genetiche (pancreatiti, pancreasectomia, acromegalia, allossana, etc.) non si sono mai osservate lesioni esattamente sovrapponibili (cfr. il nodulo di Kimmelstiel-Wilson) a quelle del d. umano vero. Molto verosimilmente è primitiva, perché sicuramente dissociata dall'errore metabolico per quanto aggravata dall'entità e dal perdurare dello stesso e perché non influenzabile se non in modesta misura dalla terapia antidiabetica ancorché ben condotta e a lungo. Le sue caratteristiche anatomopatologiche studiate al microscopio elettronico sono comuni a tutti i territori arteriolari e capillari anche se certe strutture (retina, glomerulo renale) presentano caratteristiche peculiari di cui si é già detto nel capitolo dell'*anatomia patologica*: ispessimento della membrana basale dell'endotelio, iperplasia dell'intima, deposito a tale livello di materiale mucopolisaccaridico.

Dal punto di vista patogenetico, tenuto conto delle più moderne vedute biochimiche sull'intervento dell'insulina nella sintesi dei polisaccaridi e tenuto altresì conto delle numerose ricerche tendenti a riprodurre la microangiopatia con modelli sperimentali giudicati però inadeguati a riprodurre la malattia diabetica umana perché privi del fondamentale errore genetico, è stata prospettata l'interpretazione seguente (Lenti): alla base della manifestazione esiste un fattore genetico col quale concorrono vari fattori aggravanti ed acceleranti (dismetabolismo glicolipidico, fattori immunologici, fattori ormonali come GH, cortisolo, ACTH, proteine, ipoinsulinismo, etc.). In questo modo possono essere spiegati praticamente tutti gli aspetti clinici della malattia che fino ad ora trovavano interpretazioni unilaterali e spesso preconcette.

I quadri clinici più noti della microangiopatia sono la retinopatia e la nefropatia; per la loro importanza, e sotto certi aspetti per la loro peculiarità, essi hanno diritto ad una trattazione a parte. Per il resto le manifestazioni indirette più rilevanti si hanno valutando il contributo che la lesione dei piccoli vasi ha sia sulla stessa genesi della macroangiopatia (*vasa vasorum*), sia su quella della neuropatia (*vasa nervorum*), sia infine sulla formazione del circolo collaterale efficiente in ogni distretto vascolare colpito dalla lesione circolatoria. Risulta così chiaramente che la microangiopatia svolge un ruolo fondamentale nella estrinsecazione clinica della stessa malattia diabetica e soprattutto nella sua valutazione prognostica.

Nefropatia diabetica

Benché venga comunemente descritta e interpretata come una sofferenza dovuta essenzialmente alla lesione dei capillari glomerulari che sfociano nella cosiddetta *glomerulosclerosi intercapillare di Kimmelstiel-Wilson*, la nefropatia diabetica risulta in realtà dalla somma di un complesso di fattori fra i quali, senza dubbio, la sofferenza capillare gioca un ruolo predominante; alla sua realizzazione infatti concorrono almeno due altre cause patogenetiche: la lesione arteriolare e quella interstiziale batterica secondaria. Essa può pertanto essere definita come una nefropatia cronica, causata da una sofferenza congiunta e variabile dei capillari glomerulari, delle arteriole e dell'interstizio, per certi aspetti specifica della malattia diabetica, con evoluzione irreversibile verso il rene grinzo e pertanto l'insufficienza renale.

L'incidenza é variamente valutata ma certamente assai elevata specie nei diabetici ammalati dall'età giovanile; sembra aggravata dal lungo perdurare del d. ma può comparire molto precocemente e talora in fase latente di malattia.

Per il quadro anatomopatologico v. sopra: *anatomia patologica*.

Il quadro clinico non offre nulla di caratteristico per lungo tempo, pur essendo talora presenti all'indagine bioptica lesioni di un certo rilievo. Ma la sofferenza renale deve essere sospettata e ricercata « aprioristicamente » nel diabetico, sia perché se ne conosce l'elevatissima incidenza sia perché la sovrapposizione batterica può rimanere silente (batteriuria asintomatica per molto tempo). Un altro elemento deriva dall'eventuale presenza di retinopatia, dal momento che si sa che la nefropatia insorge più precocemente della lesione retinica. In questa fase però saranno solo gli esami di laboratorio che consentiranno di evidenziare sul piano clinico la presenza della sofferenza renale.

Quando è completo il quadro viene definito con il termine di *glomerulosclerosi di Kimmelstiel e Wilson* e si fonda su alcuni elementi caratteristici: retinite, edemi diffusi, ipertensione arteriosa sistodiastolica, sindrome nefrosica evolvente verso l'insufficienza renale irreversibile.

Non di rado a questo quadro si sovrappongono i segni della sofferenza pielonefritica: vaghi ma persistenti dolori lombari, sintomi di tipo cistopielitico, modesta anemia

Digitized by Google

con splenomegalia, spiccata astenia con adinamia anche se il d. è compensato.

Inoltre possono manifestarsi i segni acuti della necrosi papillare consistenti in un quadro pielonefritico acuto con febbre elevata, colica renale da ostruzione ureterale da frammenti di papilla necrosata, rapida evoluzione verso l'insufficienza renale con anuria e sindrome uremica. Meno clamorosi i segni della necrosi papillare cronica che si identificano con quelli pielonefritici sopra descritti; in molti casi possono essere così modesti da sfuggire all'osservazione clinica (forma latente di Hamburger).

È evidente, da quanto s'è detto, l'importanza degli esami di laboratorio per giungere ad una diagnosi precoce.

La proteinuria costituisce il sintomo più frequente e precoce; essa si manifesta infatti anche prima dell'evidenza istologica; dimostra l'esistenza di lesioni glomerulari la cui entità può essere anche dedotta dall'esame elettroforetico delle proteine urinarie; sembra quantitativamente correlabile con la diffusione delle lesioni glomerulari; può raggiungere valori cospicui realizzandosi così il classico quadro glomerulonefrosico. Nel sedimento vi sono microematuria, cellule di origine renale, cilindri ialini e ialinogranulosi, talora leucocituria e cilindri leucocitari.

L'urinocoltura, che dovrebbe essere eseguita in tutti i diabetici data l'alta incidenza di batteriuria asintomatica, è frequentemente positiva a valori etiologicamente significativi per i soliti germi grampositivi e gramnegativi che più comunemente si ritrovano in queste forme. Il test al prednisone può rappresentare un utile mezzo diagnostico nei casi dubbi.

Il quadro ematologico non offre elementi caratteristici di particolare interesse; azotemia e creatininemia si elevano in diretto rapporto con la riduzione del filtrato glomerulare e quindi con l'evoluzione della malattia; il quadro protidico è analogo a quello della glomerulonefrosi non diabetica.

Molto importante, specie in fase precoce, l'indagine funzionale; è stato infatti possibile documentare una diminuzione del filtrato glomerulare (F. G.) del flusso plasmatico renale (F. P. R.), un'elevata insulinuria anche in soggetti con quadro bioptico normale anche al microscopio elettronico. Ciò evidentemente significa che la lesione istologica è preceduta per un tempo più o meno lungo da una sofferenza funzionale, verosimilmente biochimica, di cui per ora è solo possibile ipotizzare la natura nelle modificazioni della struttura chimica della membrana basale dei capillari. La componente pielonefritica potrebbe essere segnalata, come recentemente è stato dimostrato, dalla presenza di lisozima nelle urine.

Ovviamente spetta all'indagine bioptica l'accertamento definitivo e sicuro sulla base dei reperti prima descritti. L'indagine urografica e quella radionefrografica, pur non offrendo elementi diagnostici specifici, sono un utile complemento alle indagini. La patogenesi deve verosimilmente riferirsi a quella della microangiopatia prima discussa; particolare interesse deve esser posto alla fase biochimicofunzionale preanatomica che potrebbe aprire nuovi campi interpretativi assai interessanti. La componente pielonefritica è spiegata dalla facilità dei diabetici alle infezioni, dalla presenza delle lesioni glomerulari come terreno predisponente alla sovrapposizione batterica, dalle frequenti complicanze neurologiche dei soggetti diabetici, dall'impiego ripetuto del cateterismo vescicale, dall'eventuale associazione con ipertrofia prostatica.

Retinopatia diabetica

Rappresenta forse la più drammatica delle complicanze microangiopatiche della malattia diabetica; è infatti noto che essa costituisce la causa più frequente della cecità acquisita dell'uomo. Colpisce più il sesso femminile, si evidenzia sempre più con la durata del d., per quanto siano non rari i casi in cui la diagnosi della dismetabolia, peraltro latente, viene posta sulla base dell'esame oculistico del fondo.

Numerose sono le classificazioni proposte e seguite per la retinopatia: basterà ricordare in questa sede che la malattia s'inizia con un accentuato turgore delle vene e delle venule per evolvere in seguito verso la formazione di microaneurismi capillari che ne costituiscono i primi segni inequivocabili; hanno forma globulare e colore rosso brillante, sono situati elettivamente al polo posteriore ed hanno origine dallo sfiancamento circoscritto dell'ansa venosa del capillare. Altro reperto caratteristico è dato dalle emorragie rotonde o a fiamma, anch'esse prevalentemente localizzate al polo posteriore, che di regola seguono la comparsa degli aneurismi e si ripresentano periodicamente a sostituire quelle che nel volgere di 1-2 mesi si riassorbono fino a scomparire. Negli stadi tardivi si fanno più estese e confluenti e possono raccogliersi nello spazio subialoideo e diffondersi nel vitreo con evidenti gravi riduzioni del *visus*. Infine, come espressione di fenomeni essudativi, si possono formare chiazze bianche o giallastre, a bordi netti, festonati, in piccoli ammassi o in forma anulare o confluenti in aree più o meno vaste; sono costituite da depositi di materiale lipidico prodotti dalla degenerazione del tessuto nervoso; possono persistere a lungo lasciando accumuli splendenti di cristalli di colesterolo. In ca. il 20% dei diabetici, specie giovanili, la retinite, anziché presentarsi con il quadro semplice prima descritto, assume caratteristiche morfologiche ed evolutive particolari che le conferiscono l'aspetto della retinite proliferante. La neovascolarizzazione, presente in ogni distretto retinico, si accentua attorno alla papilla; essa si estrinseca dapprima attraverso la neoformazione vasale, poi la proliferazione connettivale in corrispondenza dei vasi neoformati e infine la cicatrizzazione con graduale regressione dei vasi ed organizzazione connettivale; si possono allora manifestare distacchi di retina, gravi emorragie dai vasi neoformati con le evidenti gravissime conseguenze funzionali fino alla cecità, specie quando la zona colpita è la regione maculare. Alla retinopatia diabetica si possono associare altre complicanze come la rubeosi dell'iride, il glaucoma e la cataratta che ovviamente aggravano la prognosi e spesso condizionano una più rapida evoluzione fino alla cecità.

Non è ancora stato raggiunto un accordo sull'interpretazione del meccanismo patogenetico di insorgenza della retinite: per alcuni AA. sarebbero la perdita dei pericriti intramurali e la conseguente dilatazione capillare con *shunt* arterovenoso locale la causa più importante e primitiva; secondo altri, invece, la lesione prenderebbe origine dall'alterazione della membrana basale dei capillari cui seguirebbero lesioni di tipo degenerativo ed osmotico dei neuroni e delle cellule gliali circostanti; secondo altri infine la lesione avrebbe origine immunologica.

La diagnosi, oltre che dall'esame del fondo, si giova oggi dell'indagine angiografica a fluorescenza che consente di evidenziare precocemente i microaneurismi sfuggiti all'esame diretto e le emorragie a fiamma pericapillari.

Coma chetoacidosico

Rappresenta la complicanza metabolica più grave della malattia diabetica e in passato, prima dell'impiego dell'insulina, costituiva la più frequente causa di morte dei diabetici. Attualmente è relativamente raro e la prognosi, pur sempre riservata, è buona se curato adeguatamente.

Digitized by Google

Può aprire la scena clinica in soggetti, di regola giovani, ritenuti non diabetici, ma molto più frequentemente complica l'evoluzione di un d. già diagnosticato. È scatenato da numerosi fattori: complicanze infettive (specie se si tien conto che in queste circostanze sovente i malati trascurano la terapia insulinica); errori terapeutici come la riduzione o l'abolizione dell'insulina o errori dietetici come eccessiva introduzione di grassi o digiuno prolungato o più raramente abuso alimentare in genere; traumi o eccessive fatiche fisiche, violenti e ripetuti stress psichici, interventi chirurgici; concomitanza di malattie endocrine (tireotossicosi, acromegalia, ipercorticosurrenalismo) o di stati parafisiologici (gravidanza, menarca).

Lo stato comatoso viene di solito preceduto da un periodo più o meno lungo (alcuni giorni) di alterazione metabolica precomatosa caratterizzata clinicamente da profonda astenia con adinamia ed apatia, torpore psichico, polidipsia intensa, poliuria abbondante (2-3 l e più nelle 24 h), scomparsa completa del senso dell'appetito, profondo malessere talora con nausea e conati di vomito. Si evidenziano rapidamente i segni della disidratazione (cute e mucose secche), l'ipotonia muscolare, la perdita di peso. Man mano che la situazione evolve le condizioni psichiche del soggetto vanno facendosi sempre più torpide finchè si manifesta un coma più o meno profondo, con perdita completa della coscienza, rilasciamento muscolare scosso talora da crampi, abolizione dei riflessi tendinei; la tensione dei bulbi oculari diminuisce notevolmente per l'accentuarsi della disidratazione; la pressione arteriosa si riduce, il polso si fa piccolo e frequente (tendenza al collasso cardiocircolatorio); vi sono dispnea con respiro periodico di Kussmaul, midriasi, vomito, iperalgesia cutanea, alito fortemente acetonico, talora quadri dolorosi addominali (che possono, per la contrattura della parete, simulare un addome acuto), ipotermia.

Sono state descritte numerose modalità particolari con cui il coma diabetico può manifestarsi, in ciascuna delle quali si pone in evidenza un sintomo o un gruppo di sintomi prima elencati: forma dispnoica, addominale, pseudoetilica, vertiginosa, pseudoanginosa, pseudocolerica, etc.; si tratta ovviamente di varianti cliniche la cui conoscenza è però indispensabile per non commettere errori diagnostici che potrebbero essere fatali.

I dati di laboratorio che consentono la precisazione diagnostica consistono in: poliuria con elevato peso specifico, glicosuria abbondante ed acetonuria; iperglicemia marcata (oltre 300-400 mg%) con iperchetonemia (oltre 50 mg%); riduzione della riserva alcalina e del pH, aumento della lipemia totale in tutte le sue frazioni, iperazotemia, iposodiemia con iperpotassiemia, ipocloremia; tendenza all'*inspissatio sanguinis* per l'elevato grado di disidratazione da poliuria. Nel coma completo e profondo alla poliuria si sostituisce l'oliguria e in fase terminale anche l'anuria; nel sedimento compaiono allora, oltre alla microematuria ed alla leucocituria, i cilindri granulosi del coma espressione di una più o meno importante sofferenza parenchimale renale. L'ECG si rivela alterato; tachicardia, aritmie, allungamento del QT, slivellamento di ST, appiattimento della T; anche l'EEG, che inizialmente presenta solo qualche diffusa irregolarità, nel coma avanzato denunzia la scomparsa delle onde α e β con sostituzione di onde δ lente e diffuse; talora disorganizzazione completa del tracciato.

Coma iperosmolare

Recentemente è stata identificata una particolare varietà di coma diabetico, sostanzialmente diversa sul piano patogeneticobiochimico, definita coma iperosmolare e caratterizzata da elevatissima iperglicemia, iperosmolarità plasmatica, disidratazione, assenza di chetoacidosi. Può anche manifestarsi in soggetti non diabetici in seguito alla somministrazione eccessiva di grandi quantità di glicoso in ustionati o in uremici in corso di dialisi; ma nella grande maggioranza dei casi si tratta di diabetici anziani, spesso obesi, con malattia insorta in età senile; di regola si tratta di soggetti curati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali o sottoposti a trattamento steroideo o con saluretici. Può essere scatenato da infezioni, accidenti cerebrali vascolari, pancreatici o gravi stati di disidratazione.

I sintomi premonitori sono piuttosto aspecifici; astenia, vomito, poliuria e polidipsia; le alterazioni psichiche si limitano ad un lieve stato confusionale; compaiono invece contrazioni muscolari, miocloniche, crisi vertiginose, tachipnea, ipertermia.

Dal punto di vista biochimico vi sono elevatissima iperglicemia, iperosmolarità plasmatica (300-375 mOsm/kg di acqua), modestissimo aumento dei corpi chetonici nel sangue con normale pH, iperazotemia, ipersodiemia.

La patogenesi vedrebbe nella disidratazione conseguente ai fatti acuti scatenanti o alla glicosuria la causa più importante; provoca l'iperosmolarità e questa la diminuzione della secrezione insulinica e l'inibizione della lipolisi; di qui si genera la notevole iperglicemia, che ulteriormente aggrava l'iperosmolarità e chiude così il cerchio patogenetico.

Coma iperlattacidemico

Per quanto non sia una complicanza caratteristica della malattia diabetica può comparire in corso di essa in coincidenza di accidenti acuti vascolari cerebrali, cardiaci o intestinali e in seguito alla somministrazione di farmaci antidiabetici come la fenetil-biguanide a dosi molto elevate e ben lontane dalla comune posologia.

La sintomatologia, di regola dominata dall'evento morboso scatenante, insorge acutamente e progredisce rapidamente verso il coma con respiro di Kussmaul, ipotensione, anossia; nel sangue v'è iperlattacidemia, diminuzione del pH, del Pco_2, dei bicarbonati; per contro la glicemia può anche essere normale così come normale è il tasso dei corpi chetonici.

Il quadro è scatenato da una situazione ipossica a livello epatico, renale e splenico che non consente od ostacola la conversione dell'ac. lattico ad ac. piruvico con conseguente alterazione del rapporto fra i due (maggiore di 10:1).

La prognosi è piuttosto severa, specie quando tale rapporto è notevolmente spostato a favore della lattacidemia.

V. anche: COMA; v. sotto: *il coma chetoacidosico diabetico nel bambino*, col. 2389.

TERAPIA

Terapia dietetica

La dietetica diabetologica si basa essenzialmente su due fondamenti: 1) fornire al paziente una dieta valida che lo aiuti a «non sentirsi diverso» e gli permetta quindi di soddisfare quella certa golosità che gli è tipica; 2) concorrere a ristabilire e/o mantenere il controllo del dismetabolismo. Inoltre deve tendere a correggere le alterate situazioni ponderali, variando convenientemente l'apporto calorico attuale e ricorrendo eventualmente a farmaci stimolanti o riducenti l'appetito.

Anzitutto si deve stabilire il fabbisogno calorico individuale tenendo presenti età, sesso, peso reale ed attività lavorativa. Considerato che il fabbisogno calorico si aggira, per le 24 h, su 80-100 kcal/kg nel neonato, 50-60 nell'adolescente, 30-35 nell'adulto, 25-30 nell'anziano, si dovranno correggere tali valori in rapporto all'attività la-

Digitized by Google

vorativa (+ 20% se si tratta di lavori manuali pesanti), alla stagione (aumento nella stagione fredda), all'eventuale gravidanza (+ 20-30%) o allattamento (ulteriore aumento dal 40-50%). Ovviamente si tratta di criteri orientativi che dovranno essere variati in rapporto alla situazione del singolo (specie assorbimento intestinale e capacità di assimilazione). Stabilito il valore calorico della dieta giornaliera si passerà alla definizione della composizione qualitativa, ricordando che è necessaria la somministrazione di 1 g/kg di protidi, di 0,8 g/kg di lipidi e il restante di glicidi complessi (3-4 g/kg). Inoltre i protidi devono essere di varia provenienza (animale e vegetale), i lipidi devono preferibilmente essere di origine vegetale, soprattutto polinsaturi (tipo olio di seme) a causa del ben noto rapporto fra ateroscolerosi e trigliceridi saturi ed acidi grassi; i glicidi infine devono essere rigorosamente scelti fra gli amidi e le destrine, eliminando in modo assoluto gli zuccheri a rapido assorbimento sostituibili con saccarina e ciclamati; infine è indispensabile una larga somministrazione di vitamine del gruppo B e di sali minerali sotto forma di verdure e di frutta, tenuto conto del basso valore calorico delle prime (20-30 kcal/hg) e del relativamente alto contenuto glicidico della seconda (mele, pere, albicocche, arance, pompelmi, etc. contengono ca. 50 kcal/hg, praticamente a carico dei soli glicidi).

A titolo puramente esemplificativo ed indicativo si forniscono di seguito schemi di dieta tipo per i valori calorici globali di 1200-1600-2000-2400 kcal *pro die*. È ovviamente indispensabile che il medico li fornisca personalizzati nei dettagli per il singolo paziente (tabb. IV-V-VI-VII).

Terapia insulinica

L'insulina è stato il primo farmaco ad essere impiegato nella terapia della malattia diabetica e rappresenta tutt'oggi l'arma più valida ed assolutamente insostituibile per le fasi più avanzate o di emergenza della malattia. La sua azione farmacologica è complessa ed ancora non perfettamente conosciuta.

A livello muscolare l'insulina attiva un sistema di trasporto del glicoso, di altri zuccheri e di alcuni aminoacidi; per ciò che concerne i glicidi da un lato stimola la glicogenosintesi attraverso l'enzima specifico e dall'altro incrementa sia l'assunzione intracellulare sia l'incorporazione nelle catene polipeptiche attraverso un'aumentata attività ribosomale. Anche a livello del tessuto adiposo l'azione insulinica più importante riguarda l'aumentata assunzione di glicoso, l'aumentata glicogenogenesi e la produzione di glicerolo con conseguente accumulo di trigliceridi. I fenomeni biochimici descritti a livello di tessuto adiposo e muscolare si accompagnano a modificazioni del contenuto intracellulare di elettroliti (iperpolarizzazione cellulare) e sono considerati secondari ad alterazione della membrana cellulare che passerebbe da uno stato lamellare ad uno micellare a seguito del legame con l'insulina, agevolando così il passaggio di soluti e substrati. A livello epatico l'azione insulinica è almeno in parte indiretta a causa della libera permeabilità dell'epatocita al glicoso; il suo intervento è più profondo, forse a livello della sintesi nucleare dell'RNA messaggero, da cui, com'è noto, dipende la sintesi degli enzimi della glicogenosintesi e della glicolisi: ne deriva un incremento dell'utilizzazione glicidica, della glicogenogenesi, della glicolisi, della liposintesi.

In sostanza l'insulina è ipoglicemizzante perchè aumenta l'utilizzazione periferica del glicoso riducendone la produzione epatica; facilita l'anabolismo proteico rendendo positivo il bilancio azotato e inibendo i processi di neoglicogenesi protidica; è quindi un farmaco essenzialmente anticatabolico.

TAB. IV. DIETA DA 1200 CALORIE (kcal)

Calorie lorde: 1227 = 30,67 per kg di peso corporeo (peso di riferimento kg 40)

Protidi g 67,45 (1,686 per kg) = kcal 276,54 (22,52% del valore calorico totale)

Lipidi g 32,91 (0,822 per kg) = kcal 299,48 (24,39% del valore calorico totale)

Glicidi g 158,98 (3,974 per kg) = kcal 651,81 (53,08% del valore calorico totale)

Vitamine: A mg 0,87; B_1 mg 0,56; B_2 mg 0,80; PP mg 21,4; C mg 77

Calcio mg 360 — Ferro mg 12,6

DIETA TIPO		SOSTITUZIONI
Colazione (kcal 184):		
Latte	ml 200	
Pane	g 20	Grissini g 15.
Pranzo (kcal 532):		
Riso in brodo magro:		Pastina in brodo g 30, riso in brodo con prezzemolo g 30, semolino in brodo g 30.
riso	g 30	
brodo magro	ml 300	
Manzo lessato:		Medaglione di vitello ai ferri g 100, fesa di vitello lessata g 100.
manzo	g 100	
Zucchine fritte:		g 200 di asparagi all'olio, bietole all'olio, fagiolini in insalata, zucca al forno; g 100 di carciofi all'olio, cavolfiori in insalata, cipolle all'olio, spinaci al burro; insalata a volontà.
zucchine	g 200	
olio	g 10	
Frutta fresca:		g 200 di arance, albicocche, ciliegie, pesche, ribes; g 100 banane, cachi, fichi, susine, uva.
mele	g 200	
Pane	g 40	Grissini g 30.
Cena (kcal 511):		
Pastina in brodo:		Vedi le varianti alla minestra del pranzo.
brodo magro	ml 300	
pastina	g 30	
Fesa di vitello ai ferri:		Vedi le varianti alla pietanza del pranzo.
vitello	g 100	
Pomodoro in insalata:		Vedi le varianti al contorno del pranzo.
pomodoro	g 200	
olio	g 10	
Frutta fresca:		Vedi le varianti alla frutta del pranzo.
pere	g 200	
Pane	g 20	Grissini g 15.

Digitized by Google

TAB. V. DIETA DA 1600 CALORIE (kcal)

Calorie lorde: 1619 = 25,69 per kg di peso corporeo (peso di riferimento kg 63)

Protidi g 84,08 (1,334 per kg) = kcal 344,78 (21,28% del valore calorico totale)

Lipidi g 41,30 (0,655 per kg) = kcal 375,83 (23,20% del valore calorico totale)

Glicidi g 219,23 (3,479 per kg) = kcal 898,84 (55,51% del valore calorico totale)

Vitamine: A mg 1,09; B_1 mg 0,73; B_2 mg 1,11; PP mg 24,7; C mg 78

Calcio mg 527 Ferro mg 14,7

DIETA TIPO		SOSTITUZIONI
Colazione (kcal 350):		
Latte	ml 300	Grissini g 20.
Pane	g 30	
Uovo al guscio	n 1	
Pranzo (kcal 765):		
Pasta all'olio:		Pasta asciutta con salsa di pomodoro g 80, riso asciutto con salsa di pomodoro g 80.
pasta	g 80	
olio	g 10	
Manzo lessato:		Medaglione di vitello ai ferri g 100, fesa di vitello lessata g 100.
manzo	g 100	
Zucchine in insalata:		g 200 di asparagi all'olio, fagiolini in insalata, zucca all'olio; g 100 di cavolfiori in insalata, cipolle in insalata; insalata a volontà.
zucchine	g 200	
olio	g 5	
Frutta fresca:		g 200 di arance, albicocche, ciliegie; g 100 di banane, cachi, fichi, susine, uva.
mele	g 200	
Pane	g 40	Grissini g 30.
Cena (kcal 504):		
Riso in brodo magro:		Pastina in brodo g 30, riso in brodo con prezzemolo g 30.
riso	g 30	
brodo magro	ml 300	
Battuta di manzo ai ferri:		Vedi le varianti alla pietanza del pranzo.
manzo	g 100	
Pomodoro in insalata:		Vedi le varianti al contorno del pranzo.
pomodoro	g 200	
olio	g 5	
Frutta fresca:		Vedi le varianti alla frutta del pranzo.
pere	g 200	
Pane	g 40	Grissioi g 30.

TAB. VI. DIETA DA 2000 CALORIE (kcal)

Calorie lorde: 2022 = 28,88 per kg di peso corporeo (peso di riferimento kg 70).

Protidi g 74,63 (1,066 per kg) = kcal 305,98 (15,13% del valore calorico totale)

Lipidi g 53,98 (0,771 per kg) = kcal 491,22 (24,29% del valore calorico totale)

Glicidi g 298,76 (4,268 per kg) = kcal 1224,92 (60,58% del valore calorico totale)

Vitamine: A mg 1,27; B_1 mg 0,78; B_2 mg 1,17; PP mg 21,7; C mg 80

Calcio mg 616 Ferro mg 12,9

DIETA TIPO		SOSTITUZIONI
Colazione (kcal 302):		
Latte saccarinato	ml 200	Tè saccarinato, caffè saccarinato, brodo di carne.
Pane	g 60	Grissini g 40.
Pranzo (kcal 935):		
Pastina al burro:		Riso al burro g 70, pasta al pomodoro g 70, riso al pomodoro g 70, risotto con zafferano g 70.
pastina	g 70	
burro	g 10	
Manzo arrosto all'inglese:		Coniglio arrosto g 120, fegato al burro g 80, scaloppa di vitello g 80, braciola di maiale g 60, vitello lessato g 80, bistecca di manzo g 100, sogliola al forno g 100, trota lessata g 110.
manzo	g 100	
olio	g 5	
Zucchine fritte:		g 200 di fagiolini in insalata, insalata lattuga, melanzane al burro, zucca al forno; g 100 di carciofi all'olio, cavolfiori all'olio, spinaci al burro; insalata a volontà.
zucchine	g 200	
olio	g 5	
Frutta fresca:		g 200 di albicocche, arance, ciliege, pere, ribes; g 100 di banane, cachi, pesche, susine, uva.
mele	g 200	
Pane	g 100	Grissini g 70.
Merenda (kcal 165):		
Latte	ml 150	Vedi le varianti alla colazione.
Grissini	g 20	
Cena (kcal 619):		
Minestrina di riso:		Pastina in brodo g 30, semolino in brodo g 30.
riso	g 30	
burro	g 5	
Uovo al guscio	n 1	Stracchino g 25.
Pomodoro in insalata:		Vedi le varianti al contorno del pranzo.
pomodoro	g 200	
olio	g 10	
Frutta fresca:		Vedi le varianti alla frutta del pranzo.
pere	g 200	
Pane	g 60	Grissini g 40.

Dieta da 2100 kcal: aggiungere 30 g di pasta alla minestra del pranzo.

Digitized by Google

TAB. VII. DIETA DA 2400 CALORIE (kcal)

Calorie lorde: 2408 = 30,10 per kg di peso corporeo (peso di riferimento kg 80)

Protidi g 79,43 (0,993 per kg) = kcal 325,66 (13,52% del valore calorico totale)
Lipidi g 67,45 (0,843 per kg) = kcal 613,79 (25,49% del valore calorico totale)
Glicidi g 358,22 (4,477 per kg) = kcal 1468,70 (60,98% del valore calorico totale)

Vitamine: A mg 2,39; B_1 mg 0,88; B_2 mg 1,43; PP mg 24,4; C mg 98
Calcio mg 755 Ferro mg 8,7

DIETA TIPO		SOSTITUZIONI
Colazione (kcal 364):		
Latte	ml 300	Tè saccarinato, caffè saccarinato, brodo di carne.
Pane	g 60	Grissini g 40
Pranzo (kcal 1080):		
Riso al burro:		Pasta al burro g 90, pasta al pomodoro g 90, riso al pomodoro g 90, risotto con zafferano g 90.
riso	g 90	
burro	g 10	
Manzo arrosto all'inglese:		Vitello lessato g 80, bistecca di manzo g 100, coniglio arrosto g 120, fegato al burro g 80, scaloppa di vitello g 80, braciola di maiale g 60, sogliola al forno g 110, trota lessata g 110.
manzo	g 100	
olio	g 5	
Zucca fritta:		g 200 di fagiolini in insalata, insalata lattuga, bietole all'olio, bietole al burro, melanzane al burro, zucca al forno; g 100 di carciofi all'olio, cavolfiori all'olio, spinaci al burro; insalata a volontà.
zucca	g 200	
olio	g 10	
Frutta fresca:		g 200 di albicocche, arance, ciliege, pere, ribes; g 100 di banane, cachi, uva, pesche, susine.
mele	g 200	
Pane	g 120	Grissini g 90.
Merenda (kcal 169):		
Latte	ml 150	Vedi le varianti alla colazione.
Grissini	g 20	
Cena (kcal 794):		
Pasta in brodo:		Semolino in brodo g 50, riso in brodo g 50, riso in brodo con prezzemolo g 50.
pasta	g 50	
burro	g 10	
Uovo al guscio	n 1	Stracchino g 25.
Pomodoro in insalata:		Vedi le varianti al contorno del pranzo.
pomodoro	g 200	
olio	g 10	
Frutta fresca:		Vedi le varianti alla frutta del pranzo.
pere	g 200	
Pane	g 80	Grissini g 60.

Dieta da 2500 kcal: aggiungere 30 g di riso alla minestra del pranzo.

Tipi di preparazioni di insulina (tab. VIII; v. fig. 14, a col. 2377)

1) *L'insulina pronta o ordinaria.* – Comprende due tipi di insulina pronta, l'insulina cristallina e l'insulina amorfa (quest'ultima sempre meno impiegata). È limpida, stabile a pH 2,8. Si ottiene dal pancreas di bovini o di suini; è preferibile quest'ultima perché la sua sequenza di aminoacidi è più simile a quella umana e perché è stabile a valori di pH intorno alla neutralità; la minore probabilità di provocare anticorpi ne consiglia l'impiego fin dall'inizio e nei casi in cui sembra esistere resistenza a quella bovina. Le insuline pronte si somministrano sottocute poco prima dell'inizio del pasto; l'inizio dell'azione si ha dopo 15' e 10' (quest'ultimo valore si riferisce alla insulina neutra) e l'effetto dura 6-8 h. Possono essere somministrate per via endovenosa. Sono indicate nei diabetici gravi insulinodipendenti, in quelli lievi normalmente compensati con ipoglicemizzanti orali ogni qual volta vi siano complicanze infettive, traumi, interventi chirurgici, nelle condizioni di scompenso metabolico chetoacidosico.

2. *insuline ad assorbimento di tipo intermedio e lento.* – La più recente è la Rapitard®, miscela costituita dal 25% di porcina e dal 75% di bovina entrambe cristalline; aggiustando il pH a 7 si ottiene la precipitazione della bovina e si mantiene invece la solubilità della porcina; si può così prolungare il primo picco insulinemico da 10 min fino a 5-6 h e mantenere livelli uguali a partire dalla 4ª-5ª h fino alla 18ª-24ª h; il prodotto ha il vantaggio di una notevole stabilità.

L'*insulina zinco-protamina* (IZP) è stata la prima insulina ritardo usata; è insolubile a pH 7,2 e forma un precipitato da cui l'insulina si libera lentamente fornendo un picco a 14-20 h dall'iniezione, con durata dell'azione fino a 36 h; manca un'azione pronta utile in terapia per cui si suole addizionare insulina pronta alla zincoprotaminata; ma occorre ricordare che tale aggiunta non deve essere fatta nella stessa siringa perché l'eccesso di protamina provoca la precipitazione della quota di cristallina trasformandola tutta in insulina ritardo. Occorre eccedere il rapporto di 1/1 per superare tale capacità di legame; in pratica si consiglia un rapporto di insulina pronta/insulina zincoprotamina di 2 : 1 per ottenere un'azione da 30 min a 36 h efficacemente valida.

L'*insulina NPH* (Neutral-Protamine-Hagedorn) è una miscela di protamina in rapporto esatto con l'insulina pronta a pH vicino alla neutralità (7,2); si presenta stabile, può essere unita all'insulina pronta senza che questa venga legata. Il picco è intorno alle 8-12 h e la durata di ca. 24 h.

insulina allo zinco ad azione intermedia e lunga: il più comune prodotto è *l'insulina lenta* costituita dal 30% di prodotto amorfo a rapida azione (cioè l'insulina semilenta) e dal 70% del prodotto cristallino (cioè l'insulina ultralenta); il suo picco è tra le 8 e le 12 h, con durata sino a 28 h, simile perciò alla NPH, nei confronti della quale ha il vantaggio di non possedere agenti proteici modificanti. L'*insulina semilenta* è una insulina zinco-amorfa e ha caratteristiche d'azione che l'avvicinano al gruppo delle insuline di tipo rapido. La *insulina ultralenta* è una insulina cristallina ad alto contenuto di zinco (tab. VIII).

L'*insulina globina con zinco* si diversifica dalla NPH in quanto l'agente precipitante è rappresentato dalla globina. Possiede una maggiore prontezza e minore durata dell'azione. In rapporto alle altre forme presenta minori rischi di ipoglicemie notturne.

Negli ultimi tempi sono state offerte alla sperimentazione *insuline* cosiddette *monocomponenti* porcine di tipo rapido (Actrapid®) ed intermedio. Esse per la loro natura costituiscono un apporto sostanziale alla terapia della malattia diabetica perché non solo evitano o minimizzano la produzione di anticorpi antinsulina ma riescono in molti casi a ridurre il titolo di eventuali anticorpi già presenti in virtù di precedenti trattamenti con insuline non purificate. L'esperienza con tali tipi di insulina è appena all'inizio ma i primi risultati inducono a prevedere che essi rappresenteranno nel prossimo futuro la forma farmacologica d'elezione nel trattamento del d. insulinodipendente.

V. anche: INSULINA.

Scelta del tipo di insulina e modalità di somministrazione

Quando esistono le condizioni per la terapia insulinica sorge il problema della scelta del tipo di insulina, cioè

Digitized by Google

TAB. VIII. PREPARAZIONI DI INSULINA

Tipo	Aspetto	Inizio dell'azione (dopo l'iniezione)	Picco d'azione (dopo l'iniezione)	Durata dell'effetto	Caratteristiche e additivi
Pronta (ordinaria)	limpido	15' (5' se per via endovenosa)	3-5 h	6-8 h	bovina; pH 2,8; zinco
Neutra (Actrapid®)	limpido	10' (5' se per via endovenosa)	2-3 h	5-8 h	porcina; pH 7
Semilenta	torbido	30'	4-6 h	10-16 h	bovina o porcina; pH 7,2; zinco [2]
Bifasica (Rapitard®) [1]	torbido	10'-20'	2-12 h	18-24 h	porcina e bovina; pH 7
Globina	limpido	2-3 h	6-10 h	12-18 h	bovina; pH 3,5; globina
NPH (Isophane)	torbido	3 h	8-12 h	18-24 h	bovina; pH 7,2; protamina; zinco
Lenta [3]	torbido	3 h	8-12 h	18-28 h	bovina o porcina; pH 7,2; zinco
Zinco-protamina (IZP)	torbido	3-4 h	14-20 h	24-36 h	bovina; pH 7,2; zinco, protamina [4]
Ultralenta	torbido	4-6 h	16-24 h	30-36 h	bovina; pH 7,2; alto contenuto in zinco

(1) 25% insulina neutra porcina e 75% insulina cristallina bovina.
(2) Lo zinco è presente in concentrazione superiore (ca. 10 volte) a quello dell'insulina pronta.
(3) L'insulina lenta è una combinazione di 70% ultralenta e di 30% semilenta.
(4) Maggiore quantità della NPH.

l'alternativa tra insulina pronta ed insulina ad azione protratta e, in questo secondo caso, quale preparazione farmacologica delle varie prima considerate. Il primo problema da risolvere è alquanto difficile. Tenendo presente che il controllo metabolico è ottenuto mediante una secrezione insulinica di base alquanto scarsa, con tre picchi iperinsulinemici postprandiali in rapporto con l'introduzione di carboidrati, sarebbe opportuno somministrare sottocute l'insulina ai tre pasti principali in dosi variabili a seconda del fabbisogno giornaliero; il tipico insulinoprivo, senza antagonismo insulinico importante, potrebbe ricevere 10 U. a colazione, 25 a pranzo e 15 a cena con eventuali modifiche allo schema tipo sulla base dei controlli glicemici. Ma spesso nei casi di d. grave il digiuno notturno non insulinoprotetto può portare a gravi iperglicemie che possono squilibrare seriamente il metabolismo del paziente. A questo inconveniente si può porre rimedio con un'insulina ad azione protratta per almeno 24 h, che ha inoltre il vantaggio dell'unica iniezione giornaliera e della possibilità di controllo glicidico per tutta la giornata; stanno contro il suo impiego una certa antigenicità, la necessità di suddividere maggiormente i pasti ed il pericolo di crisi ipoglicemiche nelle prime ore del mattino specie con insuline ad effetto più prolungato.

Di fronte a questi problemi è necessario operare essenzialmente in senso clinico: ma dovendo dare un indirizzo generale riteniamo si debba iniziare con insulina pronta, meglio se porcina e monocomponente, suddivisa in 3 dosi ai pasti per determinare il « fabbisogno insulinico » del singolo caso; tale trattamento è conservato nei casi di fabbisogno elevato e, almeno secondo le più recenti vedute, in corso di complicanze vascolari; negli altri casi è lasciata la più ampia libertà di continuare nello stesso modo o di passare ad un prodotto a lento assorbimento, meglio se costituito da insulina porcina e monocomponente, riducendo la dose complessiva del 10-20% ed even-

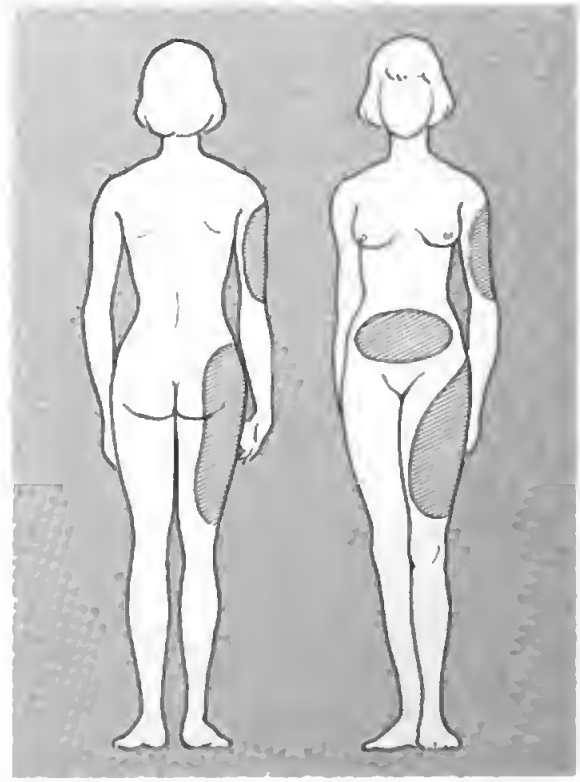


Fig. 8. Figura illustrante le zone in cui è possibile iniettare l'insulina.

Digitized by Google

tualmente associando ipoglicemizzanti orali (in genere prodotti di associazione: v. sotto) suddivisi in 2-3 somministrazioni.

Con tale schema si riesce a compensare la maggior parte dei pazienti anche giovani, consentendo loro una vita produttiva pressochè normale.

La scelta fra i vari tipi di insulina ritardo si baserà su criteri derivanti dalla curva quadrioraria e dalla glicosuria frazionata preferendo l'insulina semilenta o globina (nelle forme meno gravi) con somministrazione alla colazione o al pranzo, integrata eventualmente con ipoglicemizzanti orali.

Nei casi gravi con elevato fabbisogno insulinico si consiglia l'uso della lenta monocomponente, della Rapitard® o della NPH in un'unica dose prima di colazione; nei casi gravissimi può essere utile ricorrere a 2 dosi di lenta o NPH (a colazione il 60-80% della dose, a cena il 20-40%).

Quando invece il periodo diurno è quello meno facilmente compensabile, è opportuno associare all'insulina lenta o all'NPH dell'insulina pronta; nel primo caso in rapporto 1/1, nel secondo aggiungendo direttamente nel rapporto voluto. Rapitard® e Actrapid® si possono mescolare in qualsiasi rapporto a seconda delle esigenze.

Inconvenienti e incidenti

A parte i lievi e rari disturbi allergici locali e generali di solito di breve durata ed autolimitantisi, uno degli inconvenienti più importanti è la formazione di anticorpi, particolarmente intensa per i prodotti ritardo. In tal caso, quando il fabbisogno insulinico supera le 100-200 U. al dl, previa titolazione del tasso di anticorpi, si può anzitutto cambiare il tipo di insulina sostituendo quella normale con quella monocomponente che, come s'è detto, riduce il titolo anticorpale precedentemente formatosi; in secondo tempo si può tentare la terapia cortisonica o immunosoppressiva.

Altro inconveniente è rappresentato dalle crisi ipoglicemiche, facili a riscontrarsi nei diabetici instabili (giovani), nei soggetti distonici e nei casi associati ad ipertiroidismo o ad iposurrenalismo. Ma a parte questi casi le crisi ipoglicemiche insorgono per errori alimentari, errori di dosaggio o di rapporto cronologico fra pasto ed iniezione di ormone, per strapazzi fisici, per particolari situazioni (mestruazioni). Si manifestano con fame, tremori muscolari, pallore, cardiopalmo, sudorazioni, diplopia, vertigine, cefalea, irritabilità, sonnolenza; si può giungere nei casi gravi fino al coma ipoglicemico: è notoriamente un coma profondo, totale, calmo, senza incontinenza degli sfinteri, senza febbre; vi sono tachicardia, iporeflessia con segno di Babinsky, sudore profuso, normale tensione dei bulbi oculari; nel sangue v'è ovviamente ipoglicemia con riduzione della riserva alcalina. La terapia delle forme lievi o medie è molto semplice perché è sufficiente la somministrazione orale di zucchero o di cibi contenenti zucchero a rapido assorbimento per risolvere facilmente il quadro morboso; nei casi più gravi si deve invece ricorrere all'introduzione di glicoso endovena a concentrazione variabile fra il 30 e 40%, eventualmente con glicocorticoidi. Può essere utile ma costoso l'impiego di glucagone.

Data la frequenza notturna delle crisi ipoglicemiche e molto spesso dell'impossibilità da parte del malato di prevenirne la comparsa, si deduce che il diabetico non dovrebbe mai vivere solo.

Terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali

Sulfoniluree

Numerosi sono i composti sintetizzati ma solo una ventina sono quelli entrati nella pratica; tra tanti ricordiamo: carbutamide; tolbutamide; clorpropamide; metaexamide; glicodiazina; glibenclamide e glibornuride.

Le caratteristiche chimiche e farmacologiche sono molto diverse per ogni prodotto; tuttavia esistono alcuni punti in comune, di cui si tratterà, che possono ritenersi validi per la comprensione del meccanismo d'azione. Questo si estrinseca essenzialmente in tre punti d'attacco: pancreatico, epatico e periferico.

A *livello pancreatico* le sulfoniluree sono in grado di promuovere la secrezione insulinica, in gran parte mediata dal sistema adenilciclasi-3'-5'-AMP ciclico-fosfodiesterasi e in piccola parte per effetto metabolico di incremento del ciclo dei pentosofosfati e per una possibile azione depolarizzante a livello della membrana cellulare. Non è possibile ancor oggi precisare se l'incremento della secrezione sia dovuto solo ad uno svuotamento dei granuli di riserva insulinica o anche in circolo; allo stato attuale delle ricerche la seconda ipotesi sembra essere suffragata da un maggior numero di risultati probativi.

Non meno importanti sono gli effetti *extrapancreatici*, specie quelli periferici di potenziamento dell'azione insulinica: aumento dell'assunzione del glicoso a livello muscolare, azione antilipolitica esercitata sul tessuto adiposo con conseguente tendenza all'aumento di peso e ridotta disposizione alla chetosi.

A livello *epatico* l'azione si concreta in un potenziamento insulinico per contrasto con la glicogenolisi a digiuno, probabilmente per interferenza con le modificazioni dell'ormone durante il transito epatico (coniugazione proteica, polimerizzazione?), inibizione del sistema insulinasico del fegato con conseguente maggiore sopravvivenza plasmatica dell'insulina e infine una generica azione antiantagonisti insulinici (di incerta documentazione ed interpretazione).

Sulla base di questi cenni sommari si può attualmente sostenere che tali farmaci possono essere utilmente impiegati in quasi tutte le forme e stadi evolutivi della malattia diabetica; ciò contrasta con il rigido schematismo d'un tempo e si fonda sulle più moderne acquisizioni farmacologiche.

Le sulfoniluree possono essere impiegate nei diabetici da sole o in associazione con le biguanidi (nelle forme chimiche, latenti o lievi) o con l'insulina (nei casi più gravi e conclamati) con il vantaggio di un discreto risparmio insulinico. Le uniche valide controindicazioni sono tuttora rappresentate dallo stato chetoacidosico, dalle complicanze infettive e dalle gravi insufficienze epatiche e renali. Sono somministrate poco prima dei pasti, a dosi refratte a colazione, pranzo e cena, in quantità diverse a seconda del farmaco usato: per la tolbutamide 2-3 g *pro die* (1/2 + 1 + 1), per la clorpropamide 100-500 mg *pro die*, per la tolazamide 200-300 mg *pro die*, per la glibenclamide 2,5-15 mg *pro die* e per la glibornuride 25-50 mg *pro die*: queste due ultime anche in dose unica.

Fra gli effetti collaterali si ricordano rari fenomeni di ipersensibilizzazione e disturbi dell'apparato digerente; importanti possono essere le crisi ipoglicemiche, piuttosto intense e resistenti alla somministrazione di glicoso; sono in genere legate ad errori di dosaggio, sfasatura fra farmaco e pasto, insufficienza renale o contemporanea somministrazione di farmaci che aumentano l'utilizzazione del glicoso o riducono la glicogenolisi epatica o potenziano la secrezione insulinica (metilxantine, ac. nicotinico), o allungano l'emivita plasmatica delle sulfoniluree (cloramfenicolo, sulfamidici, derivati del fenilbutazone, etc.).

Biguanidi

Attualmente i farmaci più usati sono: *a*) la fenetilbiguanide o fenformina; *b*) la dimetilbiguanide o metformina; *c*) la butilbiguanide o buformina.

Hanno cinetica farmacologica simile (assorbimento intestinale del 50-80% della dose, emivita plasmatica di 2-3 h, escrezione variabile). La loro caratteristica più saliente è

Digitized by Google

di essere attivi solo nel diabetico e non nel soggetto normale e di agire anche negli animali senza pancreas o con d. allossanico.

Il primo fenomeno è spiegato, in via ipotetica, ammettendo che le biguanidi incrementino la gliconeogenesi epatica nel normale e contemporaneamente l'utilizzazione periferica del glicoso, mentre nel diabetico la gliconeogenesi epatica si trova già al massimo e non può più controbilanciare con un incremento l'aumentata utilizzazione periferica del glicoso.

Il meccanismo d'azione non è chiarito e gli studi si riferiscono quasi esclusivamente alla patologia sperimentale su animali. La loro principale azione a livello muscolare, adiposo ed epatico è la probabile inibizione della produzione di energia accoppiata alle fosforilazioni ossidative, da cui deriverebbe un rallentamento del catabolismo ossidativo con slittamento metabolico verso l'utilizzazione del glicoso per via glicolitica anaerobia. È stato inoltre dimostrato che le biguanidi aumentano la *clearance* di tessuto (avambraccio) del glicoso e dell'insulina; ciò contribuisce a spiegare l'aumentata utilizzazione muscolare del glicoso e va d'accordo con la descritta normalizzazione dell'insulinemia negli obesi e nei prediabetici trattati con tali farmaci; tenendo conto poi che è stato descritto un aumento della «riserva insulinica» nei pazienti trattati si può dedurre la sostanziale differenza esistente fra biguanidi e sulfoniluree.

Altri punti d'attacco di minor rilievo sono: riduzione dell'assorbimento intestinale di glicoso, azione fibrinolitica, azione genericamente antiantagonista. In sostanza, pur se fondato su ipotesi e su dati talora incerti, si può dire che l'effetto terapeutico si svolge essenzialmente alla periferia, in parte potenziando l'azione insulinica, con esito quindi in un risparmio dell'ormone e in un minor lavoro della β-cellula. Le biguanidi costituiscono pertanto un'utile integrazione dell'azione terapeutica.

Si possono usare quindi in tutte le forme di d., con particolare riguardo però ai casi con iperinsulinismo e obesità (d. latente, alcune forme di d. clinico, d. lieve dell'adulto obeso e nelle forme con evidenti note di alterato metabolismo lipidico o con arteriosclerosi generalizzata). È chiaro che in questi soggetti le azioni svolte dalle biguanidi sembrano essere particolarmente utili ed indicate sì da farle preferire alle sulfoniluree. Possono ovviamente essere associate a queste ultime e all'insulina in quanto permettono una riduzione del fabbisogno del singolo farmaco.

Si deve aggiungere che le biguanidi, non provocando ipoglicemia, possono essere somministrate con tranquillità nel d. potenziale o nel prediabete, anche perché riducono l'iperinsulinemia e possono ritardare l'insorgenza clinica della malattia diabetica. Le controindicazioni sono scarse: stati di grave insufficienza epatica o renale, la gravidanza (azione teratogena !), lo stato chetoacidosico, le complicanze infettive.

Le dosi impiegate sono ovviamente diverse per i singoli farmaci: per la fenformina, che è quella più usata in Italia, vanno da 50 a 200 mg *pro die* durante o subito dopo i pasti; la recente introduzione di preparati a lento assorbimento ha permesso l'assunzione in un'unica dose mattutina con riduzione del dosaggio globale giornaliero.

Gli effetti collaterali riguardano l'apparato gastroenterico (diarrea, nausea, vomito), qualche raro episodio di ipersensibilizzazione, le rarissime crisi leucopeniche.

Associazione sulfoniluree-biguanidi

L'associazione dei due farmaci, oltre ad una sensibile riduzione del dosaggio del singolo con conseguente diminuzione degli effetti sfavorevoli, permette di raggiungere un bilanciamento degli effetti metabolici che finiscono per essere dipendenti da un'azione globale in parte centrale (pancreatico-epatica) e in parte periferica (tessuto adiposo e insulina). Essa è quindi attuale e valida sia nel trattamento del d. latente e chimico, sia nel d. clinico da sola o in associazione con l'insulinoterapia, di cui viene costantemente ridotto il fabbisogno con completamento dell'azione terapeutica.

Altri mezzi terapeutici si basano sul tentativo di potenziare la secrezione insulinica: si è ipotizzato, ad es., ma per ora solo in parte dimostrato, che le metilxantine, essendo inibitori della fosfodiesterasi, possono condurre a tale risultato incrementando il tasso di 3'-5'-AMP ciclico cellulare; anche l'impiego di farmaci simpaticolitici o simpaticomimetici (rispettivamente α-bloccanti o β-stimolanti) potrebbe portare allo stesso risultato. Ma per ora si tratta solo di approcci interessanti ma lontani da una pratica applicazione.

V. anche: IPOGLICEMIZZANTI FARMACI.

Terapia del coma chetoacidosico

Premesso che il paziente in coma o in chetoacidosi evolutiva e grave *deve essere sempre ospedalizzato*, si procede anzitutto al dosaggio nelle urine e nel sangue del glicoso e dei corpi chetonici, del pH plasmatico e della riserva alcalina, degli elettroliti plasmatici e dell'ematocrito, base indispensabile per un corretto trattamento. Si somministra quindi subito l'insulina pronta o cristallina alla dose media di 100 U. suddivisa metà sottocute e metà per via endovenosa in soluzione isotonica o meglio ipotonica (se v'è disidratazione) di cloruro di sodio, cui si aggiungono bicarbonato o lattato di sodio e cocarbossilasi. Dopo la 1ª h di trattamento il dosaggio insulinico deve essere regolato sulla base del valore glicemico e glicosurico, della chetonuria e delle condizioni generali; sarà comunque continuata la somministrazione ormonale aumentando la dose se la glicemia è stazionaria o più elevata o calandola in proporzione alla sua riduzione; dopo 3-4 h si può sospendere la via venosa per passare a quella sottocutanea. Solo quando la glicemia si è riportata a valori vicini alla norma le soluzioni veicolanti elettroliti ed enzimi potranno essere costituite da glicoso al 5% con aggiunta di potassio alla dose media di 40 mEq/h, senza andar oltre i 100 mEq/12 h. La terapia reidratante ed alcalinizzante deve essere continuata finché le condizioni cliniche non consentano al paziente un'assunzione di liquidi sufficiente per via orale ed il quadro biochimico del sangue (specie per ciò che concerne pH ed elettroliti) non sia ritornato a valori vicini alla norma.

È ovvio che con il ripristino di una situazione clinico-biochimica soddisfacente l'insulina sarà somministrata sempre sotto forma cristallina ad azione pronta, refratta in almeno 3 dosi ai pasti e continuata a lungo finché le condizioni non consentano l'eventuale sostituzione con un preparato a lento assorbimento.

Per la terapia del coma chetoacidosico nel bambino, v. sotto a col. 2390.

Terapia del coma iperosmolare

Oltre al trattamento insulinico ad alte dosi, in questa situazione occorre procedere ad un'intensa e protratta reidratazione con soluzioni ipotoniche saline alla dose di almeno 2-3 l nelle prime 2 h, veicolanti circa la metà dell'insulina necessaria; la quantità di liquidi può raggiungere, nelle 24 h, oltre 10 l; si consiglia l'impiego del potassio allo scopo di evitare brusche ipopotassiemie causate dall'emodiluizione e dalla penetrazione intracellulare del glicoso. Il trattamento deve essere continuato finché l'osmolarità plasmatica e la glicemia non si siano riportate a valori normali; in seguito è sufficiente la terapia insulinica a seconda del fabbisogno giornaliero del paziente.

Digitized by Google

PROBLEMI CLINICI PARTICOLARI

Il diabete instabile

Si intende sotto questa dizione una particolare forma di malattia diabetica, per lo più giovanile o infantile (v. sotto: *diabete infantile e giovanile*), caratterizzata da una più o meno notevole instabilità dell'omeostasi metabolica sia in condizioni basali sia sotto l'effetto della terapia di regola insulinica; si hanno in pratica frequenti oscillazioni, spontanee o per azione farmacologica, della glicemia e della glicosuria sicché nell'arco delle 24 h il paziente può passare dall'iperglicemia con tendenza alla chetoacidosi alla crisi ipoglicemica.

In genere si tratta di d. insulinodipendente ma la sindrome può manifestarsi anche in soggetti con malattia diabetica di media gravità; abbiamo detto «sindrome» perché in realtà a tale situazione si può pervenire per l'interferenza di numerosi fattori etiopatogenetici che agiscono talora isolatamente talora in associazione con peso evidentemente diverso.

Un'esaltata neoglicogenesi epatica, specie notturna, con conseguente iperglicemia elevata al mattino a digiuno, un aumento della lipolisi con conseguente tendenza alla chetoacidosi da un lato e riduzione dell'attività biologica dell'insulina dall'altro, un possibile ma non sicuramente dimostrato deficit periferico dell'attività a livello recettoriale causato da varie ragioni, fra cui ad es. un'esaltata produzione di insulina ad alto peso molecolare, lo svincolamento dall'autoregolazione ormonale sicchè vengono ad essere incontrollati od esaltati i fattori della controregolazione, in particolare l'effetto del GH e degli ormoni tiroidei, la presenza di fenomeni immunologici o non, in grado di ridurre l'azione biologica dell'insulina (ad es. fattore sinalbuminico di Vallance-Owen), l'effetto catecolaminico provocato o meno da fattori stressanti ma comunque tali da condizionare e modificare in modo irregolare l'entità della secrezione insulinica, la presenza più o meno latente di infezioni costituiscono le cause più importanti e note della possibile instabilità del d.

Comunque, sta di fatto che si tratta di condizioni talora di assai difficile controllo anche perché non è agevole comprenderne il movente; si richiedono il ricovero ospedaliero, una sorveglianza quotidiana del ritmo glicemico nell'arco delle 24 h, lo studio approfondito degli eventuali fattori causali. Di solito il compenso si ottiene meglio con l'insulina pronta refratta in varie dosi quotidiane e giornalmente regolata a seconda del fabbisogno; solo più tardi si potrà ricorrere all'insulina ritardo a medio assorbimento iniettata almeno 2 volte al giorno, previo controllo della glicemia quadrioraria.

Diabete e gravidanza

È noto che l'attuale terapia della malattia diabetica ha portato ad una pressochè completa normalizzazione della fertilità della donna diabetica; ma la mortalità perinatale della prole rimane ancora notevolmente elevata (15-20%). Ciò induce ad un severo controllo della situazione della donna durante l'intera gravidanza e durante il parto.

Anzitutto si sa che la gravidanza, specie se ripetuta, può avere l'effetto di portare alla luce un d. preclinico; occorre quindi sorvegliare attentamente le donne che si trovano nelle condizioni di malattia diabetica potenziale o latente o chimica allo scopo di evidenziare il più precocemente possibile la comparsa clinica della dismetabolia onde intervenire tempestivamente.

Se si tratta di una diabetica nota si dovranno apportare alcuni ritocchi terapeutici: la dieta sarà regolata in modo da non superare l'aumento fisiologico del peso corporeo durante la gravidanza, ma tenendo conto delle aumentate necessità di apporto calorico giornaliero; gli ipoglicemizzanti orali, per quanto non siano rigorosamente controindicati, saranno sostituiti con l'insulina; le dosi quotidiane di questa saranno convenientemente aumentate in rapporto alle necessità rivelate dal controllo glicemico e glicosurico; le vitamine, specie A e B_1, saranno somministrate generosamente. È necessario combattere energicamente l'eventuale iperemesi gravidica che spesso è causa di squilibri metabolici con possibile evoluzione chetoacidosica ed anche controllare periodicamente oltre il sedimento urinario anche l'urinocoltura data l'elevata percentuale di infezioni urinarie asintomatiche (capaci però di evolvere verso la pielonefrite) nelle donne gravide e diabetiche.

Nell'ultimo periodo della gravidanza è consigliabile il ricovero ospedaliero in reparti specializzati in vista da un lato delle complicanze ostetriche (frequenza dell'idramnios), dall'altro della frequente necessità di interventi ostetrici per favorire il parto, infine dell'assistenza che si rende indispensabile al bambino onde evitare il rischio della mortalità immediatamente seguente il parto. Si consiglia in genere che il ricovero avvenga fra la 32ª e la 36ª settimana di gravidanza. Il parto deve essere, fatta eccezione per il d. latente, anticipato intorno alla 36ª settimana; prima infatti la mortalità neonatale è troppo elevata, dopo frequentissima è la morte intrauterina del feto probabilmente per insufficienza placentare progressiva. I migliori risultati si ottengono se il parto viene espletato da 2 a 4 settimane prima del termine previsto.

Quando è possibile si ricorrerà al parto per via naturale, ovviamente facilitato in varie maniere; al taglio cesareo, oggi sempre più frequente (10-20%), si ricorre in caso di complicanze retiniche o renali, idramnios, presentazione sfavorevole del feto, macrosomia fetale, infertilità di lunga durata, età relativamente avanzata della madre.

Il bimbo di madre diabetica è particolarmente labile specie nei primi giorni di vita sicchè dovrà essere subito affidato al pediatra e in genere allevato con allattamento artificiale.

Il trattamento insulinico della donna diabetica subito dopo il parto deve essere molto cauto e dosato sotto controllo glicemico onde evitare crisi ipoglicemiche; nel volgere di qualche giorno il fabbisogno aumenta per ritornare quello del periodo precedente la gravidanza.

Diabete e malattie infettive

I rapporti fra malattia diabetica e infezioni debbono essere considerati sotto tre punti di vista: l'importanza etiopatogenetica di certe infezioni nel causare quadri iperglicemicoglicosurici o nell'evidenziare situazioni diabetiche latenti, tramite la presenza di una pancreopatia; l'effetto aggravante delle infezioni in genere sulla situazione metabolica e la suscettibilità del diabetico alle infezioni cui si è più volte accennato.

Il primo aspetto merita qualche considerazione. Anzitutto si deve premettere che una pancreatite acuta o cronica in un individuo geneticamente sano non provoca una vera malattia diabetica ma un dismetabolismo iperglicemicoglicosurico (d. pancreatico) sostanzialmente diverso dalla prima anche se caratterizzato da un'importante carenza insulinica. Questi quadri possono essere causati da vari tipi di agenti microbici ma in particolare da virus (parotitico, encefalomiocardite, coxsackie, virus dell'epatite, influenza, etc.) e sono stati descritti sia isolatamente sia in corso di epidemie in cui talora si riscontra un particolare tropismo pancreatico del virus.

Ben diverso e più importante è invece l'effetto rivelatore

Digitized by Google

di una pancreatite acuta, specie da virus, nel caso di un soggetto con malattia diabetica potenziale o latente o chimica. Il danno pancreatico evidenzia la deficienza della regolazione della secrezione insulinica rendendola manifesta sul piano clinico; in molti casi, risolto il fatto infettivo acuto, la situazione dismetabolica ritorna allo stato di prima; in altri invece l'effetto è stato definitivo ed il paziente è divenuto un diabetico clinico conclamato.

Il secondo aspetto è molto semplice e noto; qualsiasi infezione, anche se di modesta entità, è in grado di aggravare la situazione metabolica di un soggetto diabetico portandolo in molti casi verso la chetoacidosi e il coma, soprattutto nelle forme gravi insulinodipendenti. Tale evoluzione è favorita molto spesso dal grave errore commesso dai pazienti e purtroppo anche dai medici di sospendere o ridurre l'insulina in tali soggetti in considerazione del ridotto apporto alimentare causato dall'infezione. Invece il diabetico con infezione ha un fabbisogno maggiore di insulina: questa pertanto dovrà essere mantenuta o aumentata nel dosaggio integrando l'eventuale riduzione alimentare con ipodermo- o fleboclisi glicosate.

Il terzo aspetto infine riguarda la particolare suscettibilità del diabetico alle infezioni. Se ne è già parlato a proposito delle complicanze e pertanto non è il caso di ripetersi. Si vuol solo ricordare come l'infezione tubercolare, quelle renali aspecifiche e quelle cutanee rappresentino la complicanza più frequente di questo tipo e talora più pericolosa perché possono insediarsi in modo subdolo (tbc, infezioni urinarie) e dar luogo, nel silenzio più o meno completo dei sintomi, a quadri anatomoclinici talora di notevole gravità e di difficile terapia.

Diabete e chirurgia

L'esistenza di un d. non controindica in alcun modo un intervento chirurgico; è ovvio che si dovranno seguire alcune norme particolari.

Anzitutto, se è possibile (interventi non urgenti), è opportuno cercare di ottenere una situazione ottimale di compenso; ma è subito necessario chiarire che la presenza di uno stato iperglicemico, quando questo costituisca per quel paziente l'*optimum* ottenibile, non è una controindicazione all'intervento.

In ogni caso il trattamento insulinico e dietetico deve essere continuato fino alla vigilia dell'operazione; quindi nelle prime giornate, quando è impossibile l'alimentazione per via orale, si deve introdurre, all'incirca nelle ore dei pasti, una quantità sufficiente di glicoso al 5-10% per via endovenosa preceduta dall'iniezione della dose proporzionale e sufficiente di insulina pronta poreina. Dopo qualche giorno, con la ripresa dell'alimentazione, si potrà ritornare alle modalità terapeutiche precedenti l'intervento.

Nei malati non trattati con insulina non è sempre necessario il suo impiego nei periodi pre- e postoperatorio; si potrà somministrare zucchero per fleboclisi e non appena possibile riprendere il trattamento orale; solo nel caso di elevate iperglicemie si può ricorrere per qualche giorno all'insulina come nel caso precedente.

In caso di interventi chirurgici d'urgenza, che spesso si accompagnano a situazioni chetoacidosiche, si deve procedere, se possibile (tranne casi di gravissime emorragie), ad un trattamento intensivo della chetoacidosi per 4-6 h; quindi l'intervento, se improrogabile, può essere eseguito e la terapia antidiabetica deve essere condotta secondo le modalità prima esposte, tenendo ovviamente conto della gravità della situazione, che spesso necessita un apporto elevato di insulina (badare all'ipoglicemia !) e di un attento controllo della situazione idroelettrolitica.

Eugenetica e diabete

Secondo quanto è noto a proposito dell'ereditarietà della malattia diabetica si può calcolare, sia pure con una certa approssimazione, che la potenzialità diabetica raggiunga il 100% nel caso di un gemello monocoriale di un diabetico, il 28-38% nel caso di figli di entrambi i genitori diabetici, il 20-25% nei soggetti che sono consanguinei di diabetici; meno definibile e più sfumata è la probabilità di rischio in altre categorie, come i soggetti che hanno dato alla luce feti macrosomici (oltre 4500 g alla nascita), che hanno abortito senza causa patogena evidente, che siano obesi. È ovvio che il risultato degli studi è strettamente connesso col particolare tipo di casistica esaminato e il concetto di « elevata incidenza del d. » nei confronti della restante popolazione va inteso in termini generici.

Come per altre malattie sicuramente ereditarie o familiari d'importanza sociale per l'elevata frequenza e la gravità delle implicazioni prognostiche, anche per la malattia diabetica si apre quindi il discorso di una profilassi d'ordine genetico. Ben si comprende come l'impostazione di un simile programma su base sociale investa enormi e delicatissime questioni morali, religiose e di politica sanitaria che meriterebbero un'ampia ed approfondita trattazione, in questa sede fuor di luogo. È evidente che il problema di una « eugenetica programmata » non può e non deve essere neppure posto per l'estrema pericolosità delle implicazioni etiche e politiche ch'esso comporta. Tuttavia un'opera di profilassi in tal senso può e deve essere svolta, facendo prendere coscienza dei problemi genetici prima accennati a tutta la popolazione ed in particolare ai diabetici; è opportuno cioè che ciascuno sappia le probabilità che vi sono di generare diabetici a seconda dell'incidenza della tara genica e, per ciò che concerne la giovane diabetica, i rischi che si corrono di complicanze gravidiche e neonatali, specie nei casi non compensati in modo soddisfacente.

Quando i rischi d'ogni tipo siano ben noti ognuno deve essere lasciato libero di assumersi in modo meditato e consapevole le proprie responsabilità in rapporto alle personali convinzioni morali e religiose.

PROGNOSI

È andata mutando sostanzialmente in seguito all'introduzione in terapia dell'insulina, degli ipoglicemizzanti orali e dei farmaci antinfettivi. È noto che attualmente sono molto rari i casi di decesso per scompenso metabolico spontaneo o per cause infettive e che la quasi totalità delle complicanze infettive è controllabile e risolvibile anche nel caso di un soggetto affetto da d. grave insulinodipendente.

Tuttavia la prognosi, che da questo punto di vista si è fatta notevolmente più favorevole, permane sempre piuttosto pesante a causa dell'elevatissima frequenza delle lesioni macro- e microvascolari. È noto infatti che la più elevata causa di mortalità del diabetico consiste proprio in episodi vascolari cardiaci e cerebrali e nell'insufficienza renale da nefropatia diabetica. Tenendo poi conto, come s'è già detto, della scarsa efficacia del controllo metabolico su queste lesioni, specie di piccoli vasi, e della loro presenza in quasi tutti i diabetici di qualunque tipo e stadio evolutivo, si può comprendere come il giudizio prognostico *quoad vitam* permanga pesante e pieno di incognite nonostante la possibilità di realizzare una situazione metabolica soddisfacente.

Anche *quoad valetudinem* la prognosi della malattia diabetica risente soprattutto delle complicanze vascolari, in primo luogo della retinite e conseguente riduzione del *visus* fino alla cecità e delle sofferenze vascolari dei grandi

Digitized by Google

e medi vasi arteriosi. È chiaro che fino a che tali complicanze non danno manifestazioni cliniche la situazione può essere relativamente tollerabile, specie se si sono superate le implicazioni psicologiche, spesso gravi, legate alla necessità di un permanente, costante e preciso controllo dietetico e di un'altrettanto permanente terapia farmacologica spesso consistente in una o più iniezioni intramuscolari al giorno. Ne deriva che la vita di un diabetico è normale ma condizionata a tali esigenze e che il protrarsi per tutta la vita di tale situazione può creare pesi psicologici di non lieve rilievo.

Non si può però, in tema di prognosi, non far rilevare che la sua più o meno marcata gravità è strettamente collegata con la capacità del paziente di mantenere il migliore controllo possibile dal punto di vista metabolico e di evitare tutti i fattori precipitanti che agiscono in modo più o meno evidente sia sull'evoluzione della malattia sia sulle complicanze vascolari.

IL DIABETE COME MALATTIA SOCIALE

Per la sua elevata frequenza, per la natura eredofamiliare, per la gravità delle complicanze, per l'invalidità che può comportare, per le possibilità di un efficace profilassi, la malattia diabetica deve essere di buon diritto inclusa nel grande gruppo delle malattie sociali di cui tratta la legge del 20-12-1961.

Essa è, com'è noto, in continuo aumento sia a causa dell'aumento della durata della vita media, sia per la possibilità del matrimonio fra diabetici e quindi della probabilità di generare prole diabetica, sia per la sempre maggiore incidenza dei fattori esogeni capaci di evidenziare una forma latente e di condizionare l'evoluzione della forma clinica (stress d'ogni tipo, obesità, iperalimentazione, sedentarietà e mancanza di esercizio fisico, condizioni disormonali), sia per il sempre maggiore affinamento dei mezzi diagnostici che consente il riconoscimento di un numero sempre maggiore di malati.

Si è detto che il diabetico dovrebbe avere una vita normale; ciò è vero ma se si aggiunge l'aggettivo «condizionata» alle particolari necessità di vita operativa (fra cui soprattutto la scelta del lavoro adatto) e alle necessità di un costante e ben preciso controllo dietofarmacologico.

Tale situazione comporta importanti problemi profilattici sia a livello genetico (v. sopra), sia a livello dei fattori fenotipici scatenanti ed aggravanti; è ovvio, date le premesse, che il programma profilattico non può che avere un indirizzo e una realizzazione su scala nazionale, inteso come servizio sociale ad opera della collettività. Indispensabile è quindi condurre una campagna di *dépistage* di massa (tab. IX), che, realizzata su scala regionale e con metodiche comuni, consenta di creare una vera e propria mappa del d. in Italia e di svelare l'elevatissimo numero (circa il doppio) di d. subclinici sicuramente esistenti accanto a quelli manifesti.

L'istituzione sempre più numerosa di centri antidiabetici efficienti costituisce una delle modalità con cui realizzare l'assistenza sociale del diabetico; ma per renderli realmente efficienti un certo numero di essi (evidentemente appoggiati a grosse strutture ospedaliere, regionali o provinciali) dovrebbe avere alle spalle reparti specializzati onde si possa consentire il ricovero, sia pur breve, dei casi nei quali il compenso metabolico sia di difficile realizzazione o nei quali sia necessario l'espletamento di indagini più approfondite. Tali reparti potrebbero essere organizzati sia come ospedali diurni o come ospedali notturni, con caratteristiche e funzioni diverse, con vantaggi e svantaggi, ma comunque sempre con scopi comuni e certezza di portare un reale valido contributo all'assistenza di tali pazienti. Non dovrebbero essere trascurate le associazioni fra diabetici, specie per ciò che concerne il d. infantile, la cui utilità, là dove sono state realizzate, si è rivelata notevolissima sia sul piano propagandistico sia su quello dell'assistenza medicopsicologica.

Infine non deve essere dimenticata la necessità di un'assistenza riabilitativa del paziente vascolopatico; i risultati che si ottengono da questa pratica sono di grandissima portata e largamente favorevoli, sicché sarebbe auspicabile che anche in Italia sorgessero unità o centri di riabilitazione per cardiovascolopatici (nel nostro caso diabetici), come è accaduto in molti paesi stranieri decisamente più progrediti del nostro, almeno sotto l'aspetto dell'assistenza sociale.

Come appare da quanto precede poco è stato fatto e molto si dovrebbe fare in questo settore. Non rimane che auspicare che il concetto del d. come malattia sociale non rimanga una pura espressione verbale o demagogica ma costituisca l'incentivo ad un'assistenza efficiente che si fa sempre più necessaria ed inderogabile.

TAB. IX. SCREENING DI MASSA DEL DIABETE

TEST DELLA GLICOSURIA

— al soggetto a digiuno viene somministrato un carico di glicoso orale (75-100 g) in bevanda aromatizzata;

— dopo 2 h si raccoglie l'urina per minzione e si dosa il glicoso mediante striscia alla glicossidasi.

TEST DELLA GLICEMIA ALLA 2ª ORA

— i soggetti, non strettamente a digiuno, assumono 75 g di glicoso *per os* in bevanda aromatizzata;

— dopo 2 h si esegue prelievo venoso per controllo glicemico (AutoAnalyzer® metodo al ferricianuro);

— se i valori risultano superiori a 140 mg%, si ripete l'esame dopo 2 settimane (soggetto digiuno). Se il test risulta ancora positivo, si avvia il soggetto agli esami più approfonditi.

TEST DELLA GLICEMIA POST-PRANDIALE

— si invitano i soggetti ad assumere un pasto standard contenente almeno 100 g di carboidrati ed a presentarsi per il controllo glicemico dopo 1 o 2 h;

— la glicemia viene eseguita su sangue capillare (puntura del dito) mediante Destrostix® (lettura al reflettometro);

— esame *negativo* se la glicemia è inferiore a 120 mg%; esame *positivo* se la glicemia è superiore a 200 mg%; esame *dubbio* tra 120 e 200 mg%; in tal caso si eseguono i test più approfonditi.

Bibliografia

Lenti G., Pellegrini A., Pagano G., *Moderni aspetti fisiopatologici e clinici della malattia diabetica*, in *Relaz. 71° Congr. Naz. Soc. Ital. Med. Interna*, 1970, Pozzi, Roma.

Lenti G., *Problemi e prospettive della moderna diabetologia*, in *Atti 5° Congr. Soc. Ital. Diabetologia, 23-27 maggio 1974*, Conti-Tipocolor, Firenze.

Levine R., Pfeiffer E. F., *Mechanism and Regulation of Insulin Secretion*, in *2nd Capri Conf.*, 1968, Il Ponte, Milano.

Luft R., Randle P. J., *On the Pathogenesis of Diabetes Mellitus*, in *4th Capri Conf.*, 1970, Il Ponte, Milano.

Lundbaek K., Keen H., *Blood Vessel Disease in Diabetes Mellitus*, in *5th Capri Conf.*, 1971, Il Ponte, Milano.

Pfeiffer E. F. *et al.*, *Il diabete mellito*, 1971, Il Ponte, Milano.

Pyke D. A., *Diabetes and Related Disorders*, in *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1/3, 1972, Saunders, Philadelphia.

Williams R. H., Porte D., *The Pancreas*, in Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, Saunders, Philadelphia.

GIANFRANCO LENTI

Digitized by Google

DIABETE INFANTILE E GIOVANILE

Il d. viene generalmente denominato «d. infantogiovanile» (D.I.G.), quando si manifesta in bambini e ragazzi di età inferiore ai 15 anni.

Incidenza

Nei paesi ad alto livello economico e sociale esso incide per il 5-8% sulla popolazione diabetica totale (White). Su questa base il numero dei bambini e ragazzi diabetici esistenti oggi in Italia dovrebbe aggirarsi tra 15.000 e 20.000 unità. Sfortunatamente questo calcolo teorico non è suffragato da sicuri dati statistici per la difficoltà di un censimento preciso, non essendo la malattia soggetta a denuncia. Una valutazione prudente di Montenero e Rivosecchi fa ascendere ad *alcune migliaia* il numero dei bambini diabetici esistenti in Italia a tutto il 1959.

Secondo indagini svolte dall'INAM fra i suoi assistiti nel 1959-'60, gli individui fra 0 e 20 anni affetti da d. rappresentavano il 2,22% di tutta la popolazione diabetica. Ma qualunque sia la reale incidenza del D.I.G. nel nostro paese, vi sono fondate ragioni per ritenere che il *numero dei bambini e ragazzi diabetici debba sensibilmente aumentare* in un prossimo futuro.

La conoscenza sempre più diffusa della malattia, le migliori possibilità diagnostiche, i progressi della terapia e soprattutto l'estendersi ed il progredire delle misure assistenziali, mentre riducono fortemente la mortalità, assicurano una sopravvivenza in buone condizioni di salute fino all'età adulta e pertanto, con la possibilità di procreare, il diffondersi della tara genetica. Un più efficace controllo del d. in gravidanza consente poi la vita ad un maggior numero di bambini nati da madri diabetiche, i quali presentano un alto rischio di diventare anch'essi diabetici.

Etiopatogenesi

Il D.I.G. è, per definizione, *insulinodipendente, instabile, chetogeno, magra.* A differenza del d. che esordisce in età matura, la sua caratteristica essenziale è la carenza di insulina dimostrabile soprattutto con il dosaggio dell'insulinemia a digiuno e dopo stimoli di varia natura.

In bambini con d. clinico l'insulinemia basale ha dato valori sovrapponibili a quelli dei soggetti di controllo se dosata come I.L.A., ma valori molto bassi se dosata con metodo radioimmunologico (I.R.I.); sotto stimolo (carico di glicoso *per os* o di glicoso + tolbutamide, arginina o tolbutamide endovena) non si è osservato incremento alcuno né dell'I.L.A. né dell'I.R.I. (Chiumello e coll.).

Il deficit insulinico, inizialmente parziale, tende ad aggravarsi con il progredire della malattia; mediante stimolazione con tolbutamide è stato dimostrato che entro 5 anni si arriva all'esaurimento pressoché totale delle cellule β pancreatiche (White).

Analogamente i reperti autoptici raccolti in bambini venuti a morte durante l'episodio iniziale della malattia diabetica hanno dimostrato una notevole riduzione delle insule e delle cellule β (Olgivie, Gepts), che nelle fasi più avanzate del d. possono essere quasi del tutto scomparse.

Ma se la carenza di ormone insulare nell'etiologia del D.I.G. è un dato di fatto ormai solidamente acquisito, rimane invece aperta la discussione sui meccanismi patogenetici attraverso i quali vi si giunge.

Chiarite, soprattutto attraverso lo studio dei gemelli e delle famiglie diabetiche, le nozioni riguardanti l'ereditarietà del d., ormai generalmente accettata dalla maggioranza se non dalla totalità degli AA., si discute tuttora sulle modalità di trasmissione; alcuni (Bennet, Nilsson, Steinberg) ritengono che il d. venga trasmesso come carattere recessivo semplice contenuto in un *locus* singolo, mentre altri (Butturini, Marigo) sostengono l'ereditarietà multifattoriale (o polimerica) con bassa penetranza di geni contenuti in *loci* multipli. L'ereditarietà multifattoriale sembra trovare una conferma nell'osservazione che la malattia diabetica mostra un'eterogeneità biochimica e clinica particolarmente marcata quando si confrontano tra loro differenti gruppi etnici.

Non sono stati neanche definiti i rapporti genetici tra d. giovanile e quello dell'adulto. Secondo alcuni (Grunnet) lo stesso gene recessivo sarebbe responsabile allo stato omozigote del d. giovanile, e allo stato eterozigote del d. dell'adulto. Altri ritengono che il d. giovanile sia dovuto ad un carattere ereditario dominante e quello dell'età matura ad un carattere recessivo (Traisman). Il fattore ereditario sembra comunque più importante per la comparsa del d. di tipo giovanile che non per quello di tipo adulto (Vullo).

Nel bambino (anche se molto più di rado) si possono ugualmente osservare forme di d. cosiddette «di tipo adulto» in cui l'esordio della malattia non è, come di norma, tumultuoso ed a rapida evoluzione verso la chetosi, ma più lento e graduale. Il decorso stesso della malattia è più simile a quello dell'adulto, con livelli glicemici e glicosurici meno elevati, minore instabilità, minore tendenza alla chetosi, inferiore fabbisogno insulinico. In questi casi è possibile osservare, come nell'adulto, livelli insulinemici normali o aumentati; questo farebbe pensare che anche nella patogenesi del D.I.G. possano intervenire antagonisti all'azione biologica dell'ormone insulare.

Infatti, secondo la teoria unicista (seguita dalla gran maggioranza degli AA.), sia nel D.I.G. che nel d. dell'adulto, interverrebbero gli stessi meccanismi patogenetici secondo i quali resistenze periferiche o antagonisti insulinici provocherebbero un'iperincrezione insulinica reattiva che a lungo andare porterebbe all'esaurimento funzionale delle cellule β fino ad un deficit insulinico permanente e irreversibile.

Nel bambino le varie tappe di questo processo sarebbero molto più rapide e tumultuose, tanto che le prime fasi passerebbero il più delle volte inosservate, pervenendo in breve all'esaurimento della secrezione insulinica e alle drammatiche manifestazioni cliniche del d.

Nell'adulto al contrario l'evoluzione sarebbe molto più lenta persistendo a lungo la fase d'intolleranza glicidica (controllabile con gli antidiabetici orali), con iperinsulinemia, senza giungere nella maggioranza dei casi all'esaurimento totale del pancreas.

Anche se abbastanza suggestiva e convincente, non mancano tuttavia critiche a questa teoria unicista da chi, come Lestradet, considera il D.I.G., per caratteristiche cliniche, umorali e anatomopatologiche (scomparsa delle cellule β) e per modalità di trasmissione, un'entità del tutto autonoma, nosologicamente estranea al d. dell'età matura (teoria dualista).

Nella patogenesi della malattia diabetica, intervengono anche altri *fattori concausali non genetici, endogeni* o *esogeni.* Essi probabilmente rivestono il ruolo di *fattori scatenanti* che, portando ad un brusco aumento delle richieste insuliniche, rivelano la meiopragia pancreatica (insufficienza delle riserve compensatorie delle cellule β) geneticamente trasmessa.

Tra tutti questi fattori quello che sembra assumere maggiore importanza nel d. dell'età evolutiva è il *rapido accrescimento* proprio della pubertà, periodo nel quale si osserva la maggiore incidenza del D.I.G. e nel quale vi è anche la massima increzione di GH, ormone di cui è ben noto lo spiccato antagonismo insulinico.

Non è invece del tutto chiarito il meccanismo attraverso il quale tale antagonismo si svolge; in base alle più recenti acqui-

Digitized by Google

sizioni biochimiche sul ruolo svolto dal GH nei ricambi glicidico, protidico e lipidico, sembra che l'effetto diabetogeno dell'ormone possa essere attribuito all'aumento plasmatico dei NEFA da esso provocato. È noto infatti che alti livelli plasmatici dei NEFA creano (per inibizione della difosfofruttochinasi) una resistenza all'azione ipoglicemizzante dell'insulina.

Nella patogenesi del D.I.G. è stato inoltre di recente rivalutato il ruolo delle malattie da virus come: infezioni da virus parotitico, da coxsackie B, da picornavirus, da virus dell'epatite, o da rubeola congenita.

Si deve ammettere che anche in queste condizioni il fattore virale agisca su un pancreas geneticamente predisposto al d. Questa ipotesi viene avvalorata dal reperto anatomopatologico messo in evidenza in alcuni tipici casi di D.I.G. che, venuti a morte poco dopo l'esordio della malattia, presentavano alterazioni istologiche del pancreas di tipo infiammatorio (insuliti) con infiltrati peri- ed intrainsulari (Gepts).

Non si può escludere tuttavia che, per quanto rare, alcune forme di D.I.G. nelle quali non è possibile dimostrare una patologica ereditarietà diabetica, siano da ritenere realmente acquisite in quanto esito di pancreatiti.

Sintomatologia

Poliuria, polidipsia, rapido cala del peso rappresentano la triade sintomatologica caratteristica del D.I.G. al suo esordio; *manca* invece il più spesso la *polifagia*, anzi con il comparire della chetosi il *bambina diviene anoressico*. Tipica la *ricomparsa dell'enuresi* in bambini che da tempo l'avevano superata. Andamento e progressione dei sintomi sono poi molto più rapidi e gravi di quanto non si osservi nell'età adulta e, se la malattia non viene tempestivamente diagnosticata e opportunamente trattata, vi è una rapida evoluzione verso la *chetasi* e l'*acidosi metabolica* fino allo *shock ipovolemico* e al *coma*.

Più raramente si osservano casi in cui la sintomatologia esordisce in maniera più subdola, con scarsa tendenza alla chetosi e senza evidenti manifestazioni cliniche; in questi casi spesso la scoperta della glicosuria è puramente occasionale oppure essa viene messa in evidenza nel corso di indagini svolte in bambini con ereditarietà diabetica.

Verosimilmente questi casi corrispondono a quei soggetti che gli AA. di lingua inglese classificano come diabetici *maturity onset like* e che secondo la nostra esperienza non dovrebbero superare l'1-2% di tutta la popolazione diabetica infantile.

Il D.I.G. può esordire già nell'età del lattante, ma la maggiore incidenza della malattia si riscontra nei periodi a più rapido accrescimento (*praceritas*), in particolare nel periodo puberale.

Esiste anche un'incidenza stagionale, coincidendo molto spesso l'inizio del d. con l'autunno-inverno.

In alcuni casi segue immediatamente o quasi malattie infettive (morbillo, parotite, etc.), stress emotivi, vaccinazioni, etc. senza che peraltro possa essere sicuramente dimostrato, oltre quello cronologico, un rapporto causa-effetto.

L'andamento della malattia è tanto più grave, tumultuoso ed a rapida evoluzione verso la chetoacidosi, quanto più piccolo è il bambino, così che nella I infanzia il d. può esordire con uno stato chetonemico grave o addirittura con un coma chetosico (Schwarz).

Ma ciò che dal punto di vista sintomatologico essenzialmente caratterizza il quadro clinico della malattia diabetica nel bambino, rispetto all'adulto, sono la *peculiare instabilità metabolica*, la *spiccata sensibilità all'insulina*, la *facile tendenza alla chetasi*, la *frequenza dei disturbi ipoglicemici* anche con il più corretto regime dietetico e insulinico, motivati questi ultimi, oltre che dalla residua funzionalità pancreatica (nelle prime fasi della malattia), dalla scarsezza delle riserve glicogeniche epatiche e dalla labilità della regolazione ormonale e neurovegetativa, proprie dell'età infantile. Si aggiunga la maggiore attività fisica (notoriamente ipoglicemizzante) oltretutto disordinata e imprevedibile nel bambino.

Un *peggioramento della stata diabetico* con iperglicemie e glicosurie di entità notevole, spesso mal controllabili anche con elevati dosaggi insulinici, si osserva in genere per tutta la durata del *periodo puberale*, superato il quale si assiste di regola ad una stabilizzazione della malattia.

Con il passare degli anni si può verificare la comparsa di sintomi a carico di vari organi e apparati, da riferirsi alle complicanze tardive del d. (nefropatia, neuropatia, complicanze retiniche, etc.) che oggi, con il miglioramento dell'assistenza e la conseguente maggiore durata di vita, sempre più frequentemente si osservano in giovani adulti diabetici che hanno contratto la malattia in età pediatrica.

Forme cliniche

1. *Diabete instabile* (*« brittle diabetes » secondo Woodyatt*). – Di comune osservazione nell'età infantile e di controllo assai difficile, questa forma di d. è caratterizzata da: *ampie ascillazioni della glicemia, ipersensibilità all'insulina, facilità alla chetasi.*

Allo stato attuale non viene catalogata come forma nosologicamente autonoma, ma riconosce varie cause: sovente è di *origine iatragena* per il fatto che il medico, nel tentativo di mantenere il bambino aglicosurico, somministra dosi eccessive di insulina. Va ricordato che il bambino, organismo in accrescimento, ha risposte metaboliche assai variabili in rapporto anche alla capricciosità dell'appetito e dell'attività fisica ed ha un regime di vita, rispetto all'adulto, necessariamente più disordinato e irregolare. Ne conseguono inevitabili oscillazioni della glicemia e della glicosuria interpretate come cattivo controllo del d., per cui si instaura un'eccessiva e inadeguata terapia insulinica.

Si stabilisce allora un circolo vizioso: *ipoglicemia* (sintomatica o asintomatica), *iperglicemia reattiva* spesso con chetonuria, aggravata dagli *ulteriori aumenti della posologia insulinica* (Somogyi). A lungo andare si instaura un *ipercorticismo surrenalico reattivo* che consente paradossali tolleranze a progressivi superdosaggi insulinici, di gran lunga superiori al reale fabbisogno (fig. 9).

Una graduale riduzione dell'insulina è essenziale in questi casi per tornare ad una situazione di stabilità metabolica e di buon controllo della malattia.

Un'altra causa di d. instabile è rappresentata dai *disturbi psicoematívi* che così frequentemente insorgono nelle malattie croniche, in particolare nel d., definito da Benedek la più stressante e ansiogena fra tutte le malattie croniche del bambino.

L'iperreattività emotiva, comportando liberazione di adrenalina e corticosteroidi ad azione iperglicemizzante e chetogena, si ripercuote sull'omeostasi metabolica provocando profonde oscillazioni della glicemia; bambini con labilità emotivometabolica possono presentare considerevoli aumenti del tasso glicemico anche in occasione di stress emotivo minimo.

Anche in questi casi si arriva spesso ad un superdosaggio insulinico con frequenti reazioni ipoglicemiche seguite da rimbalzo iperglicemico.

Qualche favorevole risultato terapeutico si può ottenere con l'uso dei biguanidinici (0,5-1 g/*die*), che, consentendo una riduzione della posologia insulinica, esercitano un certo effetto stabilizzatore sui livelli glicemici. È indispensabile il trattamento psicoterapico e psicoprofilattico rivolto all'igiene mentale del bambino ed alla norma-

Digitized by Google

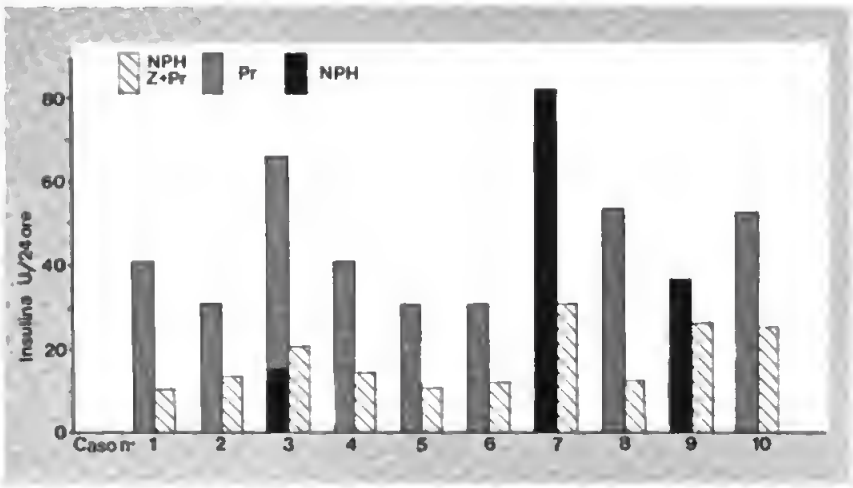


Fig. 9. Consumo insulinico giornaliero in un gruppo di 10 bambini diabetici «a cattivo controllo» *prima* (colonne a sinistra) e *dopo* regolazione dietetico-insulinica ottimale (colonne a destra). Il loro effettivo fabbisogno è, in alcuni, del 70% inferiore alle dosi precedentemente somministrate. NPH) Insulina Isophane; Z) insulina zinco-protamina; Pr) insulina pronta.

lizzazione dei suoi rapporti affettivi con l'ambiente familiare, scolare e sociale (Moskowitz).

2. *Diabete del lattante.* – Una particolare instabilità neurovegetativa ed ipersensibilità all'insulina si riscontrano nel d. del lattante (0,5% del d. infantile secondo White). In questa età il d. pone problemi diagnostici e terapeutici particolari. Fra i sintomi assumono particolare importanza l'arresto dell'accrescimento ponderale e la compromissione dello stato generale in soggetti che si alimentano bene, anzi che presentano spesso fame vorace, mentre polidipsia e poliuria possono passare inosservate.

Se il d. viene diagnosticato e si attua un corretto trat-

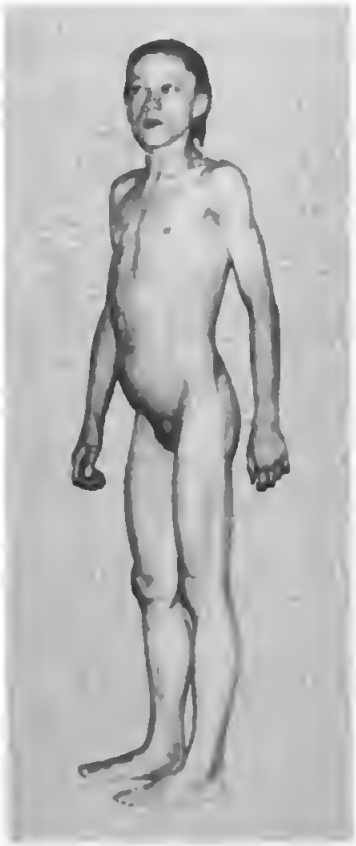


Fig. 10. D. lipoatrofico in una ragazza di 19 anni. (*Da Taton e coll.*).

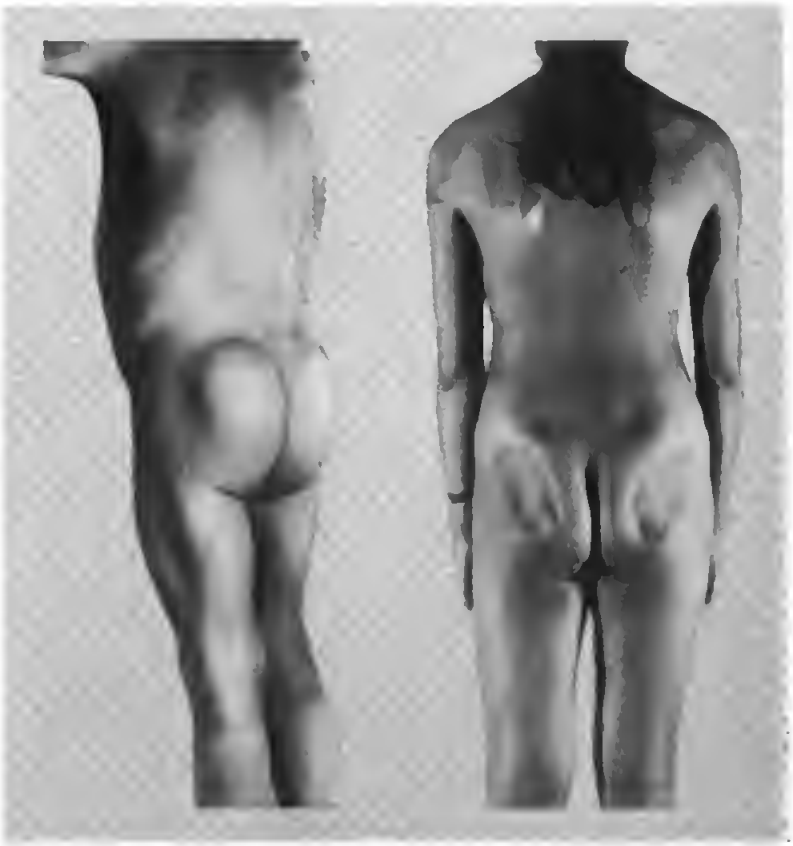


Fig. 11. Lipodistrofia ipertrofica e vaste aree di lipodistrofia atrofica (*a destra*) nelle sedi di iniezione di insulina. (*Osservazione Orsini*).

Digitized by Google

tamento, si può ottenere una buona stabilizzazione della malattia ed anche il lattante diabetico può crescere e svilupparsi normalmente.

3. *Diabete transitorio del neonato.* – Esistono anche segnalazioni di sindromi diabetiche (o meglio iperglicemiche) neonatali che sembrano legate ad immaturità con inadeguata stimolazione delle cellule β pancreatiche, per ipoglicemie materne organiche o funzionali.

Queste forme sono state osservate in neonati dismaturi, di basso peso alla nascita pur con età gestazionale a termine, provenienti da famiglie con anamnesi usualmente negativa per il d. mellito. La sintomatologia, caratterizzata da iperglicemia e glicosuria senza chetosi, è transitoria e si risolve entro alcune settimane o mesi, in rapporto alla maturazione funzionale delle insule.

Il trattamento deve essere quello insulinico, dal momento che è impossibile distinguere queste forme dal d. mellito permanente che, sia pure eccezionalmente, può insorgere in età neonatale.

4. *Diabete lipoatrofico.* – Una forma particolare di d., peraltro rara (20 casi in tutta la letteratura secondo Traisman) e di oscura collocazione nosografica, è rappresentata dal *d. lipoatrofico.* Esso è caratterizzato da atrofia sistemica del tessuto adiposo che mette in risalto le masse muscolari, le articolazioni e i vasi venosi. La *facies* appare emaciata, i piedi e le mani voluminosi (fig. 10); esistono epatomegalia e linfadenopatia generalizzata e in alcuni casi aumentata pigmentazione cutanea in corrispondenza delle regioni ascellari, al cavo popliteo e alla piega del gomito. È possibile osservare anche lieve irsutismo e xantomi cutanei. Dal punto di vista metabolico vi è iperlipemia con aumento dei trigliceridi e dei fosfolipidi, le prove di funzionalità epatica sono alterate per degenerazione grassa del fegato che può sfociare in cirrosi epatica. I livelli plasmatici di insulina e di STH sono normali, esiste una *caratteristica resistenza all'insulina senza alcuna tendenza alla chetosi.*

La patogenesi di questa forma è tuttora oscura; dalle urine di alcuni di questi pazienti sono stati isolati un polipeptide ad attività diabetogena ed antinsulinica ed uno ad attività lipolitica, ma le due sostanze non sembra si possano identificare fra loro (Kikkawa e coll.).

Hamwi e coll. pensano che un fattore di mobilizzazione dei grassi promuova la rapida idrolisi dei trigliceridi impedendo così l'accumulo di questi nel tessuto adiposo. D'altro canto gli acidi grassi in eccesso così formatisi porterebbero ad una insulinoresistenza secondaria interferendo nell'utilizzazione periferica del glicoso.

5. *Diabete insulinoresistente.* – Nel d. del bambino come in quello dell'adulto si possono osservare a volte spiccate iperglicemie e glicosurie in assenza di acidosi ed infezioni, nei casi, peraltro molto rari (1 caso su 5000 d. giovanili, secondo Traisman), di *insulinoresistenza idiopatica.* Murthy e coll. definiscono vera insulinoresistenza nel bambino la condizione che richiede una dose giornaliera maggiore di 2,5 U./kg. Questa condizione viene riferita ad un fenomeno immunologico per formazione di anticorpi leganti l'insulina i quali impediscono a quest'ultima di attraversare la membrana cellulare. Dalla vera insulinoresistenza va distinta la ridotta sensibilità insulinica (o pseudo-insulinoresistenza) che si osserva nei diabetici in tutte quelle condizioni fisiologiche e patologiche che comportano incremento di ormoni antagonisti dell'insulina (pubertà, gravidanza, sindrome di Cushing, acromegalia), o quella che (per difetto di assorbimento o per inattivazione dell'insulina *in situ*) si instaura come conseguenza di *lipodistrofia atrofica* o *ipertrofica* oppure per indurimento dei tessuti in sede di iniezioni (fig. 11).

6. *Auxopatie diabetiche.* – Il d. infantile può presentare in alcuni casi caratteristiche sintomatologiche in rapporto a vere e proprie auxopatie che, per particolari caratteri che le distinguono, vengono individuate come sindromi a sé stanti. Fra esse la più nota è la *sindrome di Mauriac* caratterizzata da nanismo, infantilismo sessuale, adiposità a predominanza tronculare e facciale con modificazioni della fisionomia che ricordano la sindrome di Cushing, epatomegalia con glicogenosi e/o steatosi epatica (fig. 12).

Nella patogenesi di tale sindrome viene dato il massimo rilievo ad una malcondotta terapia insulinica ed a fattori predisponenti costituzionali ed endocrini nel senso di una disfunzione diencefaloipofisaria con spiccata sensibilità all'insulina che provocherebbe ampie oscillazioni della glicemia con frequenti crisi ipoglicemiche ed ipercorticismo surrenalico reattivo.

Una corretta terapia insulinica e soprattutto l'uso di insuline ad azione ritardata hanno portato negli ultimi anni ad una notevole riduzione di frequenza di tale affezione, diventata ormai eccezionale, ed al miglioramento fino alla guarigione delle forme già instauratesi.

Nel quadro delle auxopatie da malattia diabetica rientra anche la *sindrome di Nobecourt* caratterizzata da nanismo con difetto ponderale, aspetto gracile e defedato, infantilismo ed epatomegalia, senza glicogenosi, ma con steatosi epatica, riferibile come la precedente ad inadeguato trattamento dieteticoinsulinico ed anch'essa ormai quasi del tutto scomparsa.

7. *Diabete pseudoflorizinico.* – Non va confusa con la malattia diabetica un'affezione rara e recentemente riconosciuta come un disordine biochimico ereditario di origine oscura che va sotto il nome di d. pseudoflorizinico,

Fig. 12. Obesità con aspetto cushingoide, notevole ritardo staturale e della maturità scheletrica, epatomegalia ed estrema glicolabilità di una bambina di 5 anni affetta da sindrome di Mauriac (*a sinistra*). Regressione della sindrome con normalizzazione del volume epatico e dei rapporti auxometrici dopo trattamento dietetico-insulinico e terapia con steroidi anabolizzanti, aminoacidi, Vit. D e calcio (*a destra*). (*Osservazione Orsini*).

Digitized by Google

caratterizzata da glicosuria notevole, poliuria e polidipsia marcate; in questa condizione non esiste iperglicemia, anzi vi è una glicemia a digiuno molto bassa fino all'ipoglicemia. Il difetto basale sembra risiedere nel riassorbimento renale del glicoso e nell'assorbimento attivo intestinale di questo esoso; l'esatta etiologia è però tuttora sconosciuta.

8. *Associazione del diabete mellito con altre malattie.* – Il d. giovanile può essere associato come fenomeno puramente occasionale con qualunque affezione congenita (*thalassemia major*, fibrosi cistica del pancreas, mongolismo, etc.) o acquisita (asma, poliomielite, miocardite, leucosi, etc.).

È stata tuttavia descritta una ben definita sindrome in cui il *d. m. è associato ad atrofia ottica e d. insipido* come associazione non già fortuita, ma su base genetica.

Ne sono stati descritti più casi in fratelli ed in famiglie in cui vi erano altri membri affetti da d. mellito ed esisteva consanguineità tra i genitori.

Fraser ritiene che tale sindrome sia dovuta ad un gene anomalo recessivo che, allo stato omozigote, può manifestarsi in maniera pleiotropica, causando le tre anomalie che possono anche non essere tutte presenti fin dall'inizio, ma rendersi gradualmente manifeste nel corso degli anni.

Terapia

Mentre nell'era preinsulinica la prognosi del D.I.G. era del tutto infausta, un cinquantennio di terapia insulinica ha ampiamente dimostrato che il bambino diabetico, se trattato correttamente, può crescere e svilupparsi normalmente, raggiungere l'età adulta in ottime condizioni psicofisiche ed avere una sopravvivenza che può giungere fino ai 2/3 della durata di vita media normale.

I fattori fondamentali sui quali si basa oggi la terapia per raggiungere e mantenere un efficiente controllo clinico e biochimico della malattia diabetica nel bambino, sono i seguenti:

1) regolazione dietetica; 2) regolazione insulinica; 3) regolazione del regime di vita e dell'attività fisica; 4) educazione medica del malato e della sua famiglia.

Un altro aspetto di crescente interesse e che non dovrà essere trascurato nel programma terapeutico è rappresentato dalla *normalità dello maturazione affettiva.* Si è visto infatti che il d. di un bambino con disturbi emotivi è difficilmente controllabile e che ad ogni instabilità emotiva corrisponde anche un'instabilità glicometabolica (Read).

Il pediatra non dovrà pertanto limitarsi alla terapia dello stato dismetabolico, ma cercare di ottenere nel corso degli anni lo sviluppo di un sistema emotivo elastico e resistente capace di assorbire i numerosi stimoli e sollecitazioni derivanti dai tanti problemi che ogni giorno angustiano la vita del piccolo diabetico e dei suoi familiari (Moskowitz).

A tal fine egli dovrà penetrare profondamente nella psicologia della famiglia, preoccuparsi dei rapporti affettivi tra il bambino e l'ambiente, del suo adattamento psicosociale, per attuare, ove necessario con la collaborazione del neuropsichiatra, un'efficace opera di igiene mentale e di profilassi dei disturbi psicoemotivi dovuti in massima parte all'atteggiamento iperprotettivo dei genitori, al complesso di minorazione del piccolo diabetico rispetto ai coetanei sani durante l'età scolare, all'ostilità, ribellione e masochismo, che caratterizzano la psicologia di molti ragazzi diabetici durante l'adolescenza (White, Stearns, Knowles).

1. *Regolazione dietetica.* – Per quanto riguarda la *dieta* esiste tuttora una grossa polemica fra i fautori, soprattutto nord-americani, della *dieta controllata*, ed i fautori, soprattutto francesi e scandinavi, della *dieta libera* con o senza esclusione di dolciumi e zucchero.

Questi ultimi ritengono che costringere il bambino a seguire rigidi schemi dietetici ed aride tabelle di cifre concorra a disturbare una normale maturazione affettiva e favorisca proprio l'instaurarsi di quella labilità emotivometabolica che si vorrebbe invece evitare. Va detto tuttavia che il bambino diabetico posto a dieta libera è inevitabilmente portato ad assumere un'eccessiva quantità di glicidi, che rendono più difficile l'adattamento insulinico e pertanto il controllo stesso della malattia.

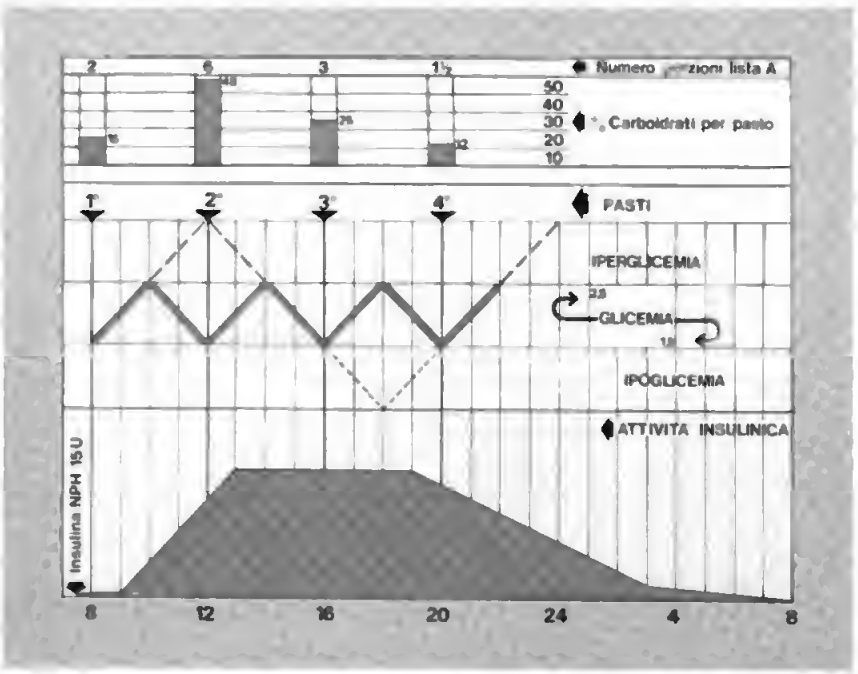


Fig. 13. Regolazione dietetico-insulinica in bambino diabetico dell'età di 8 anni trattato con singola dose di NPH al mattino. Al periodo di più spiccata attività insulinica devono corrispondere i pasti con maggiore concentrazione di carboidrati e viceversa. Lista A = lista degli alimenti contenenti carboidrati (1 porzione è uguale a g 15 di carboidrati).

Digitized by Google

Inoltre un gran numero di lavori sperimentali e clinici hanno in questi ultimi anni dimostrato che l'eccesso glicidico della dieta e specialmente quello di glicidi a molecola semplice rapidamente assorbibili, oltre ad innalzare la glicemia, porta anche ad incremento delle varie frazioni lipidiche del plasma (trigliceridi, lipoproteine, NEFA, fosfolipidi e colesterina) soprattutto in quei soggetti che costituzionalmente presentano ipertrigliceridemia del tipo cosiddetto «iodotto dal carboidrati».

Questo aumento dei lipidi plasmatici tanto più marcato quanto maggiore è l'insufficienza assoluta o relativa di insulina non può, a lungo andare, essere sottovalutato dal punto di vista della prevenzione delle degenerazioni vascolari. Vi è da aggiungere inoltre che il concetto di dieta libera tende a rendere sempre più passivi il medico oell'insegnare e il malato nell'apprendere quelle elementari ma indispensabili nozioni di dietetica contribuendo a creare un'indisciplina alimentare difficilmente correggibile anche nell'età adulta. È proprio questa indisciplina, secondo internisti e diabetologi di chiara fama come Aubertin e Pathe, che finisce per ostacolare un trattamento razionale della malattia e che, senza mezzi termini, essi rimproverano ai pediatri.

D'altra parte con il sistema delle *liste di scambio* è oggi possibile offrire ai piccoli diabetici un'alimentazione sufficientemente elastica da soddisfarne i gusti e le variazioni dell'appetito mediante una libera scelta di cibi su vasti elenchi di alimenti metabolicamente equivalenti, mantenendo al tempo stesso abbastanza fissa la composizione chimica della dieta con il grande vantaggio di conoscere giorno per giorno la quantità di carboidrati ingeriti ad ogni pasto.

2. *Regolazione dieteticoinsulinica* – Poiché la migliore omeostasi metabolica è quella che deriva dall'equilibrio tra l'effetto iperglicemizzante della dieta e quello ipoglicemizzante dell'insulina ne consegue che ai periodi di maggior effetto insulinico dovranno corrispondere i pasti con maggiore concentrazione di carboidrati e viceversa. Per un'efficiente regolazione insulinica grande importanza assume pertanto la *distribuzione dei carboidrati nei vari pasti* della giornata. Essa dovrà essere il più possibile adattata ai tempi e alle caratteristiche di azione del tipo d'insulina usata (fig. 13).

Da quanto si è detto sembra pertanto più corretto e razionale applicare ai piccoli diabetici una regolazione *dietetico-insulinica* anziché la sola regolazione insulinica come fanno i sostenitori della dieta libera.

L'osservanza d'una dieta calcolata sembra poi più che mai opportuna in Italia dove, soprattutto nelle regioni meridionali e insulari, assai diffusa è la tendenza ad un'alimentazione squilibrata per eccesso di carboidrati e/o di grassi (Schwarz-Tiene, Pozza).

Come nel sano, anche nel bambino diabetico la dieta dovrà essere *caloricamente sufficiente* a coprire le richieste energetiche e a garantire una crescita armonica; pertanto più che su tabelle standard dovrà essere calcolata sui dati auxometrici seguiti longitudinalmente, mentre il *rapporto calorico ottimale* tra carboidrati, proteine e grassi dovrà aggirarsi sui 40-20-40% per i bambini che conducono vita più sedentaria e sui 45-20-35% per i bambini che svolgono una maggiore attività motoria.

Con l'adozione di tali rapporti vi è una certa restrizione di carboidrati, il che consente una diminuzione del fabbisogno insulinico ed un più agevole aggiustamento delle dosi.

Il compenso calorico richiesto dalla diminuzione dei carboidrati proverrà dall'*aumento della quota dei grassi* che dovranno tuttavia essere in massima parte rappresentati da grassi vegetali ad alto contenuto di acidi grassi mono- e polinsaturi (oli di semi).

Le *proteine*, come quelle contenute in pesci e carni magre, possono essere invece somministrate più liberamente, poiché la neoglicogenesi protidica, lenta e graduale, non produrrebbe importanti variazioni della glicemia del bambino diabetico.

Nel *lattante diabetico*, data l'estrema sensibilità all'insulina propria della prima infanzia, è bene mantenere 7 pasti entro i primi 3 mesi e almeno 5 fino ai 2 anni, onde evitare intervalli troppo lunghi e meglio stabilizzare la glicemia.

Nei bambini allevati artificialmente si darà, per le ragioni sopra esposte, la preferenza ai latti umanizzati con elevato rapporto tra acidi grassi insaturi e saturi.

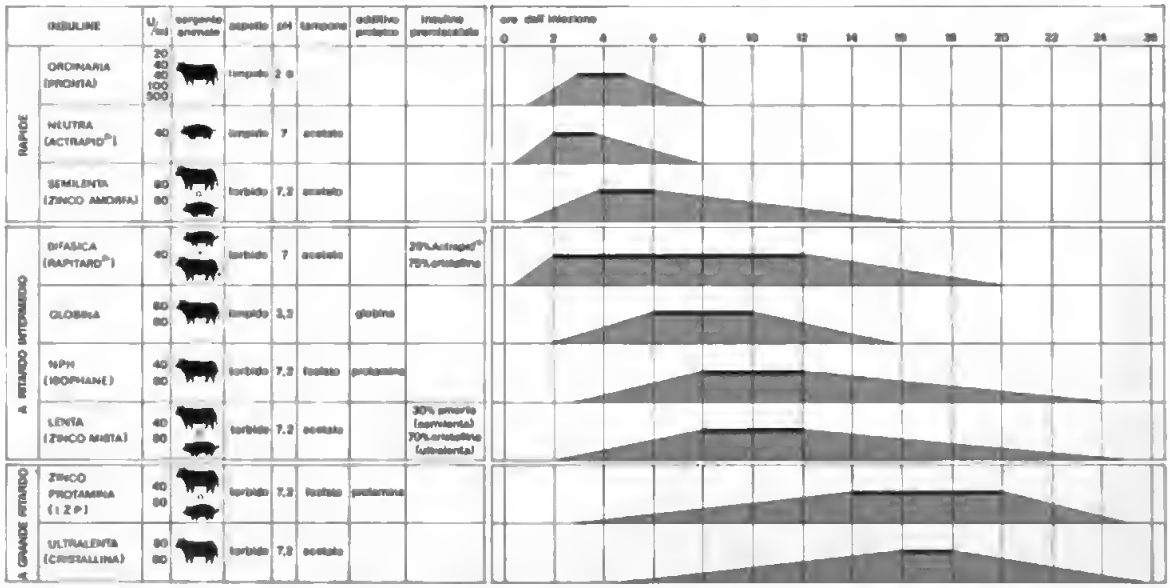


Fig. 14. Caratteristiche delle varie insuline in commercio e loro tempi di azione.

Digitized by Google

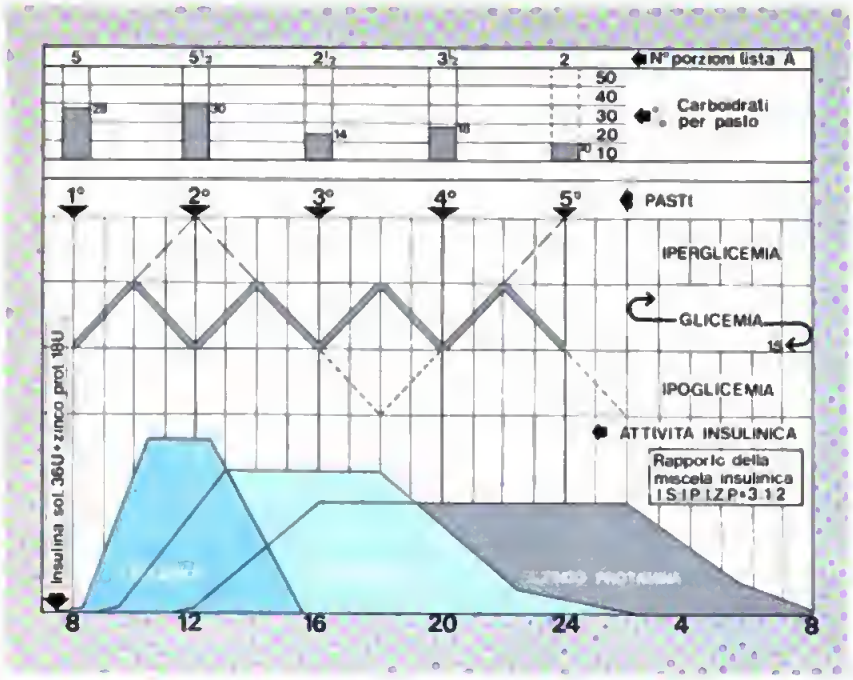


Fig. 15. Esempio di regolazione dietetico-insulinica in un diabetico di 15 anni trattato con una singola dose di insulina solubile miscelata con insulina zinco protamina (rapporto 2:1). L'insulina solubile controlla l'iperglicemia alimentare del pasto del mattino, la parte di insulina solubile trasformata in insulina protaminica controlla la glicemia del pomeriggio, mentre l'insulina zinco protamina controlla la glicemia dopo il pasto serale e durante la notte. Per ottenere un soddisfacente equilibrio del ciclo glicemico i carboidrati vanno maggiormente concentrati nei primi due pasti (28 e 30%), ma è bene che una piccola quota glicidica (10%) venga somministrata al momento di andare a letto o aggiunta al pasto serale sotto forma di carboidrati a lento riassorbimento intestinale (riso, verdura, banana).

3. *Regolazione insulinica.* – Il bambino diabetico, *per definizione insulinodipendente*, non può vivere senza insulina. Occorre perciò evitare il grave quanto comune errore di omettere la dose abituale di insulina perché il bambino « non ha mangiato » od « ha avuto vomito » come molto spesso accade nel corso di affezioni febbrili intercorrenti.

Lo stress della malattia infettiva tende ad aumentare la glicemia e richiede semmai un aumento anziché diminuzione della posologia insulinica.

Tra le varie insuline del commercio (fig. 14) quelle che meglio rispondono in pediatria sono le insuline a ritardo intermedio, come la NPH o l'insulina lenta, ad inizio piuttosto lento, effetto massimo dalla 6° alla 12° h, durata complessiva ca. 18 h essendo la durata anche in funzione della dose.

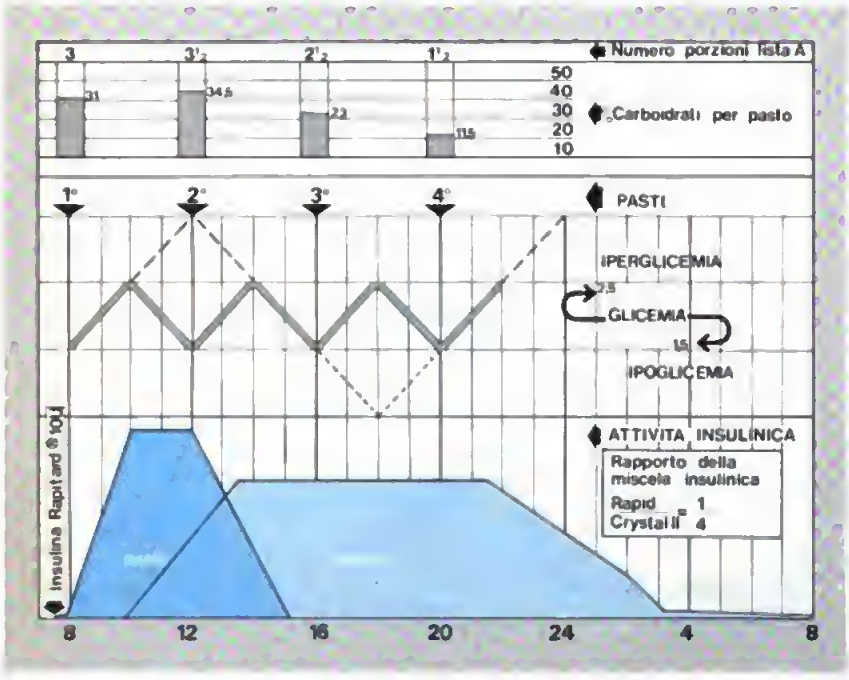


Fig. 16. Esempio di regolazione dietetico-insulinica in bambino diabetico di 5 anni trattato con dose singola di Rapitard®. Con questa insulina occorre concentrare maggiormente i carboidrati nel 1° (31%) e nel 2° pasto (34,5%), mentre, se si vuole mantenere una singola dose giornaliera, il pasto serale dovrà essere ipoglicidico (11,5%).

Digitized by Google

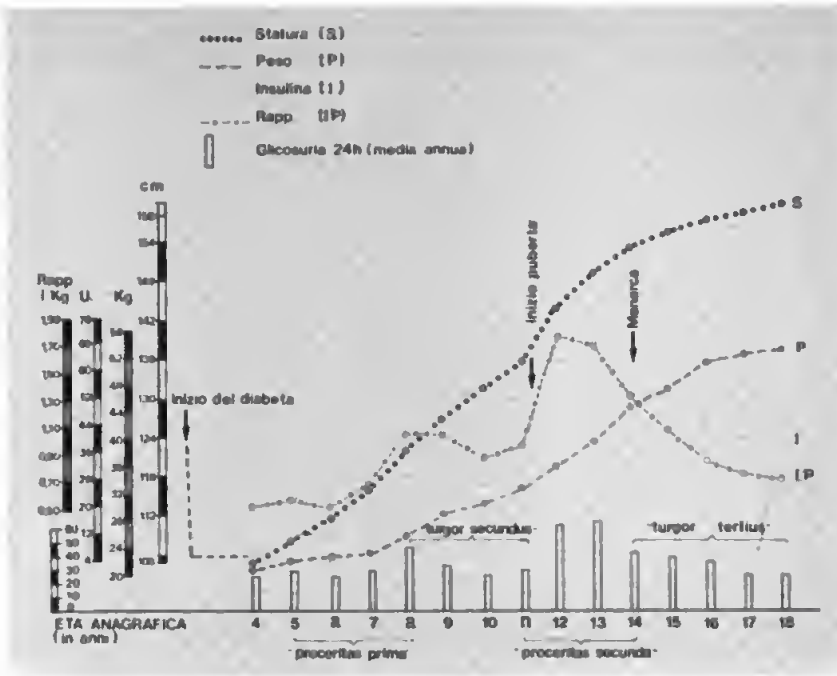


Fig. 17. Comportamento del fabbisogno insulinico (I) in rapporto al peso (P), statura (S), quoziente insulina/peso (I/P) e glicosuria (D) in soggetti diabetici normoevoluti seguiti dal 4° al 18° anno di vita (femmine). Il fabbisogno insulinico aumenta nei periodi corrispondenti alle fasi di incremento della crescita staturale, con particolare evidenza durante la *proceritas secunda* (pubertà), mentre diminuisce e si stabilizza nelle fasi di *turgor*.

Per quanto riguarda le dosi, se nei casi recenti e ben regolati dal lato dietetico può essere sufficiente una sola dose iniettata al mattino 15 min prima della colazione, dopo alcuni anni di malattia, quando il pancreas ha totalmente esaurito le sue residue capacità funzionali, ed in particolare durante l'adolescenza, sono necessarie almeno 2 dosi giornaliere se si vuole mantenere un effettivo controllo del ciclo glicemico nictemerale.

I vantaggi di coprire il fabbisogno insulinico con 2 dosi invece di una sono notevoli se si considerano il migliore equilibrio metabolico, la maggiore stabilità dei livelli glicemici e la possibilità che vi è oggi di introdurre l'insulina attraverso la cute senza soluzione di continuità e senza dolore, mediante iniettori a pressione, apparecchi che negli USA sono già entrati nella pratica terapeutica.

Alcuni AA. tuttavia (Lestradet, Besse, Lawrence) ritengono di poter ottenere una soddisfacente omeostasi glicometabolica con *miscele estemporanee di insulina solubile e di insulina zinco pratamina* (IZP) iniettate in dose unica al mattino prima della colazione (fig. 15).

Poiché l'IZP agisce soprattutto durante la notte, occorre fare attenzione alle possibili ipoglicemie notturne più o meno avvertite dal paziente, e saper interpretare correttamente eventuali rimbalzi iperglicemici (effetto Somogyi).

Altre miscele meno usate sono quelle delle insuline, lente (semilenta, lenta, ultralenta), mentre per la Rapitard®, insulina premiscelata ad effetto in parte rapido (25%) in parte semiritardato (75%), occorre, per la durata d'azione piuttosto limitata, che il pasto serale sia ipoglicidico (fig. 16).

V. anche: INSULINA.

4. *Fabbisogno insulinico.* – Nel calcolare il fabbisogno insulinico [F.I.] di un diabetico in età evolutiva occorre anzitutto tenere conto di due fattori fondamentali: la *fase di malattia* e la *fase di crescita*.

Nel periodo successivo al coma o allo scompenso inaugurale del d. si osserva di solito una *fase di remissione* durante la quale vi può essere una notevole riduzione del fabbisogno tanto da consentire in qualche caso la totale seppure transitoria sospensione del trattamento. Questo periodo di *fabbisogno minimo*, abitualmente di pochi mesi ma che può durare anche più di un anno, è in evidente rapporto al ricupero funzionale del pancreas endocrino, documentabile con la risposta alla tolbutamide (Appelmann-White). Avvenuto nel corso di alcuni anni, il progressivo, inesorabile, totale esaurimento dell'apparato insulare, il F.I. aumenta proporzionalmente all'incremento del peso e delle dimensioni corporee. È risultato tuttavia che non è soltanto il peso a condizionare le variazioni del F.I. durante l'età evolutiva del diabetico, ma sono anche e soprattutto le varie alterne fasi della crescenza verosimilmente in rapporto al differente equilibrio endocrino che le caratterizza (Orsini, Campea, Presti).

È risultato infatti che durante le fasi a prevalente crescita verticale e soprattutto durante il periodo puberale (*proceritas secunda*) si verifica un forte aumento del F.I. mentre durante le fasi a prevalente crescita orizzontale (*turgor*) si osserva un'evidente tendenza alla diminuzione e stabilizzazione delle richieste insuliniche (fig. 17). Si è osservato inoltre che tali variazioni del F.I. sono largamente indipendenti dall'età anagrafica ma strettamente collegate alle modificazioni dell'età scheletrica più aderente di quella anagrafica alla velocità e al ritmo dell'accrescimento (fig. 18).

Naturalmente nel condizionare il F.I. giornaliero interferiscono vari altri fattori più o meno contingenti come il regime di vita, l'attività fisica, le emozioni, il tipo di alimentazione, le infezioni, le stagioni, il sesso, etc.

La conoscenza di questi concetti e la veduta prospettica del comportamento della richiesta insulinica nel corso dell'accrescimento possono consentire di calcolare con sufficiente approssimazione il F.I. di un diabetico in età evolutiva, determinando il rapporto insulina/peso in base alla fase di crescita dopo aver attentamente valutato le suddette variabili, che possono modificarne i valori medi

Digitized by Google

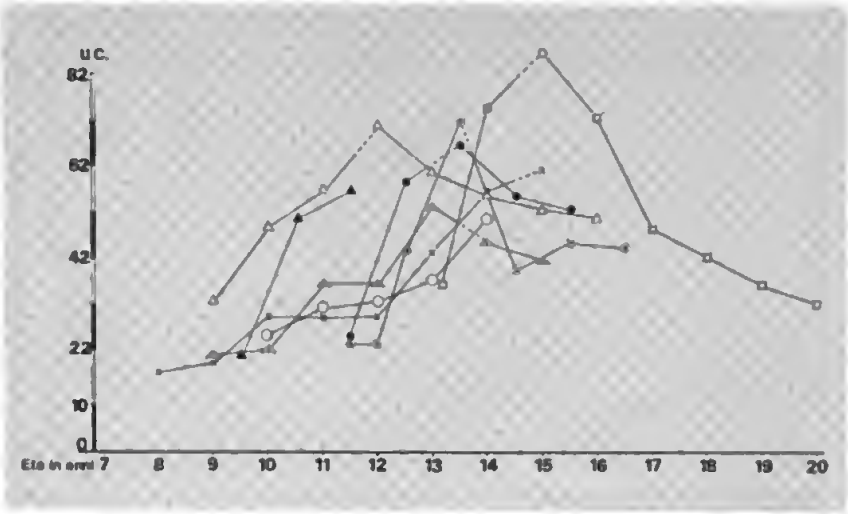


Fig. 18. Esempi di accelerazione del consumo insulinico nel periodo prepubere e pubere (*proceritas secunda*) di ragazze diabetiche normoevolute. L'aumento del fabbisogno insulinico coincide con l'inizio della pubertà e corrisponde in tutti i casi a 10-11 anni di età scheletrica, mentre l'età anagrafica varia da 7 e mezzo a 13 anni. Dopo il menarca (parte tratteggiata della curva) si assiste in molti casi a sensibili diminuzioni del fabbisogno insulinico (*turgor tertius*).

abituali. Prescindendo dal periodo di fabbisogno minimo durante la fase di remissione assai variabile e che può anche mancare se essa coincide con una fase di rapido accrescimento (pubertà), è stato calcolato che nel maschio il F.I. giornaliero oscilla tra 0,6 e 0,8 U./kg dal 5° all'8° anno di *età ossea*, tra 0,5 e 0,7 dall'8° al 13°, tra 1,10 e 1,60 dal 13° al 16°, tra 0,8 e 0,6 dal 16° al 20° (Orsini). Nella femmina (che fa vita più sedentaria ed ha un minore sviluppo muscolare) tali valori vanno aumentati del 10-15% tenendo inoltre presente che rispetto al maschio la velocità di crescita è maggiore e la pubertà è anticipata di 2 anni iniziando a 11 anzichè a 13 anni di età ossea.

Pertanto il periodo di *turgar secundus*, e cioè di una fase di crescita in cui il F.I. è relativamente basso e stabile, è assai più breve nella femmina nella quale poi se la pubertà è molto anticipata può addirittura mancare. Ovviamente queste indicazioni sul F.I. dei bambini hanno solo un valore di massima: resta valido il principio fondamentale di procedere ad un aggiustamento della terapia insulinica paziente per paziente.

5. *Ipoglicemizzanti orali.* – Si ritiene abitualmente che questi farmaci siano controindicati nel trattamento del D.I.G. In un recente editoriale (*Diabetes*, 1972, p. 833) si legge addirittura che il loro uso prolungato aumenta il rischio delle complicanze vascolari tardive del d. Soltanto in casi iniziali a diagnosi precoce ed a pronto ricupero metabolico può essere pertanto giustificato, assieme ad una dieta strettamente controllata, l'uso di piccole dosi stimolanti di solfaniluree nel tentativo di far « rientrare » il d. e prolungarne la fase asintomatica di remissione (Fajans e Conn). Eguale indicazione vi sarebbe nei casi di d. chimico o subclinico in verità abbastanza raro e di difficile indentificazione nel bambino.

Possono essere usati, tra gli altri, la *talbutamide* (0,5-1 g/*die*), la *clorpropamide* (100-250 mg/*die*), o la *glibenclamide* (2,5-5 mg/*die*). I *biguanidi*, la cui azione antidiabetica è indubbia ma di breve durata (da qualche settimana a 3 mesi secondo la nostra esperienza), possono fornire risultati incoraggianti in qualche caso di d. instabile nel quale la riduzione della posologia insulinica consentita dal farmaco può diminuire e stabilizzare le ampie oscillazioni glicemiche giornaliere, che caratterizzano questo tipo di d. Inoltre la loro riconosciuta azione antidiuretica può essere sfruttata nei casi di d. mellito associato a d. insipido.

6. *Attività fisica.* – L'esercizio muscolare comporta, com'è noto, un sensibile aumento dell'utilizzazione cellulare del glicoso; esso rappresenta pertanto un importante fattore terapeutico coadiuvante dell'insulina, sul quale ogni diabetico può contare quando vuole abbassare un'elevata glicosuria. Tale attività fisica deve essere però opportunamente regolata in rapporto agli orari dei pasti, alla composizione della dieta e soprattutto in rapporto alle caratteristiche d'azione dell'insulina usata.

Un cattivo uso dell'attività muscolare può provocare gravi reazioni ipoglicemiche; a questo proposito va sottolineato che ad ogni attività fisica extra va somministrato un supplemento di cibo, caloricamente proporzionato al dispendio energetico, subito prima dell'inizio dell'esercizio muscolare.

Naturalmente per evitare dannose coercizioni psicologiche è soprattutto la regolazione dietetica e insulinica che deve adattarsi agli orari, abitudini e regime di vita del piccolo diabetico e non viceversa.

7. *Educaziane medica.* – Tutti gli AA. sono concordi nel-

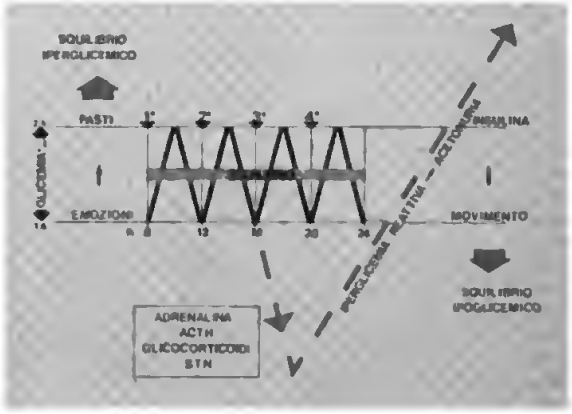
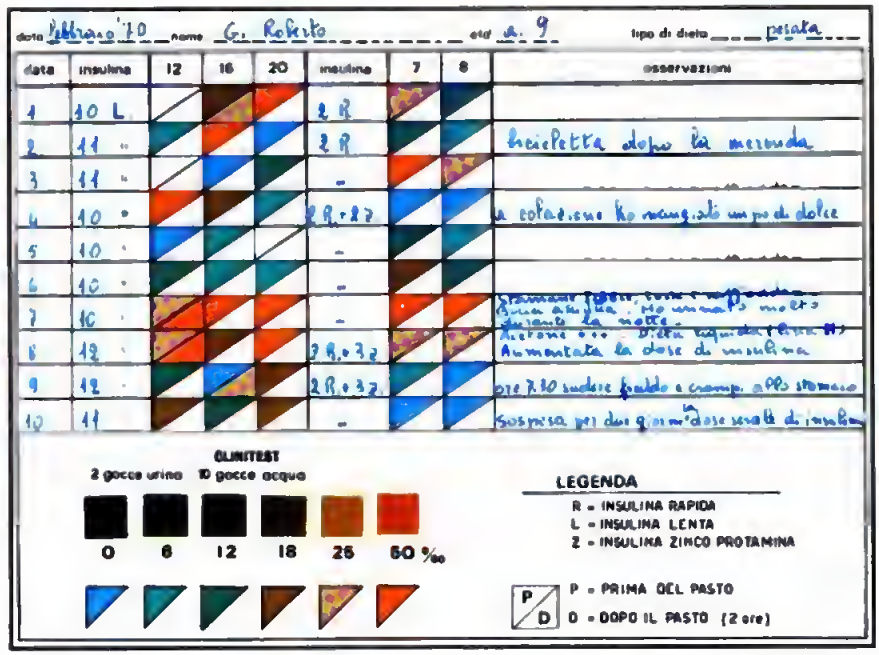


Fig. 19. Figura schematica che illustra i fattori fondamentali iper- e ipoglicemizzanti che agiscono sull'equilibrio glicemico giornaliero del diabetico. Un errato dosaggio insulinico, l'immissione di un pasto e/o un'occasionale iperattività muscolare possono scatenare un attacco ipoglicemico, responsabile a sua volta di iperglicemia e acetonuria reattive (effetto Somogyi).

Digitized by Google

Fig. 20. Facsimile di un foglio del diario, con relative istruzioni, per l'autocontrollo del d., da parte dei familiari e dello stesso paziente dopo i 10 anni.



l'affermare che un efficiente controllo del d. non può essere attuato e *soprattutto mantenuto nel tempo* senza la consapevole e *attiva collaborazione* da parte del malato e dei suoi familiari. Occorrerà pertanto fornire ai genitori o direttamente al ragazzo diabetico, se ne ha l'età, tutte quelle nozioni teoriche e pratiche necessarie affinché egli stesso possa imparare a controllare da solo la sua malattia. È ormai ampiamente dimostrato che pazienti bene istruiti i quali sappiano opportunamente combinare gli effetti dei tre fattori fondamentali della terapia: dieta, insulina, attività fisica, riescono a raggiungere un'eccellente omeostasi glicometabolica che potrà essere poi a lungo mantenuta con un regime di vita il più possibile regolare e costante (fig. 19).

L'insegnamento del *metodo dell'autogoverno* sulla base del controllo della glicosuria fatto a casa 2-3 volte al giorno rappresenta pertanto uno dei cardini della terapia a lungo termine del D.I.G. A questo scopo ogni malato dovrà tenere aggiornato un *diario di trattamento* comprendente: l'annotazione delle dosi insuliniche, dei test urinari e delle « osservazioni » con le quali egli deve dimostrare di saper collegare i risultati delle analisi con gli eventuali disturbi clinici in senso ipo- od iperglicemico e di sapere anche come comportarsi per eliminarli (fig. 20).

Periodicamente il diario verrà portato alla supervisione del pediatra, che oltre ad averne utili informazioni sull'andamento della malattia, potrà giudicare sulla capacità del suo paziente ad autoregolarsi.

L'esperienza insegna che l'istruzione medica del ragazzo diabetico é molto più efficace quando viene effettuata direttamente dal medico al malato che non quando siano i genitori a farlo. Il pediatra dovrà quindi preoccuparsi di stabilire un *rapporto diretto* con il suo paziente preferibilmente verso i 10-12 anni, ma non oltre, poiché in questo caso sarà tardi per fornirgli quella *preparazione necessaria* a mantenere un soddisfacente equilibrio metabolico quando, raggiunta l'*età dell'adolescenza*, inizierà la vita di gruppo con i suoi coetanei sani sfuggendo sempre più alla tutela dei genitori e al controllo del medico.

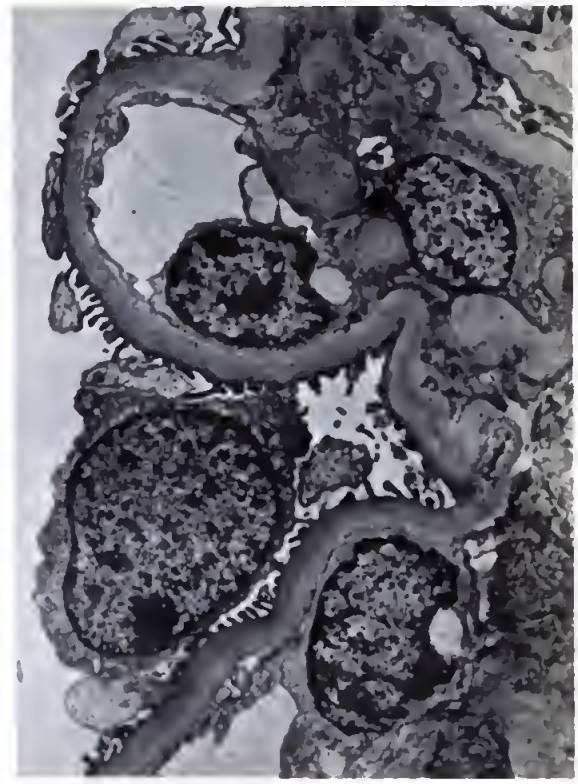


Fig. 21. Microscopia elettronica di biopsia renale: la membrana basale appare particolarmente densa e ispessita. Intorno alle cellule del mesangio appare un deposito a grosse zolle di materiale omogeneo di densità simile a quella della membrana basale, 6500 ×. (*Osservazione Orsini*).

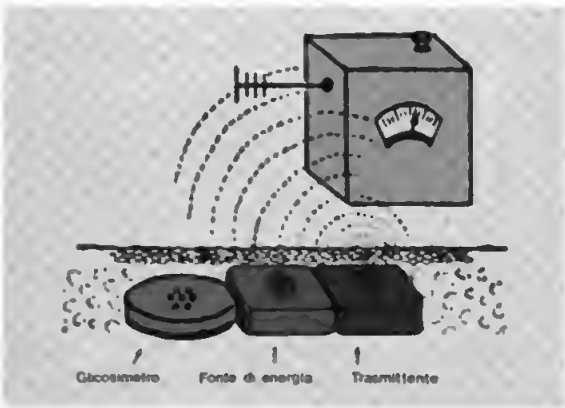
Digitized by Google

Sotto questo aspetto, come giustamente sostengono Larsson, Sterky ed altri AA. scandinavi, molto importante appare la continuità della supervisione pediatrica fino al superamento della pubertà e al termine dell'accrescimento.

In effetti durante la *pubertà* sembra aumentare la frequenza delle degenerazioni vascolari, e, nei casi in cui queste sono già presenti, si osserva spesso un peggioramento.

I *due fattori* che più probabilmente vi concorrono sono: il *più difficile controllo della malattia* in questa fase della crescita e la *peculiare situazione endocrina della pubertà* caratterizzata da un incremento di ormoni ipofisari e corticosurrenalici ad azione antiinsulinica. Sta di fatto che durante la pubertà si assiste all'instaurarsi di una progressiva insulinoresistenza responsabile di un rapido e notevolissimo incremento del F.I. che soprattutto nella femmina, ad accrescimento più rapido del maschio, può, in meno di un anno, raddoppiare o addirittura triplicare.

In questo periodo occorre pertanto controllare più spesso il malato per accertare la comparsa eventuale dei primi segni della microangiopatia diabetica, eseguendo periodicamente lipido- e protidogrammi, la ricerca di un'albuminuria ricorrente, esami del fondo oculare, preferibilmente con angiografia a fluorescenza, biopsie renali a microscopia elettronica (fig. 21), accurati esami neurologici con esplorazione della sensibilità profonda ed in particolare di quella vibratoria che, nella neuropatia diabetica, viene più precocemente interessata.



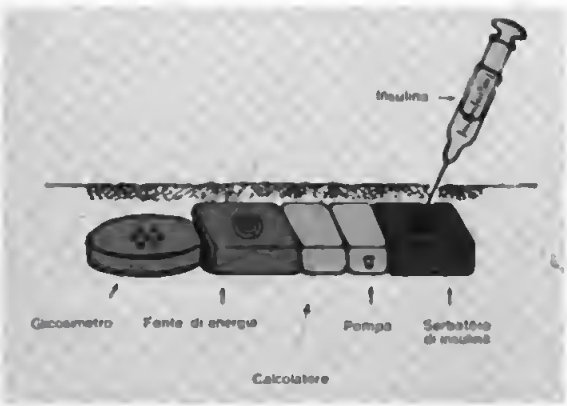


Fig. 22. *In alto*: schema di un glicosimetro da impiantare sottocute; l'apparato trasmittente invia il segnale del glicosimetro al ricevitore esterno. *In basso*: schema di una β-cellula artificiale, in cui il segnale del glicosimetro viene elaborato elettronicamente e modula la messa in circolo di insulina da parte di una pompa. Il serbatoio cui quest'ultima attinge può essere riempito dall'esterno.

Prospettive terapeutiche. – Si basano su trapianti di isolotti di tessuto β-cellulare in apposite tasche peritoneali (o muscolari) oppure inettati in sospensione direttamente nella vena porta per averne un impianto epatico; tale tecnica data la breve sopravvivenza degli animali, i pericoli della terapia immunosoppressiva e le notevoli difficoltà nell'isolamento del tessuto esocrino dall'endocrino, ha per adesso un valore solo sperimentale.

La difficoltà di reperire i pancreas ha spinto alcuni ricercatori a trovare i mezzi atti a stimolare la crescita delle β-cellule coltivate in vitro e ottenerne la proliferazione; tali colture potrebbero essere manipolate e modificate dal punto di vista immunologico allo scopo di diminuire il rischio del rigetto da parte del ricevente; anche questa tecnica riveste un valore sperimentale più che terapeutico.

A più breve termine il pancreas o meglio la β-cellula artificiale sembra avere prospettive migliori; infatti i macroapparecchi sono già stati sperimentati con successo in Canadà in giovani diabetici. Si tratta ora di miniaturizzarli per poterli impiantare nel sottocutaneo, come gli stimolatori cardiaci.

Ecco lo schema di una β-cellula artificiale impiantabile (fig. 22). Essa è composta da:

a) glicosimetro non più grande di un francobollo, costituito da 2 elettrodi di platino, protetti da speciali membrane. Dalla reazione del glicoso con l'ossigeno si produce una differenza di potenziale ed una corrente elettrica tanto maggiore quanto più elevata è la concentrazione del glicoso nel fluido circostante, I segnali elettrici emessi dal glicosimetro vengono trasmessi all'esterno, captati da un apparecchio ricevente, indicati su quadrante o registrati: il diabetico potrà così conoscere in ogni momento la sua glicemia.

b) Calcolatore elettronico che elabora i dati forniti dal glicosimetro;

c) una pompa per spingere all'esterno l'insulina, funzionante entro limiti prefissati (massimi e minimi) della concentrazione di glicoso nel fluido circostante;

d) un serbatoio per l'insulina, rifornito periodicamente dall'esterno con siringa;

e) una sorgente di energia costituita da una batteria a pile a mercurio o a litiocromato d'argento della durata da 2 a 6 anni.

Si calcola che la β-cellula artificiale, munita anche essa di apparecchio di controllo esterno, potrà essere disponibile per i diabetici entro pochi anni.

Bibliografia

Albisser A. M., Leible B. S. *et al.*, *Diabetes*, 1974, **23**, 397.
Balodimos M. C., Legg M. A., Bradley R., *Diabetes*, 1971, **20**, 622.
Camerini-Davalos R. A., Bloodworth J. M. B. jr. *et al.*, *Diabetes*, 1972, suppl. 1, 321.
Cassano C., Andreani D., *La terapia del diabete mellito e delle complicanze*, 1972, Manelli-Roberts, Firenze.
Drash A., *J. Pediat.*, 1971, **78**, 919.
Etzwler D. D., Robb J. R., *Diabetes*, 1972, **21**, 967.
Ferraro F., Serio A., *Il diabete in Italia*, 1961, ed. INAM, Roma.
Gepts W., *Diabetes*, 1965, **14**, 619.
Kaufmann R. L., Assal J. P. *et al.*, *Diabetes*, 1972, **21**, suppl. 1, 366.
Khurana R. C., White P. H. C., *Postgrad. Med.*, 1971, **49**, 118.
Najjar S. S., Mahmud J., *J. Pediat.*, 1968, **73**, 251.
Orsini M., *Atti XXXIV Congr. Ital. Pediat. Sassari*, 1970, vol. II, p. 278.
Orsini M., *Acta Paed. Lat.*, 1974, **27**, 39.
Schlichtkrull J., *Abstracta Diabetol.*, 1973, **9**, 97.
Soeldner J. S., *Forecast - Amer. Diabetes Ass.*, 7-8/1973.
Sussman K. E., *Juvenile-type Diabetes and Its Complications*, 1971, Thomas, Springfield.
Taton J., Malczewski B., Wisniewska A., *Diabetologia*, 1972, **8**, 319.
Teuscher A., *Diabetologia*, 1974, **10**, 211.
Traisman H. S., *Management of Juvenile Diabetes Mellitus*, 1971, Mosby, St. Louis.

MASSIMO ORSINI E LILIANA CAMPEA

Digitized by Google

Il coma chetoacidosico diabetico nel bambino

Il coma chetoacidosico diabetico del bambino può essere la prima manifestazione del d. mellito oppure una sua complicazione per introduzione di quantità insufficiente di insulina, omissione della dose abituale di insulina, complicazioni infettive, anestesia e shock, vomito e diarrea, ingestione di notevole quantità di cibo.

Episodi di chetoacidosi che richiedono un'ospedalizzazione sono più frequenti nei primi 5 anni di vita e durante l'adolescenza.

Le più importanti alterazioni metaboliche, ossia la notevole iperglicemia, la chetoacidosi, la perdita di acqua ed elettroliti endo- ed extracellulari, non sono sostanzialmente differenti da quelle che si verificano nell'adulto. Va tuttavia sottolineata la maggiore facilità con cui il bambino va incontro alla chetoacidosi ed alla disidratazione.

Manifestazioni cliniche

Il coma chetoacidosico è preceduto di regola da un periodo di alcuni giorni durante il quale insorgono chiari sintomi riferibili a cattivo controllo del d.; va però tenuto presente che nel bambino la progressione della chetoacidosi può essere rapida. Inizialmente compaiono affaticabilità, sete intensa, poliuria, nausea, vomito e dolori addominali; quindi, con l'aggravarsi della chetoacidosi, i sintomi più importanti diventano la disidratazione, il collasso circolatorio, la polipnea fino al respiro acidotico di Kussmaul. Questo insorge quando il pH ematico è inferiore a 7,20, ma non è più osservabile al di sotto di 7. Pertanto la scomparsa del respiro acidotico di Kussmaul in un paziente diabetico in stato di incoscienza è di grave significato prognostico.

L'aspetto del bambino diabetico in coma chetoacidosico ricorda quello del disidratato grave con faccia tesa, cute fredda e asciutta, occhi infossati, perdita dell'elasticità del sottocutaneo, ipotonia muscolare e riflessi tendinei deboli o assenti. Anche le mucose sono particolarmente asciutte e, se l'acidosi è marcata, le labbra possono essere di colorito bluastro; il polso è debole e rapido, la pressione arteriosa bassa. La presenza di vomito, dolori addominali e resistenza addominale può simulare un'appendicite, un'ostruzione intestinale, una peritonite (pseudoperitonite del coma diabetico). A volte solo dopo un trattamento insulinico e reidratante si riesce ad escludere un addome acuto in un diabetico con chetoacidosi grave. Poichè di regola nel coma chetoacidosico non complicato non vi è febbre, la presenza di temperatura febbrile indica la presenza di una infezione. A volte la temperatura febbrile e i segni clinici di una polmonite compaiono solo dopo che il paziente è stato reidratato.

Reperti di laboratorio

Nel coma chetoacidosico sono sempre presenti glicosuria e iperglicemia, che può superare i 1000 mg%. La chetonemia nei primi stadi della chetoacidosi si eleva intorno ai 25-30 mg%, ma può successivamente raggiungere valori di 100-200 mg% ed anche 300 mg%. Per quanto una chetonuria sia sempre presente, essa non necessariamente è correlata ai valori della chetonemia: infatti in presenza di insufficienza renale o di collasso circolatorio periferico la chetonuria può essere debole o assente.

L'intensa mobilizzazione dei grassi di deposito giustifica la notevole elevazione nel plasma dei trigliceridi, fosfolipidi e colesterolo e in particolare degli acidi grassi liberi.

Le alterazioni endocrine extrapancreatiche sono rappresentate da un'iperfunzione surrenalica secondaria allo stress e dimostrata da un aumento nell'eliminazione dei 17-idrossicorticoidi e da un'elevazione della cortisolemia.

Per la disidratazione, l'ematocrito e l'emoglobina si elevano e per lo stress dell'acidosi vi è usualmente una leucocitosi neutrofila, in genere tra 15.000 e 30.000, in assenza di infezioni.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta essenzialmente con le malattie acute del S.N.C., con l'intossicazione da salicilato e con il coma ipoglicemico.

Nelle malattie del S.N.C. (traumi cranici, encefaliti, emorragie cerebrali) possono essere presenti iperglicemia e glicosuria, ma la loro entità è in genere modesta e la chetonuria è scarsa o assente.

L'intossicazione da salicilato deve essere seriamente presa in considerazione. I pazienti affetti possono avere una polipnea per irritazione del centro respiratorio, nausea e sonnolenza che, se ostacolano l'ingestione dei liquidi, possono condurre a disidratazione. Inoltre nelle urine possono essere presenti una falsa positività per il glicoso, in quanto il salicilato, come il glicoso, riduce il reattivo di Benedict, ed una falsa positività per l'ac. diacetico con il reattivo al cloruro di ferro. Nei casi dubbi si possono far bollire le urine precedentemente acidificate; la positività al cloruro di ferro rimarrà solo se saranno presenti i salicilati che, non essendo volatili, rimangono nelle urine mentre gli eventuali corpi chetonici si volatilizzano con l'ebollizione.

Le principali differenze del coma chetoacidosico da quello ipoglicemico sono note; di regola l'inizio improvviso, il pallore e la sudorazione sono segni clinici sufficienti per porre diagnosi di coma ipoglicemico; la diagnosi potrà essere facilmente confermata con la determinazione rapida della glicemia.

Importante, ai fini terapeutici, è la diagnosi differenziale con il coma iperosmolare diabetico; in questo la glicemia raggiunge valori più elevati, e soprattutto mancano la chetosi e l'acidosi e quindi il respiro acidotico di Kussmaul.

Terapia

Il trattamento del coma chetoacidosico mira a normalizzare la glicemia, eliminare la chetoacidosi e lo shock e infine a ricostruire il patrimonio idrico e degli elettroliti, in particolare del sodio e potassio.

1. *Terapia insulinica.* – Non è possibile schematizzare la terapia insulinica in quanto la risposta all'introduzione dell'insulina varia considerevolmente in rapporto a molti fattori, tra cui i più importanti sono l'età del paziente, il peso, l'entità dell'iperglicemia e soprattutto della chetoacidosi. Si deve tuttavia subito sottolineare la necessità di introdurre nelle prime ore di trattamento forti quantità di insulina. Joslin ha visto diminuire la mortalità dal 14% all'1,2%, introducendo la stessa dose (250 U.) entro le prime 3 h invece che nelle prime 12.

I criteri più seguiti per la scelta della dose iniziale di insulina sono l'età, il peso o la superficie corporea del paziente e l'entità dell'iperglicemia. In genere le quantità oscillano tra 1 e 4 U./kg, introdotte interamente o parzialmente per via venosa a seconda della gravità della chetoacidosi e soprattutto del collasso circolatorio.

Quando si devono ripetere la 2ª e le successive dosi di insulina? Generalmente gli AA. che usano una dose iniziale elevata attendono 3 o 4 h prima di introdurre di nuovo insulina, a dosaggio inferiore rispetto a quello iniziale (1-2 U./kg), mentre, se le dosi iniziali sono basse, gli intervalli saranno più brevi.

Un altro problema riguarda il momento in cui le dosi

Digitized by Google

vanno ridotte. Una caduta del 50% della glicemia, indipendentemente dal livello iniziale, indica che l'insulina precedentemente introdotta, svolgerà la sua azione per parecchie ore. In ogni caso appena la terapia è riuscita a rendere il bambino achetonurico, le dosi vanno prontamente e sensibilmente ridotte. Infatti diminuendo l'azione inibitrice che la chetoacidosi esercita sull'azione periferica dell'insulina, può insorgere una reazione ipoglicemica; una volta scomparsa la chetonuria, il fabbisogno insulinico ridiventa di poco superiore a quello abituale, aggirandosi intorno ad 1 o 2 U./kg. Per alcuni giorni dopo il coma, le dosi di insulina pronta (in genere da 5 a 10 U.) vanno somministrate prima di ognuno dei 4 pasti.

Particolare attenzione si deve avere nell'evitare reazioni ipoglicemiche da superdosaggio insulinico, non solo perché possono essere dannose per il S.N.C., ma anche perché esse stimolano di nuovo la mobilizzazione dei grassi di deposito e la produzione di corpi chetogeni e riattivano la secrezione di ormoni corticosurrenali con successivo aumento delle richieste di insulina.

In definitiva uno schema che ci sembra riassumere le proposte della maggioranza degli AA. e che si è dimostrato efficace anche secondo la nostra esperienza è il seguente: dose iniziale di insulina pronta 2 U./kg, di cui metà endovena e metà sottocute. Dopo 1-3 h, a seconda della gravità della sintomatologia e dell'entità dell'iperglicemia, la dose di insulina potrà essere identica a quella iniziale se la glicemia è rimasta invariata o pari alla metà se la glicemia è diminuita. Non appena la chetonuria e la glicemia tendono a diminuire si possono introdurre 1 o 2 U. di insulina pronta per kg ogni 4 h. Quando la chetonuria cessa, l'introduzione di insulina va ridotta a quantità intorno a 1 U./kg/24 h, in 4 somministrazioni.

2. *Terapia reidratante e alcalinizzante.* – Butler ha calcolato che le perdite subite durante una disidratazione che abbia determinato una perdita di peso del 10% riguardano per il 14% l'acqua totale, per il 23% l'acqua e gli elettroliti endocellulari. Poichè per ogni kg di peso vi sono 720 ml di acqua totale, 31 mEq di Na extracellulare e 4 di Na endocellulare, 25 di Cl e 70 di K, le perdite per kg saranno di 100 ml di acqua, 7,4 mEq di Na, 6 di Cl e 7 di K.

Per quanto molti siano gli schemi di terapia reidratante proposti, debbono essere seguiti alcuni principi generali. Vi è infatti accordo pressochè unanime che in un primo tempo si deve eliminare rapidamente lo shock cercando di espandere lo spazio extracellulare con generose quantità di soluzioni saline ipotoniche.

Solo dopo che il volume extracellulare sia stato in parte ricostituito, si deve combattere l'acidosi e ripristinare l'integrità degli spazi extra- ed endocellulari introducendo acqua, elettroliti e alcalinizzanti.

a) *Fase iniziale: riespansione del volume extracellulare.* – Se il paziente è in stato di shock, l'introduzione entro 1 o 2 h, di una elevata quantità di acqua (500 ml per m² di superficie corporea o 20-25 ml/kg) è in genere sufficiente a determinare una riespansione del 10% del volume vascolare eliminando l'insufficienza circolatoria e ripristinando la diuresi. Questa terapia reidratante fallisce lo scopo solamente se esiste qualche complicazione renale o cardiaca, una sepsi, o una sindrome di intossicazione cellulare da sodio con deplezione potassica.

Poiché nella maggioranza dei casi il paziente ha subito una perdita di acqua maggiore di quella dei sali, possono essere usate soluzioni saline modicamente ipotoniche nelle quali il rapporto tra Na e Cl sia identico a quello del plasma, in quanto permettono di reidratare il paziente senza peggiorare l'acidosi.

La soluzione di Ringer o una diversa contenente ca. 75 mEq di Na, 50 di Cl e 25 di lattato per litro sono le più usate e rispondono all'esigenza di riespandere lo spazio extracellulare e di correggere, anche se parzialmente, l'acidosi. La quantità di liquidi da introdurre è di 20-25 ml/kg nel tempo di 1 o 2 h o comunque fino a che non sia ripristinata la diuresi.

b) *2ª fase (riparozione perdite e mantenimento).* – Dopo la riespansione del volume extracellulare, la terapia deve mirare a ricostituire il patrimonio idrico ed elettrolitico extra- e intracellulare, correggendo nello stesso tempo l'acidosi.

Butler consiglia di introdurre, rispetto alle perdite subite, l'80% dell'acqua, Na e Cl, il 50% del K e Mg e il 25% del P: in definitiva quindi per ogni 100 g di peso corporeo perduti, dovrebbero essere introdotti entro le prime 24 h di trattamento 80 ml di H_2O, 6 mEq di Na; 5 di Cl, 3 di K, 0,4 di Mg e 0,02 g di P.

A queste quantità necessarie per il recupero delle perdite vanno aggiunte quelle per il mantenimento calcolate per m² di superficie corporea e per 24 h, nella misura di 1500 ml di H_2O, 31 mEq di Na, 30 mEq di Cl, 22 di K, 7 di Mg e 0,6 g di P. Nella pratica tuttavia l'introduzione di quantità inferiori di NaCl e di K permette ugualmente di raggiungere un equilibrio (Richie e Talbot).

La velocità d'introduzione delle soluzioni deve essere elevata in modo che approssimativamente il 70% delle richieste giornaliere sia introdotto nelle prime 12 h di trattamento.

Se l'acidosi è molto grave (ad es. pH inferiore a 7,10 e contenuto di CO_2 minore di 6-8 mEq/l), il Na può essere introdotto esclusivamente come lattato o ancora meglio come bicarbonato. In esperienze comparative Nelson ha osservato che l'uso del bicarbonato di Na, subito dopo l'iniziale riespansione del volume extracellulare, permette un più rapido recupero della coscienza ed il paziente può essere alimentato più precocemente per via orale.

Va subito sottolineato che le quantità di bicarbonato o lattato di Na dovranno essere sempre inferiori a quelle calcolate in quanto le terapie insulinica e reidratante determinano una correzione dell'acidosi per aumento dei bicarbonati sierici indipendentemente dall'introduzione degli alcalinizzanti. Infatti il ripristino dell'utilizzazione di glicoso introdotto dall'insulina determina, con la scomparsa dei chetoni, la liberazione di bicarbonati e d'altra parte la terapia reidratante permette, con la ripresa della funzionalità renale, sia l'eliminazione di acidi attraverso il glomerulo che il recupero di basi a livello del tubulo.

Per tali ragioni, si potrà pertanto calcolare che nelle prime 24 h, per il recupero delle perdite, potrà essere introdotto Na, sotto forma di bicarbonato, in quantità pari a circa la metà delle perdite subite, cioè 3 mEq per ogni 100 g di peso corporeo perduti dal paziente. Se questo ha subito approssimativamente una perdita del peso di ca. il 10%, si potrà, semplificando, calcolare che il fabbisogno per il recupero perdite sarà 3 mEq di Na × il peso del paziente; (identico calcolo potrà essere effettuato per l'H_2O, cioè 80 ml × il peso corporeo (tab. X): a queste quantità vanno aggiunte quelle necessarie per il mantenimento calcolate per m² di superficie corporea.

Questa semplificazione del calcolo per l'individualizzazione del fabbisogno giornaliero del Na e dell'acqua in un soggetto che abbia subito approssimativamente una disidratazione del 10% è illustrata nella tab. X. Il fabbisogno di K, come sarà scritto in seguito, può essere calcolato intorno ai 2-4 mEq/kg/24 h.

Digitized by Google

TAB. X. INTRODUZIONE DI ACQUA, Na (SOTTO FORMA DI BICARBONATO) E K NELLE PRIME 24 h IN UN BAMBINO DI 30 Kg CON UNA DISIDRATAZIONE DEL 10% DOPO LA RIESPANSIONE DEL VOLUME EXTRACELLULARE

Quantità per kg e per m² di superficie corporea	Acqua ml	Na (sotto forma di bicarbonato) mEq	K mEq
Riparazione perdite (× kg)	80 × 30 = 2400	3 × 30 = 90	3 × 30 = 90
Mantenimento (× m²)	1500 × 1 = 1500	40 × 1 = 40	
Totale	3900	130	90

Molto utile la determinazione dell'eccesso di basi soprattutto se sono possibili ulteriori controlli durante il corso della terapia reidratante.

Ammettendo che un ragazzo di 30 kg, che abbia subito una disidratazione importante (perdita di peso del 10%), presenti un difetto di basi di 15 mEq e che il suo spazio extracellulare sia pari a 1/3 del peso corporeo, il calcolo teorico sarebbe di $15 \text{ mEq} \times \frac{30 \text{ kg}}{3} = 150$ mEq di $NaHCO_3$ necessari per ristabilire un equilibrio acido-base. Per le ragioni sopra esposte, tuttavia, le quantità di $NaHCO_3$ dovranno essere inferiori. Una formula più corretta in questo caso potrebbe essere:

$$\frac{\text{difetto di basi/l} \times \text{peso in kg}}{5} = \text{mEq di } NaHCO_3$$

per cui, nell'esempio precedente, risulta una quantità di Na bicarbonato di 90 mEq. Una volta raggiunta una normalizzazione dell'equilibrio acido-base, si introdurranno inoltre nelle 24 h 40 mEq di Na per m² di superficie corporea. Nell'adulto con grave acidosi sono in genere sufficienti da 45 a 90 mEq di bicarbonato di Na per portare il pH ematico oltre 7,20.

Un pericolo da evitare è la correzione troppo rapida dell'acidosi che favorisce un'improvvisa caduta della potassiemia per ulteriore perdita renale di K fuoruscito dalle cellule; in pratica i livelli sierici di bicarbonato non devono essere elevati bruscamente, non più di 12-15 mEq/l alla volta.

In definitiva, dopo la prima fase di riespansione degli spazi extracellulari, la quantità di liquidi da introdurre nelle prime 24 h è di 80 ml per ogni 100 g di peso corporeo perduti più 1500 ml per m² di superficie corporea.

Il Na dovrebbe essere introdotto preferibilmente sotto forma di bicarbonato calcolando ca. 3 mEq per ogni 100 g di peso corporeo perduto, più 40 mEq per m² di superficie corporea per il mantenimento.

Se possibile, una determinazione dell'«eccesso di basi» potrà essere di valido aiuto per la guida della terapia alcalinizzante, tenendo presente che la quantità di Na da introdurre è circa la metà rispetto al calcolo teorico.

In ogni caso è da evitare una correzione brusca dell'acidosi e il K deve sempre essere introdotto contemporaneamente agli alcalinizzanti.

3. *Introduzione degli elettroliti endocellulari K, P e Mg.* - Nel coma chetoacidosico esiste una grave depleziene di K (6 mEq per kg di cui 3 legati alla perdita di N per l'intenso catabolismo proteico endocellulare). Alla genesi del deficit di K contribuiscono il vomito e soprattutto la chetoacidosi che determina la fuoruscita del K dalla cellula con successiva perdita renale.

Con l'inizio della terapia reidratante e insulinica il deficit potassico viene ulteriormente accentuato e la potassiemia, che prima del trattamento poteva essere normale o più spesso elevata, si abbassa considerevolmente. Le cause sono da una parte la notevole perdita con le urine, malgrado l'ipopotassiemia, e dall'altra la penetrazione di K nelle cellule per l'azione dell'insulina sul metabolismo glicidico.

In pratica quando deve essere iniziata l'introduzione di K? Poiché durante la fase iniziale, malgrado la grave depleziene cellulare, vi è in genere iperpotassiemia, il potassio non potrà essere introdotto in questa fase se non in concentrazioni estremamente basse come quelle del liquido di Ringer (4 mEq/l).

A seconda degli AA, l'introduzione di K potrà essere iniziata:

a) non appena la terapia reidratante avrà permesso una riespansione dello spazio extracellulare, di cui è espressione la ripresa della diuresi; viene considerata indicativa una diuresi di 1 ml/min nell'adulto o di 50 ml/h nel bambino; può essere tuttavia considerata sufficiente la comparsa di una prima abbondante minzione;

b) quando la glicemia si riduce del 50% rispetto ai valori iniziali;

c) quando la potassiemia scende al disotto di 3 mEq/l.

Si può calcolare che somministrando nelle prime 24 h 2-4 mEq/kg si introduce complessivamente una quantità sufficiente per il recupero delle perdite e per il mantenimento.

Molto importante è tener conto sia della concentrazione del K nella soluzione che della velocità con cui questa viene introdotta. Concentrazioni inferiori a 20 mEq/l non riescono a mantenere un livello plasmatico fisiologico quando vi è contemporaneamente un'utilizzazione glicidica e d'altra parte oltre 80 mEq/l possono comparire effetti tossici da iperpotassiemia. Per tali ragioni in genere le soluzioni usate contengono 20-30 mEq/l di K.

Per quanto riguarda la velocità di somministrazione va sempre evitata l'introduzione di più di 20 mEq/h di K, che potrebbe determinare pericolose iperpotassiemie.

Quando, cessati la nausea e il vomito, il paziente può essere rialimentato per bocca, dovranno essere preferiti alimenti ricchi di K (latte, succhi di frutta).

Alcuni AA. preferiscono usare il fosfato di K al posto dell'acetato o cloruro di K, poiché, in tale maniera, viene riparato anche il concomitante deficit di P e si forniscono i tamponi-fosfato necessari per l'escrezione urinaria degli ioni H.

Il P, fuoruscito dalle cellule per la chetoacidosi, viene eliminato infatti in grandi quantità con le urine non appena è ripristinata la diuresi.

Con l'inizio della terapia insulinica aumentano inoltre le richieste di P, per la sintesi dei fosfati organici e del glicogeno. Di conseguenza la fosforemia si abbassa fino a livelli di 1 mg% e l'eliminazione urinaria del P diminuisce considerevolmente.

Anche il Mg dovrebbe essere introdotto nelle soluzioni reidratanti, in quanto esiste nel coma chetoacidosico una depleziene di questo elettrolita, accentuata dalla sua eliminazione urinaria in seguito alla terapia reidratante; inoltre il Mg è necessario per molti sistemi enzimatici cellulari concernenti il metabolismo del glicoso. Per quanto non sia ben stabilita l'importanza del deficit del Mg nel coma chetoacidosico, Butler consiglia l'uso di soluzioni contenenti 5 mEq/l di questo elettrolita.

Digitized by Google

In conclusione appare assolutamente necessaria l'introduzione precoce di K che potrà essere iniziata subito dopo il ripristino della diuresi. La quantità di K da somministrare nelle 24 h è di 2-4 mEq/kg, evitando di introdurne più di 20 mEq/h. Non appena possibile, saranno somministrati alimenti ricchi di K. Infine allo scopo di riparare contemporaneamente il deficit di P, il K dovrebbe essere introdotto sotto forma di fosfato di potassio.

4. *Il problema dell'introduzione di glicoso.* – È tuttora controverso se il glicoso possa essere introdotto all'inizio della terapia del coma chetoacidosico. Poiché esiste una notevole iperglicemia, l'uso di soluzioni glicosate sembra essere controindicato e potenzialmente dannoso, in quanto contribuisce ad elevare l'iperosmolarità plasmatica e di conseguenza ad accentuare la disidratazione endo- ed extracellulare. Tuttavia poichè il paziente in chetoacidosi possiede scarse quantità di glicoso utilizzabile, in quanto le sue riserve di glicogeno sono pressoché assenti, da qualche AA. è consigliata l'introduzione di glicoso, in concentrazioni comunque non superiori al 5% per non aumentare ulteriormente l'osmolarità plasmatica.

Vi è invece accordo nell'introdurre glicoso dopo la prima fase della terapia reidratante quando sono state già somministrate notevoli quantità di insulina, dato che il glicoso disponibile nel sangue e nei liquidi extracellulari non è sufficiente ad impedire la chetosi e a ristabilire i depositi di glicogeno; nelle prime 24 h si possono somministrare 1-2 g per ogni U. di insulina oppure 4-8 per kg di peso.

In definitiva l'orientamento generale è di introdurre, fino a che la glicemia è elevata, soluzioni senza glicoso o contenenti glicoso o fruttoso a basse concentrazioni (2,5%). Successivamente la concentrazione di glicoso potrà essere del 2,5 o 5% o, se si teme una reazione ipoglicemica, anche del 10%.

5. *Altre misure terapeutiche.* – Non appena possibile dovrebbe essere effettuato un lavaggio gastrico che riduce il rischio dell'aspirazione di materiale rigurgitato e facilita la successiva ripresa dell'alimentazione per bocca.

Il trattamento antibiotico va iniziato se esiste il sospetto di una complicazione infettiva, la cui presenza peggiora notevolmente la prognosi.

La trasfusione di sangue deve essere effettuata se l'emoglobina risulta inferiore a 9-10 g%, quella di plasma se la protidemia è inferiore a 5 g%. Data l'emoconcentrazione, sia il sangue che il plasma saranno introdotti solo dopo la riespansione dello spazio extracellulare.

Va infine ricordato che nelle prime ore di trattamento, data la deplezione di K, la terapia digitalica non può essere praticata.

Prognosi

La *prognosi* del coma chetoacidosico, malgrado la gravità delle manifestazioni, è buona, sempre che il trattamento venga iniziato precocemente e che il paziente non presenti complicazioni vascolari, renali o infettive. Qualche caso, tuttavia, malgrado un trattamento apparentemente adeguato, va incontro all'*exitus* per ragioni sconosciute.

Molto importante è la prevenzione dello scompenso chetoacidosico dato che le complicazioni vascolari insorgono con maggiore frequenza nei pazienti con pregressi comi diabetici (Joslin).

Bibliografia

Arky R., *Diagnosis of Diabetic Keto-acidosis*, in Hamwi G. J., Danowski T. S., *Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment*, 1967, Amer. Diabetes Ass., New York.
Butler A. M., *Pediatrics*, 1948, **2**, 701.
Butler A. M., *Acta Paediat.*, 1949, **38**, 59.
Joslin E. P., *Diabetic Manual*, 1959, Lea & Febiger, Philadelphia.
Kessler E., Caccamo L. P. *et al.*, *Diabetic Acidosis*, 1967, Davis, Philadelphia.
Lestradet H., Besse J. *et al.*, *Le diabète de l'enfant et de l'adolescent*, 1968, Maloine, Paris.
Lloyd J. R., Wolff O. H., *Diabetes Mellitus*, in Hubble D., *Pediatric Endocrinology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Nabarro J. D. N., Spencer A. G. *et al.*, *Lancet*, 1952, I, 983.
Nelson W. E., *Diabetes Mellitus*, in Nelson W. E., Vaughan V. C., McKay R. J., *Textbook of Pediatrics*, 1969, Saunders, Philadelphia, London.
Paulsen E. P., Colle E., *Diabetes Mellitus*, in Gardner L. I., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood*, 1969, Saunders, Philadelphia, London.
Richie R. H., Talbot N. B., *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1962, **9**, 263.
Root H. F., White P., *Diabetes Mellitus*, 1956, Landsberger, Clinton Mass.
Spater H., Hunt *et al.*, *Metabolism*, 1959, **8**, 28.
Talbot N. B., Burnett C. H. *et al.*, *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 1947, **60**, 102.
Traisman H. S., Newcomb A. L., *Management of Juvenile Diabetes Mellitus*, 1965, Mosby, St. Louis.
White P., *Juvenile Diabetes*, in *Brennemann's Practice of Pediatrics*, I, 1969, Harper & Row, New York, London.

BRUNETTO BOSCHERINI

DIABETE RENALE

F. *diabète rénal.* - I. *renal diabetes.* - T. *renaler Diabetes.* - S. *diabetes renal.*

Definizione

Il diabete renale è una nefropatia congenita, che di regola si manifesta nel corso della giovinezza, caratterizzata dalla comparsa di una glicosuria normoglicemica, nell'assenza di ogni significativa alterazione del metabolismo glicidico; il suo decorso è cronico ma benigno, senza alcuna tendenza evolutiva.

Monasterio *et al.* hanno documentato che esso è dovuto ad una displasia dei tubuli con riduzione più o meno spiccata della loro capacità a riassorbire il glicoso e, pertanto, l'hanno denominato *tubulodisplasia glicosurica.*

Etiologia

Si tratta di una malattia ereditaria, il cui gene morboso è trasmesso come un fattore dominante (Hjärne). La sua frequenza sarebbe molto modesta; Lyall l'ha riscontrata in 234 su 40.000 giovani presentatisi alla visita di leva per l'esercito americano; peraltro, è verosimile che la cifra suddetta sottostimi la realtà, poiché, essendo la malattia benigna e la glicosuria non raramente molto esigua, il riscontro ne è spesso casuale e, pertanto, una parte dei casi sfugge certamente all'osservazione clinica. Per quanto riguarda la sua frequenza relativa ad altre meliturie, possiamo ricordare che su 40.000 meliturici studiati alla Joslin Clinic, Marble ne ha riscontrato solo 84 affetti da d. r.

Patogenesi

La glicosuria del d. r. è dovuta alla diminuita attitudine del tubulo prossimale a riassorbire il glicoso. L'entità del difetto funzionale nei singoli nefroni ed il numero dei nefroni lesi condizionano il comportamento della glicosuria: questa sarà tanto più spiccata quanto maggiore è il danno funzionale dei singoli nefroni e più elevato è il numero dei nefroni colpiti; se il danno tubulare è molto modesto la glicosuria sarà presente solo dopo i pasti, mentre, se esso è grave ma solo pochi nefroni ne sono colpiti, si avrà una glicosuria lieve anche a digiuno. L'entità della glicemia influenza scarsamente il comportamento della glicosuria, specie se il numero dei nefroni lesi è scarso. In conclusione, in rapporto ai fattori sopra

Digitized by Google

menzionati, si può osservare tutta una gamma di forme che va da quelle caratterizzate da una glicosuria esigua, di poco superiore a quella considerata normale (2-20 mg°/₀₀), ad altre con glicosuria di notevole entità (fino anche a 50-100 g°/₀₀).

Le ipotesi prospettate in passato, che la glicosuria del d. r. fosse dovuta ad una anomalia della regolazione nervosa od ormonica del rene o del sistema enzimatico che presiede al riassorbimento tubulare del glicoso, non hanno avuto alcuna conferma; è stato invece documentato che tale glicosuria dipende da un'anomalia funzionale del nefrone prossimale, in rapporto alla presenza di peculiari lesioni anatomiche che interessano le varie strutture citoplasmatiche e, in misura cospicua, l'apparato mitocondriale, mentre il tubulo distale conserva la sua integrità anatomica e funzionale (Monasterio *et al.*). Infatti, si è potuto dimostrare un parallelismo tra l'insufficienza della capacità del tubulo prossimale di riassorbire il glicoso ed i fosfati e l'insufficienza della capacità di eliminare il paraminoippurato sodico, essendo del tutto normale l'attitudine del rene a concentrare.

Non è possibile precisare se le lesioni anatomiche del d. r. siano autoctone, cioè diretta espressione del gene morboso al quale è legata la malattia, oppure secondarie ad una *noxa* endogena nefrotropa che, al momento attuale, resta del tutto misteriosa, mancando anche altri eventuali indizi della sua esistenza.

Per quanto riguarda le caratteristiche del danno funzionale tubulare del d. r., Monasterio *et al.* hanno controllato tutti i valori del TmG riportati nei 40 casi studiati completamente e consegnati nella letteratura, rilevando come essi presentino una distribuzione non uniforme, da valori ancora compresi nei limiti della norma (7 casi) ad altri ridotti (33 casi), talora in misura cospicua (fino anche a 7 volte meno della media normale, che è di 350 ± 50 mg/min).

Ciò rende difficilmente accettabile l'ipotesi di Reubi che il d. r. possa manifestarsi con due modalità distinte a seconda che il TmG sia ridotto (tipo A) o normale (tipo B). Del resto, era già stato rilevato da Monasterio *et al.* che il d. r. può manifestarsi con modalità diverse anche in soggetti appartenenti alla stessa famiglia, essendo la glicosuria costante e cospicua in certi periodi di osservazione, con diminuzione spiccata del TmG, ed in altre occasioni molto modesta, fino ad esserne saltuario il rilievo, più spesso solo dopo i pasti, nell'assenza di ogni significativa alterazione dei vari indici funzionali renali.

Nel d. r. non sono state riscontrate alterazioni costanti e caratteristiche del ricambio energetico e dei vari ricambi materiali, che appaiono di regola normali; peraltro, quando la glicosuria è più cospicua, può verificarsi un depauperamento delle riserve di glicogeno epatico, con abbassamento del quoziente respiratorio, chetonuria ed eventuali crisi ipoglicemiche.

È ovvio che non si può escludere l'esistenza di altre glicosurie renali idiopatiche dovute ad un meccanismo diverso da quello della tubulodisplasia glicosurica; ma si tratta di affezioni di altra natura.

Anatomia patologica

I reperti istologici sono stati descritti esclusivamente su materiale prelevato mediante biopsia renale da Monasterio (1939) e, successivamente, da Biasotti (1944), da Monasterio *et al.* (1953 e 1964), Leonardi *et al.* (1960), Reubi (1961). Dei 5 casi esaminati da Monasterio *et al.*, 3 avevano avuto una biopsia chirurgica a cielo scoperto, il che ha consentito il prelievo di materiale sufficiente per un esame dettagliato e completo, ai cui reperti si fa riferimento in questa sede.

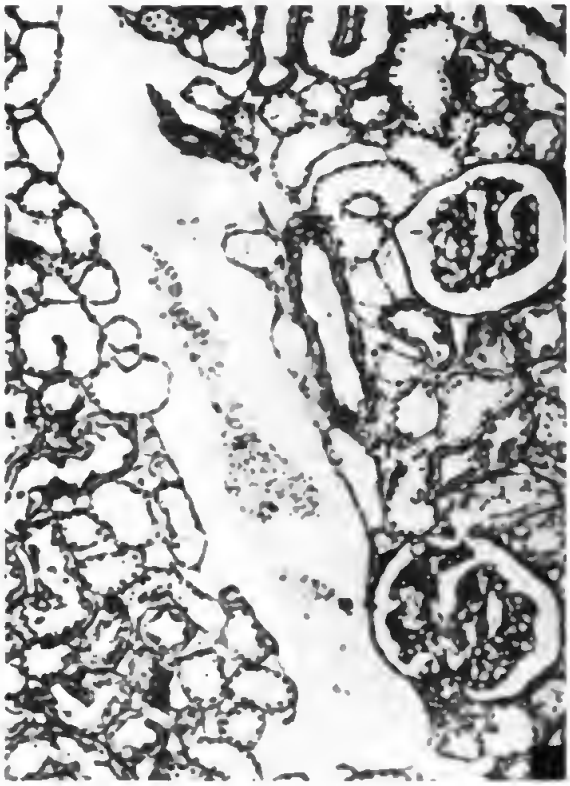


Fig. 1. Caso di d. r.: tubuli contorti ectasici, erniati nel lume di un vaso venoso dilatato. (*Osservazione G. Monasterio et al.*).

La struttura del rene è complessivamente ben conservata ed i glomeruli appaiono integri; le lesioni sono distribuite in modo irregolare e parcellare, con intensità varia, e sono localizzate soprattutto nella parte esterna della corticale, interessando elettivamente i tubuli prossimali, che appaiono ectasici e con epitelio appiattito, e talora protrudono nel lume delle vene contigue, pure esse ectasiche (fig. 1).

La colorazione per la fosfatasi alcalina risulta di regola normale nei tubuli apparentemente indenni, mentre è più o meno fortemente ridotta nei tubuli con epitelio appiattito.

Di particolare significato sono i reperti ottenuti mediante microdissezione dei singoli nefroni e successiva colorazione con ematossilina ferrica di Heidenheim, che evidenzia soprattutto le strutture mitocondriali: con tale metodica è stato rilevato che nel tubulo prossimale vi sono delle zone, più o meno estese e numerose, che si colorano in maniera anomala e molto più scarsamente che di norma, in corrispondenza delle quali le cellule sono distribuite in maniera non uniforme e si presentano di grandezza diversa, conferendo una assai spiccata irregolarità al lume tubulare. Tali zone sono intercalate nel decorso del tubulo prossimale che, per il resto, si presenta normale in tutti i caratteri; nella stessa sezione trasversale di un tubulo si possono trovare commiste cellule normali ed altre alterate.

All'esame ultrastrutturale le lesioni più cospicue riguardano l'orlo a spazzola ed il condrioma. L'orlo a spazzola è assente in tratti più o meno estesi della superficie dell'epitelio tubulare oppure risulta disintegrato come per una lisi della membrana plasmatica, attraverso la quale il citoplasma sembre riversarsi nel lume tubulare. Più spesso, in assenza dell'orlo a spazzola, la membrana citoplasmatica è integra, tuttavia distesa e senza microvilli; nel contempo i mitocondri della regione si rigonfiano oppure si possono formare prolungamenti ectoplasmatici che, a guisa di pseudopodi, aggettano nel lume tubulare.

Nella maggior parte delle cellule del tubulo contorto pros-

Digitized by Google

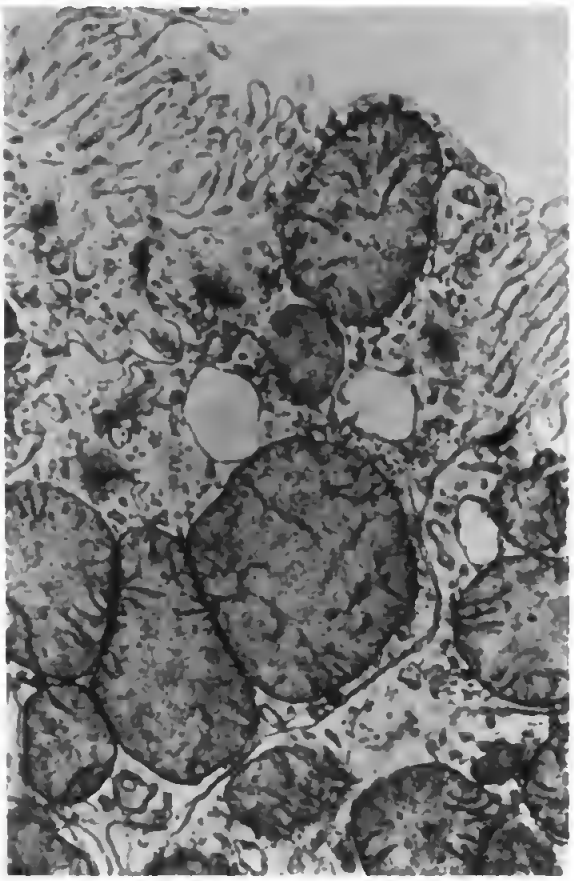


Fig. 2. Tubulodisplasia glicosurica al microscopio elettronico: aggregazione di mitocondri rigonfi nella regione apicale di una cellula epiteliale, con conseguente distensione della membrana plasmatica e scomparsa dell'orletto a spazzola. (*Osservazione G. Monasterio et al.*).

simale i mitocondri appaiono alterati: assumono un aspetto rotondeggiante ed aumentano di volume in misura notevole, mentre si riducono la densità della matrice, le creste e le granulazioni dense. I mitocondri alterati tendono a spostarsi verso la regione apicale per essere poi eliminati nel lume tubulare attraverso le lesioni di continuità della membrana citoplasmatica e dell'orletto a spazzola (fig. 2). Sono pure rilevabili altre alterazioni, quali l'ispessimento della membrana basale e la comparsa di numerosi «corpi densi» e di aggregati di membrane lisce entro il citoplasma cellulare.

Fisiopatologia

La glicosuria è determinata dalle tipiche lesioni tubulari sopra descritte ed è di regola tanto più cospicua quanto più queste ultime sono intense e diffuse. Nella maggior parte dei casi i tubuli lesi sono una porzione molto esigua di quelli normali, onde la capacità tubulare media a riassorbire il glicoso non è compromessa sensibilmente; ciò spiega anche la scarsa influenza dei pasti sull'entità della glicosuria: infatti, l'eccesso di glicoso filtrato in conseguenza della normale iperglicemia alimentare (di regola modesta, se la glicoregolazione non è compromessa), viene per la maggior parte riassorbito dalla massa preponderante dei tubuli normali. Se la quota dei tubuli lesi è notevole, la glicosuria è molto intensa e il TmG appare ridotto in misura più o meno cospicua. Quando le lesioni tubulari siano molto gravi, la glicosuria è presente anche con valori glicemici molto bassi.

Sintomatologia

La malattia compare di regola nella giovinezza, sovente in due o più individui della stessa famiglia, e per lo più è scoperta solo per caso, in seguito all'esame delle urine praticato per motivi diversi; il suo riconoscimento è quindi generalmente tardivo rispetto alla sua effettiva comparsa. È eccezionale, infatti, che i pazienti presentino polidipsia e poliuria, essendo la glicosuria di regola lieve. La glicemia a digiuno è normale e, se la glicosuria è intensa, subnormale. La glicosuria nella maggior parte dei casi oscilla tra tracce e 15 g per 1000 ml, ma raggiunge talora valori elevati, potendo essere eliminati con le urine delle 24 h fino a 150 g di glicoso; in tali casi può comparire una chetonuria, se l'apporto glicidico alimentare non è sufficiente. L'entità della glicosuria è assai varia nello stesso caso, e nelle forme lievi è incostante il reperto di glicoso nelle urine, che può comparire solo dopo i pasti e con i caratteri di una modesta glicosuria alimentare.

Le prove di carico glicidico danno un risultato perfettamente normale o addirittura rivelano un'aumentata tolleranza al glicoso alimentare, risultando in genere scarsamente influenzata la glicosuria.

La *soglia di apparizione del glicoso* (*Sa*) è inferiore alla norma, in misura peraltro variabile da caso a caso e talora così bassa da non potere essere determinata neppure nel corso del coma ipoglicemico. La *soglia massima di saturazione* (*Smx*) è normale, mentre quella *minima* (*Smn*) è ridotta; la *soglia media* (*TmG*), invece, di solito è normale e solo in singoli casi è diminuita in misura anche considerevole.

Il filtrato glomerulare è normale, ma talora è aumentato lievemente; la portata renale plasmatica, il TmPAI e il TmP sono di solito normali, ma presentano valori inferiori alla norma quando il TmG sia diminuito notevolmente. Sono normali le prove di diluizione e di concentrazione.

Diagnosi

È facile quando sia rilevabile a digiuno una glicosuria normoglicemica e possano essere escluse condizioni morbose renali o extrarenali cui questa possa essere attribuita. Nelle forme molto lievi, peraltro, la glicosuria a digiuno può essere assente, onde occorre ripeterne più volte la ricerca e ricorrere, eventualmente, alla prova da carico di glicoso. Tale prova sarà dirimente anche nei casi in cui la malattia si manifesta con una glicosuria ciclica: infatti, la curva glicemica risulterà normale se si tratta di d. r., e sarà invece caratterizzata da una iperglicemia più intensa e protratta che di norma se si tratta di *diabetes laevis*. È da tenere presente, peraltro, che nelle forme molto lievi di diabete mellito, la curva glicemica può assumere un aspetto non decisamente patologico (o *border line*): presenta cioè una cuspide più elevata che di norma, ma rientra nei limiti della norma alla 2ª h, oppure non supera il livello massimo normale, ma si mantiene a valori patologici alla 2ª h. In tali casi occorre essere prudenti nel formulare la diagnosi e controllare soprattutto la soglia di apparizione del glicoso nelle urine nella fase di ascesa della curva glicemica, poichè è proprio l'abbassamento di detta soglia che è alterato caratteristicamente nel d. r.

Tale malattia, in casi eccezionali (come in un'osservazione di Monasterio), può associarsi al diabete mellito, pur essendo i fattori etiopatogenetici delle due condizioni morbose del tutto distinti.

Digitized by Google

La diagnosi differenziale va posta fondamentalmente con le glicosurie secondarie ad altre nefropatie organiche, soprattutto le tubulonefrosi ed il diabete fosfoaminoglicosurico (sindrome di De Toni-Debré-Fanconi); nel primo caso soccorrerà il rilievo che la glicosuria si è manifestata insieme agli altri sintomi della tubulonefrosi e nel secondo il rilievo che la glicosuria si accompagna a fosfaturia ed aminoaciduria (specialmente a cistinuria).

La glicosuria sintomatica delle varie nefropatie mediche (anche glomerulari, interstiziali e vascolari), che spesso viene confusa con il d. r. idiopatico, è riferibile alla presenza di tubuli scarsamente efficienti: essa di regola è assai modesta, per la presenza contemporanea della diminuzione del filtrato glomerulare, che riduce, proporzionalmente, la quantità di glicoso filtrato.

Negli ipertiroidismi e nella gravidanza si può osservare talora una glicosuria normoglicemica in seguito all'aumento, talora rilevante, del filtrato glomerulare, essendo normale il riassorbimento tubulare del glicoso. La glicosuria gravidica riconosce la stessa genesi, ma in essa è stata osservata talora una compromissione della funzione tubulare di riassorbimento (Donato e Turchetti).

Prognosi

Poiché la malattia non mostra alcuna tendenza evolutiva e non provoca alcuna alterazione dannosa per l'organismo, la sua prognosi è favorevole *quoad valetudinem*, mentre è sfavorevole *quoad sanationem* non essendo le lesioni renali suscettibili di guarigione.

Terapia

Nei casi in cui la glicosuria sia più cospicua è opportuno consigliare al paziente di seguire una dieta piuttosto ricca di glicidi, al fine di evitare un eccessivo depauperamento delle riserve di glicogeno epatico e la chetonuria che potrebbe derivarne. Se il paziente, come capita molto spesso in questa malattia, presenta disturbi di carattere psiconevrotico, occorrerà praticare la terapia sintomatica del caso.

Bibliografia

Donato L., Turchetti G., *Acta Med. Scand.*, 1955, **152** 223.
Hjärne V., *Acta Med. Scand.*, 1927, **67**, 422.
Leonardi P., Ruol A., Munari P., *Amer J. Med. Sci.*, 1960, **239**, 721.
Lyall A., *Quart. J. Med.*, 1946, **15**, 243.
Marble A., *Non Diabetic Melituria*, in Joslin E. P. *et al.*, *The Treatment of Diabetes Mellitus*, 1952, Lea & Febiger, Philadelphia.
Monasterio G., *Rass. Fisiopat. Clin. Ter.*, 1940, **12**, 48.
Monasterio G., *Le nefropatie mediche*, 1970, USES, Firenze, 454.
Monasterio G., Gigli G. *et al.*, *Arch. Fisiopat. Clin. Ricambio*, 1952, **16**, 163.
Monasterio G., Gigli G., Pardelli G., *Arch. Ital. Anat. Istol. Pat.*, 1953, **27**, 249.
Monasterio G., Oliver J. *et al.*, *Amer. J. Med.*, 1964, **37**, 44.
Reubi F. C., *Néphrologie clinique*, 1961, Masson, Paris.

GABRIELE MONASTERIO E GIUSEPPE CORSINI

DIABETIDI

F. *diabétides*. - I. *diabetids*. - T. *Diabetides*. - S. *diabétides*.

Le manifestazioni cutanee del diabete mellito (v.), definite diabetidi, costituiscono un gruppo proteiforme di dermopatie, non strettamente specifiche della malattia metabolica fondamentale: tuttavia alcune di esse, sia per la loro morfologia che per le caratteristiche di decorso, impongono la ricerca di un diabete mellito paucisintomatico o di uno stato prediabetico. La classificazione seguente è largamente condivisa dalla maggioranza degli AA.

a) sintomi cutaneo-mucosi aspecifici: prurito localizzato o generalizzato, alopecia, manifestazioni bollose, gengiviti, glossiti, etc.;

b) manifestazioni infettive: stafilococcie cutanee, eritrasma, micosi superficiali e profonde;

c) manifestazioni vascolari cutanee: dermopatia diabetica, *necrobiosis lipoidica diabeticorum*, granuloma anulare, arteriosclerosi periferica, rubeosi facciale;

d) manifestazioni neurodistrofiche: ulcere neurotrofiche delle estremità;

e) manifestazioni cutanee dismetaboliche: xantomatosi, carotinodermia.

Descriveremo brevemente le manifestazioni dermatologiche più tipiche e meno conosciute del diabete mellito.

Dermopatia diabetica

Tale quadro cutaneo, clinicamente ben definito, è caratterizzato da manifestazioni papulose piane, rotonde o ovalari, isolate o raggruppate, di colore rosso-scuro, disposte elettivamente sulla superficie anteriore delle gambe, con disposizione a banda verticale in corrispondenza delle creste tibiali. Le lesioni insorgono in pochi giorni; in breve tempo assumono la disposizione a banda verticale suddescritta, con bordi ben definiti, talora sormontate da piccole squame aderenti. L'evoluzione ulteriore si compie in ca. 12-18 mesi verso chiazze atrofico-maculose con pigmentazione brunastra irregolare. Le lesioni, usualmente bilaterali, non hanno alcuna tendenza alla ulcerazione, sono asintomatiche, scompaiono spontaneamente nel giro di 1-2 anni, sostituite da nuovi elementi, cosicché

Fig. 1. Dermopatia diabetica.

26 · IV.

Digitized by Google

il quadro d'assieme rimane sostanzialmente immodificato. Tale dermopatia compare in genere in soggetti diabetici oltre il 30° anno di vita e predilige il sesso maschile: la sua osservazione deve indurre alla ricerca delle alterazioni biochimiche del diabete mellito, in quanto la dermatosi può addirittura precedere l'esordio clinico della malattia metabolica fondamentale. La diagnosi differenziale dalle altre dermatiti pigmentarie delle gambe (ad es. angiodermiti periferiche, porpore pigmentarie croniche, capillariti purpuriche e pigmentarie, emosiderosi cutanee) è basata essenzialmente sull'assenza di fatti purpurici. Il quadro istologico della dermatite diabetica, non caratteristico, evidenzia ispessimento delle pareti vasali e deposizione di pigmento melanico nello strato basale dell'epidermide.

Necrobiosi lipoidica (v.)

Questa dermopatia, molto rara, compare nello 0,3% dei diabetici, colpisce in genere le donne, nella 3ª-4ª decade di vita. È caratterizzata inizialmente da papule e noduli rossi raggruppati, che evolvono lentamente verso la formazione di placche scleroatrofiche, nettamente delimitate, di dimensioni varie, circondate da un orletto violaceo e percorse da numerose teleangettasie. Sono colpite preferenzialmente le zone pretibiali, ma possono essere interessati anche gli avambracci, il dorso delle mani, l'addome, il volto e il cuoio capelluto; alle gambe, in genere, le manifestazioni sono bilaterali. Nel 20% dei casi (Jelinek) le alterazioni cutanee regrediscono spontaneamente e totalmente; nel restante 80% residuano chiazze atroficocicatriziali. Nel 65% dei soggetti affetti da necrobiosi lipoidica è dimostrabile l'esistenza del diabete mellito (Jelinek). L'unico trattamento efficace consiste nella infiltrazione locale di corticosteroidi (triamcinolone).

Granuloma anulare (v.)

Dermatosi cronica, non pruriginosa, caratterizzata da elementi papulo-nodulari lisci, stabili, di colore roseo, insorge più frequentemente al dorso delle mani con disposizione ovalare o rotondeggiante, con una zona centrale apparentemente normale. In genere unico, è stata tuttavia descritta una rara variante di granuloma anulare disseminato; in ambedue i casi, non vi è alcuna tendenza alla ulcerazione. Benchè clinicamente diversi, molti dati istopatologici accomunano il granuloma anulare alla necrobiosi lipoidica: ambedue presentano aree circoscritte di degenerazione del connettivo dermico, infiltrazione linfoistiocitaria, accumulo di materiale Pas-reattivo, diastasi-resistente, con aspetto simile a quello riscontrabile istochimicamente nell'angiopatia diabetica. Il trattamento è analogo a quello della necrobiosi lipoidica.

Infezioni cutanee

La cute e le semimucose dei diabetici sono facilmente aggredite da varie specie di batteri, lieviti e miceti. Le cause di questi fenomeni, una volta ritenuti espressione di abnormi livelli glicidici nella pelle, sono invece da riferire a meccanismi diversi e concorrenti: ad un'alterata e diminuita difesa immunitaria locale, a processi di disidratazione dei tessuti e ad alterazioni della nutrizione cellulare. Tra le infezioni cutanee, le più comuni sono piodermiti da stafilococco aureo (follicoliti, foruncoli, favo, intertrigine, etc.) e infezioni da lieviti del genere *Candida*. Quest'ultima (*Candida albicans*, soprattutto) colpisce con particolare predilezione le regioni anogenitali, ascellari, sottomammarie, interdigitali e gli angoli della bocca determinando vulvovaginiti, balanopostiti, follicoliti, intertrigine, cheiliti angolari, perionissi, etc. Nell'uomo una balanopostite recidivante e resistente alle comuni terapie può costituire il primo sintomo di un diabete misconosciuto. Anche l'azione favorente sullo sviluppo di candidosi cutaneomucose, esercitata dagli antibiotici a largo spettro, è più evidente nei diabetici. Controversa è invece la maggiore o minore incidenza delle micosi, superficiali e profonde, nei diabetici rispetto ai normoglicemici. La terapia delle manifestazioni infettive è basata sull'uso di antibiotici e antimicotici per via locale o generale; ottimi risultati per uso locale possono dare i coloranti in tintura (eosina, violetto di genziana, etc.). Contro la *C. albicans* è particolarmente attiva la nistatina, per uso locale.

Manifestazioni bollose

È stata descritta recentemente nel diabete l'insorgenza di elementi bollosi tesi, a contenuto citrino, insorgenti rapidamente e spontaneamente sulle dita delle mani e dei piedi, asintomatici e autorisolutivi nel giro di 2-3 settimane. In genere si tratta di diabetici di antica data, spesso con neuropatia evidente.

Manifestazioni arteriopatiche

L'insufficienza arteriosa periferica arteriosclerotica provoca atrofia cutanea delle gambe, disturbi vasomotori, caduta dei peli, e distrofie ungueali. L'evoluzione si compie lentamente verso ulcerazioni trofiche plantari e verso la gangrena delle dita dei piedi.

Rubeosi diabetica

Una particolare colorazione rossa del volto (rubeosi) e talora delle mani e dei piedi è stata descritta nei diabetici: tale alterazione sarebbe legata alla microangiopatia diabetica universale.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Jelinek J. E., *Year Book of Dermatology*, I, 1970, Year Book, Chicago.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D., Ebling F., *Textbook of Dermatology*, 1970, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Tompkins R., *Cutis*, 1972, vol. 9, 3, 331.

RAFFAELE ARGENTIERI

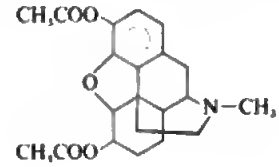
DIACETILMORFINA

Sin.: eroina, diamorfina. - F. *diacetylmorphine*. - I. *heroin, diacetylmorphine*. - T. *Diazetylmorphin*. - S. *diacetilmorfina*.

La diacetilmorfina, $C_{17}H_{17}(OOCCH_3)_2NO$, è un derivato sintetico della morfina (v.), ottenuto per acetilazione (v.) di entrambi gli ossidrili, fenolico ed alcolico di questa. Appartiene al gruppo degli alcaloidi dell'oppio (v.), che hanno azione depressiva sul S.N.C. Usualmente è anche più nota sotto il nome di *eroina*.

Si presenta come polvere bianca, cristallina, inodore, di sapore leggermente amaro, p. m. 369,40; p. f. + 171 ÷ 172 °C; solubile in acqua (0,058 g in 100 ml), in alcol (4 g in 100 ml), e in etere.

Le si attribuisce la seguente formula di struttura:



Digitized by Google

Nella sua azione farmacologica generale la d. ha effetti molto simili, qualitativamente, a quelli della morfina, ma notevolmente più intensi. Le proprietà narcotiche e depressive sul respiro della morfina vengono infatti esaltate in questo alcaloide da 4 a 10 volte secondo gli AA. Agendo molto più fortemente della morfina sul cervello e sul bulbo è anche notevolmente più tossica di essa (per quanto questo sia controbilanciato dal fatto che le dosi terapeutiche della d. sono ca. 1/4 di quelle della morfina). Forti dosi provocano eccitamento e convulsioni, come è stato dimostrato sperimentalmente negli animali da laboratorio, e come si è visto nell'uomo in casi di avvelenamento.

La d. deve la sua introduzione in terapia soprattutto al fatto che le è stata attribuita una spiccata *azione sedativa sul centro respiratorio* e quindi un'indicazione specifica per deprimere il riflesso della *tosse*. L'azione sul respiro è dello stesso tipo di quella della morfina e i vantaggi asseriti dai suoi propugnatori non poterono essere confermati da ricerche susseguenti, in quanto la tendenza che essa possiede ad abolire, anche a piccole dosi, il riflesso della tosse, piuttosto che a indebolirlo, controindica l'impiego di questo alcaloide nei disturbi respiratori.

Per somministrazione sottocutanea i suoi effetti si manifestano più rapidamente che per gli altri alcaloidi dell'oppio; il massimo della analgesia appare entro ca. 30 min e persiste per dosi terapeutiche anche durante 3-4 h. Recenti studi avrebbero dimostrato che, mentre la d. innalza la soglia del dolore profondo, poco o nessun effetto possiede nei confronti del dolore superficiale e di quello che comporti una componente simpatica.

L'eroina nell'organismo viene rapidamente trasformata in un metabolita attivo, la 6-monoacetilmorfina, che riesce a passare più prontamente la barriera ematoencefalica e a penetrare nel cervello. Poi la 6-monoacetilmorfina segue il destino metabolico della morfina. Pertanto il complesso dei dati finora ottenuti suggerisce che la morfina sia responsabile delle azioni farmacologiche dell'eroina la quale viene escreta nell'urina in maggior parte come morfina libera e coniugata.

Il più grave inconveniente che presenta la d. nei confronti della morfina e degli altri alcaloidi dell'oppio è la maggior facilità a dare dipendenza, probabilmente a causa della spiccata euforia che essa induce, invece della depressione provocata dalla morfina, e a motivo dell'assenza di azioni secondarie, come vomito e costipazione.

Mentre i morfinomani, in genere, assumono la loro quantità giornaliera di droga allo scopo di mantenersi nelle condizioni per loro divenute normali e impedire la comparsa dei sintomi di astinenza, gli abituati alla eroina continuano nell'uso di questo farmaco piuttosto per l'azione euforica che esso offre. Inoltre l'eroinomane è molto difficile da curare; generalmente dopo apparente guarigione ricade e si trasforma, in molti casi, in un soggetto pericoloso, asociale e anche criminale.

Il complesso delle ricerche farmacologiche compiute estesamente anche di recente su questo alcaloide ha portato alla conclusione che esso non presenta alcun vantaggio sotto l'aspetto terapeutico rispetto ad altri farmaci attualmente a disposizione del medico, mentre è assai più pericoloso per la maggiore rapidità con cui induce la dipendenza (la quale in questo caso è particolarmente difficile da curare).

A seguito della decisione presa in U.S.A. di proibirne la fabbricazione e l'importazione, e della raccomandazione dell'O.M.S. di mettere al bando completamente la sua produzione e il suo impiego medico, l'eroina è stata esclusa dalla maggior parte delle moderne farmacopee e il suo uso abolito nella maggior parte dei paesi.

V. anche: EROINOMANIA; FARMACODIPENDENZA.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969/70, 2 ed., Vallardi, Milano.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.

MARCELLO BORASI

DIAFANIZZAZIONE

F. *diaphanisation*. - I. *diaphanizatian*. - T. *Diophanisatian*. - S. *diafanización*.

Col termine di diafanizzazione si indicano tutti quei processi mediante i quali si rendono trasparenti pezzi anatomici o parti di essi.

Le tecniche di d. sono tutte basate, in pratica, sulla depigmentazione e sulla disidratazione del tessuto.

In anatomia microscopica la d. viene effettuata due volte: una prima, sul pezzo *in toto* durante il processo dell'inclusione, e precisamente inserendola tra la serie degli alcoli (disidratazione) e l'inclusione; una seconda, sulla fetta microtomica alla fine del processo di colorazione. In questo caso la d. si rende necessaria per avere a disposizione un materiale che possa facilmente essere attraversato dai raggi luminosi anche dopo l'avvenuta colorazione del preparato.

Le sostanze chiarificanti maggiormente usate per la d. nel campo dell'anatomia microscopica sono: xilolo, benzolo, cloroformio, solfuro di carbonio, salicilato di metile.

Riguardo a queste sostanze esistono preferenze da parte dei singoli istologi; ma, generalmente, il liquido più usato è lo xilolo.

In anatomia macroscopica una delle applicazioni di maggior rilievo della d. consiste nell'aver la possibilità di dimostrare parti scheletriche od altri organi resi più opachi con tecniche particolari (iniezione vasale, bronchiale, colorazione di ossa, di nervi, etc.), attraverso i tessuti circostanti, avendo così una visione d'insieme, senza dover ricorrere alla dissezione.

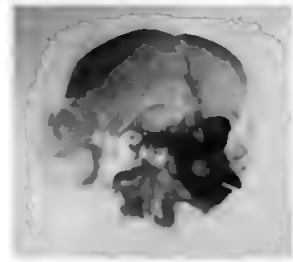


Fig. 1. *In alto*: testa di feto diafanizzata. *A destra*: arto superiore di un neonato diafanizzato. Sono evidenti i nuclei di ossificazione delle varie ossa. (*Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma*).

Digitized by Google

Numerose sono le tecniche, le quali differiscono, per lo più, solamente per le sostanze impiegate. Il procedimento può essere così schematizzato:

1) fissazione e indurimento; 2) eventuale colorazione e susseguente decolorazione; 3) disidratazione; 4) d.; 5) montaggio del pezzo.

Il metodo classico e più usato di d. macroscopica è quello dello Spalteholtz. Il metodo di questo A. consisteva nel disidratare il pezzo portandolo gradualmente fino all'alcol assoluto per poi decolorare in perossido di idrogeno e rischiarare in benzolo o salicilato di metile. I maggiori inconvenienti di questo metodo erano dovuti alla formazione di bolle da parte del perossido di idrogeno. Il Sabin apportò a questa tecnica una modificazione, sostituendo al perossido di idrogeno il liquido di Carnoy, fissando e decolorando il pezzo nello stesso tempo. Il liquido di Carnoy, non solo decolora meglio i tessuti, ma evita anche, in parte, la coartazione del pezzo dovuta a susseguente passaggio in salicilato di metile.

Altro gruppo di tecniche largamente usate sono quelle di Schultze e di Mall e le loro modificazioni. In questi procedimenti viene usato come decolorante l'idrato di potassio e come diafanizzante la glicerina. L'idrato di potassio ha però la tendenza a macerare i tessuti e la glicerina non sembra migliore delle altre sostanze diafanizzanti. Un accorgimento per rinforzare la decolorazione e la d. è di usare i raggi U. V. durante questi processi.

Una delle tecniche più in uso per la d. macroscopica, indicata specialmente per la dimostrazione delle ossa in embrioni (Cumley, Crow, Griffen) è la seguente:

1) fissazione in alcol a 95° (più giorni); 2) lavaggio in acqua (alcune ore); 3) idrato di potassio all'1% fino ad imbianchimento dei tessuti; 4) colorazione in una soluzione di alizarina rossa S (solfonato sodico di alizarina) all'1: 10.000 di acqua distillata con aggiunta di alcune gocce di idrato di potassio fino a basicità della soluzione (3-12 h); 5) idrato di potassio all'1% più il 10% di glicerina. Aggiungere glicerina ed alcol fino a sostituire completamente l'idrato di potassio. Durante i tempi, 3) o 5), se si hanno segni di macerazione, aggiungere alcol a 80°-90° per indurire il pezzo, prima di riprendere il processo di d. Il pezzo deve essere completamente decolorato eccetto le ossa che si presentano rosse; 6) aggiungere gradualmente alcol a 95° fino a rimpiazzare la glicerina; 7) sostituire gradualmente l'alcol a 95° con alcol assoluto. Cambiare parecchie volte il liquido per assicurare una completa disidratazione; 8) rimpiazzare gradualmente l'alcol con toluolo. Cambiare il toluolo molte volte; 9) mettere il pezzo in toluolo saturato con naftalene; 10) rimpiazzare la soluzione con olio di anice saturato con naftalene e montare il pezzo.

Come sostanze diafanizzanti si può usare anche tutto il gruppo delle sostanze che sono impiegate nel campo della d. microscopica.

Bibliografia

Cumley R. W., Crow J. F., Griffen A. B., *Stain Techn.*, 1939, 14, 7.
Gamble J. T., *Stain Techn.*, 1945, 20, 127.
Kampmejer O. F., Havilland T. N., *Anat. Rec.*, 1948, 100, 201.

ANGELO VARVERI

DIAFANOSCOPIA

F. *diaphanoscopie*. - I. *diaphanoscopy*. - T. *Diaphanoskopie*. - S. *diafanoscopia*.

La diafanoscopia è un metodo d'indagine semeiologica rivolto a studiare lo stato delle cavità sinusali del cranio.

Essa è forse il più antico dei metodi di esplorazione dei seni paranasali, oggi praticamente soppiantata dall'esame radiologico. Voltolina (1888) e Heryng (1889) furono i primi a constatare che, introducendo nella bocca di un soggetto affetto da sinusite mascellare una fonte luminosa (lampadina elettrica), la faccia, osservata in ambiente oscuro, si rischiarava soltanto dal lato sano.

Sulla base di questa osservazione possiamo affermare che la d. si fonda sulle variazioni del rischiaramento delle cavità sinusali, in funzione del loro contenuto (puramente aereo, o formato da materiale patologico meno trasparente).

Gli apparecchi per la d. (diafanoscopi) sono formati da un'impugnatura su cui si innestano la lampadina elettrica e le parti accessorie che adattano lo strumento all'esame dei seni mascellari o frontali, mentre un reostato permette di graduare l'intensità luminosa.

Sono stati proposti modelli diversi, a cominciare da quello più antico di Heryng, da Vohsen, da Luc, da Citelli. Recentemente (Binner, 1973) è stato presentato un nuovo modello a luce fredda, di maggiore praticità. L'esame va praticato in un locale buio.

Per l'esame di un seno mascellare, la sorgente luminosa viene applicata alla guancia. In questo modo si ottiene la transilluminazione del seno, che offre, in corrispondenza della fossa canina, un'immagine chiara, a contorni sfumati. È molto evidente, qualora il seno sia vuoto, il rischiaramento della pupilla dello stesso lato (segno di Vohsen-Davidson) e il paziente avverte una sensazione visiva luminosa (segno di Garel-Burger).

In rinoscopia anteriore, si osserva l'illuminazione della fossa nasale corrispondente (segno di Robertson).

Per l'esame di entrambi i seni mascellari, la fonte luminosa viene posta nel cavo orale (a bocca chiusa): si ottiene il rischiaramento della faccia, con due chiazze luminose per lato: la chiazza orbitaria, per transilluminazione della palpebra inferiore, e la chiazza iugale, che corrisponde alla parete anteriore del seno (spettro di Heryng).

Quando vi è un'alterazione di uno dei seni, questa appare per la differenza di illuminazione tra i due lati della faccia.

L'esame è semplice e rapido; i risultati però possono essere inficiati dall'esistenza di variazioni di spessore della parete dei seni, che non hanno significato patologico, ma che alterano la transilluminazione, e d'altra parte, le piccole lesioni infiammatorie possono non dare modificazioni al rischiaramento.

Per l'esame dei seni frontali, la sorgente luminosa, opportunamente montata, viene applicata all'angolo mediale dell'orbita, che corrisponde al pavimento del seno. In condizioni normali si osserva una chiazza luminosa frontale, che corrisponde all'area del seno.

Con questo procedimento il grado di illuminazione dei due seni si deve confrontare successivamente, e le piccole differenze possono sfuggire all'osservazione.

Questo fatto e l'estrema variabilità della morfologia dei seni frontali rendono la prova sovente fallace, ancor più che per i seni mascellari.

A questa indagine sfuggono le regioni etmoidali e i seni sfenoidali.

V. anche: NASO E SENI PARANASALI.

VINCENZO RICCI

DIAFORETICI

[assunzione già rinasc. dal lat. dei medici romani *diaphoreticus*, dal gr. dei medici greci *diaphorētikòs*, derivato di *diaphòrēsis* ' sudorazione ']. - F. *diaphorétiques*. - I. *diaphoretics*. - T. *Diaphoretica*; *Hidrotica*. - S. *diaforéticos*.

Si dicono diaforetiche le sostanze che attivano la secrezione di sudore esplicando la loro azione sui diversi fattori che sono alla base del meccanismo della secrezione sudorale. Esse si distinguono in diaforetici ad azione centrale e ad azione periferica. Dai primi il meccanismo viene attivato per stimolazione diretta o riflessa dei centri nervosi, dai secondi per stimolazione dei recettori colinergici periferici.

In passato venivano largamente usati in terapia decotti e infusi di droghe contenenti principi attivi diaforetici (*legno di guaiaco, legno di sassofrasso, fiori di tiglio*

Digitized by Google

e *di sambuco* e numerose altre radici di piante), ma l'effetto diaforetico era per la maggior parte dovuto alle grandi quantità di acqua calda che si usava far bere agli infermi, mentre si impediva la dispersione di calore coprendoli abbondantemente. Sostanze farmacologicamente attive sulla secrezione sudorale sono l'*acetilcolina*, la *pilocarpina*, l'*arecalina*, l'*eserina* e gli *anticolinesterasici arganofasforati*. I primi tre prodotti agiscono direttamente sui recettori colinergici, gli altri inibiscono la distruzione della acetilcolina da parte della colinesterasi. Questi farmaci agiscono direttamente o indirettamente su tutte le ghiandole innervate da fibre colinergiche postgangliari: vengono così stimolate non soltanto le ghiandole sudorali (azione diaforetica) ma anche le ghiandole salivari (scialorrea), le secrezioni bronchiale, nasale, lacrimale, pancreatica, biliare, etc. In terapia umana solo la pilocarpina, ai dosaggi di 5-20 mg per via sottocutanea, è stata usata per la sua azione diaforetica; sono stati ottenuti buoni risultati negli edemi di origine renale e nell'uremia. Tale uso è attualmente abbandonato a causa della tossicità del prodotto e della sua azione generalizzata sulle altre secrezioni, come sopra ricordato.

Praticamente la terapia diaforetica è oggi poco usata. Effetti diaforetici si possono ottenere con l'impiego di farmaci *antipiretici* il cui scopo è quello di abbassare la temperatura corporea. Questi prodotti agiscono sui centri termoregolatori, provocando vasodilatazione cutanea e sudorazione. È da notare, però, che gli antipiretici agiscono in tale senso (avendo essi altre azioni, come quella analgesica e antinfiammatoria) solo quando vi sia uno stato di ipertermia (v. FEBBRE).

Tra i più importanti antipiretici utilizzati in terapia devono essere ricordati i *salicilati* (*salicilato di sodio* 2-6 g *pro die*; *ac. acetilsalicilico* 0,5-2 g *pro die*; *salicilamide* 0,5-2 g *pro die*), i *derivati dell'anilina* (*acetilparaminofenolo* 0,3-2 g *pro die*), i *derivati pirazolici* (*fenazone* 0,5-2 g *pro die*; *aminofenazone* 0,3-1 g *pro die*; *metamizolo* 0,5-2 g *pro die*).

Bibliografia

Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis af Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.
Keel C. A., Neil E., Jepson J. B., *Fisiologia applicata di Samson Wright*, 1967, Universo, Roma.

CARLO CARPI

DIAFRAMMA

F. *diaphragme*. - I. *diaphragm*. - T. *Zwerchfell*. - S. *diafragma*.

SOMMARIO

ANATOMIA col. 2409
PATOLOGIA col. 2418

ANATOMIA

Il diaframma è un muscolo largo, sottile e appiattito, interposto a mo' di setto tra la cavità toracica e quella addominale; è deputato essenzialmente alla meccanica respiratoria. Di forma classicamente descritta a cupola, ha la base inserita sul perimetro inferiore del torace con la convessità che guarda gli organi endotoracici e la concavità che guarda quelli endoaddominali (figg. 1 e 2).

La cupola diaframmatica ha il diametro trasversale più lungo di quello anteroposteriore e le sue inserzioni sono più estese indietro che in avanti, essendo così il piano passante per esse, come quello del perimetro inferiore del torace, fortemente inclinato dall'alto in basso

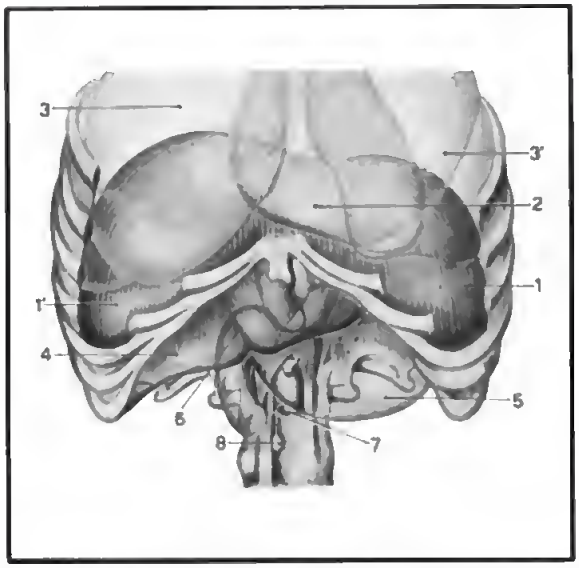


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei rapporti del d. 1) e 1') D. 2) Cuore. 3) e 3') Polmoni. 4) Fegato. 5) Stomaco. 6) Duodeno 7) Aorta. 8) Cisterna di Pecquet. Gli organi sopra- e sottodiaframmatici sono stati disegnati in trasparenza.

e dall'avanti all'indietro; la volta diaframmatica, inoltre, ascende più in alto a destra che a sinistra, tanto che, nell'espirazione normale, giunge, a destra, fino alla V costa e nell'aspirazione forzata fino alla IV, mentre, a sinistra, giunge, rispettivamente, fino alla VI ed alla V costa. Una superficie leggermente incavata, sulla quale si adagia il cuore, separa i due punti culminanti destro e sinistro della cupola diaframmatica.

Il d. è costituito da una larga lamina tendinea centrale, dalla cui periferia si dipartono i fasci carnosi del muscolo; tale lamina, detta centro frenico (*tendo intermedius*), è una robusta aponeurosi madreperlacea splendente (*spe-*

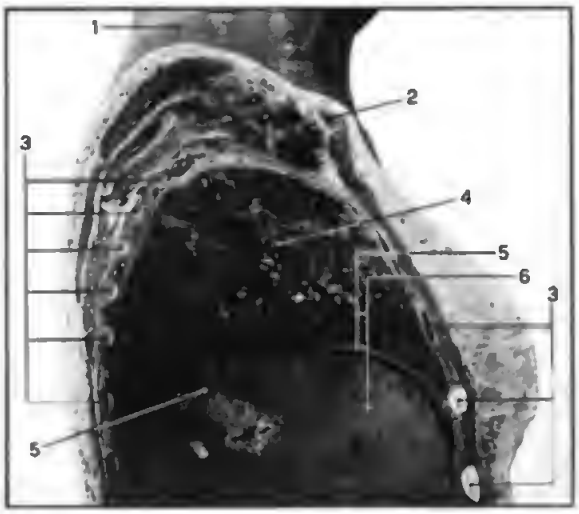


Fig. 2. Sezione sagittale del tronco passante per la linea emiclaveare destra. 1) Collo. 2) Clavicola. 3) Coste. 4) Polmone destro, lobo medio. 5) D. 6) Fegato.

Digitized by Google

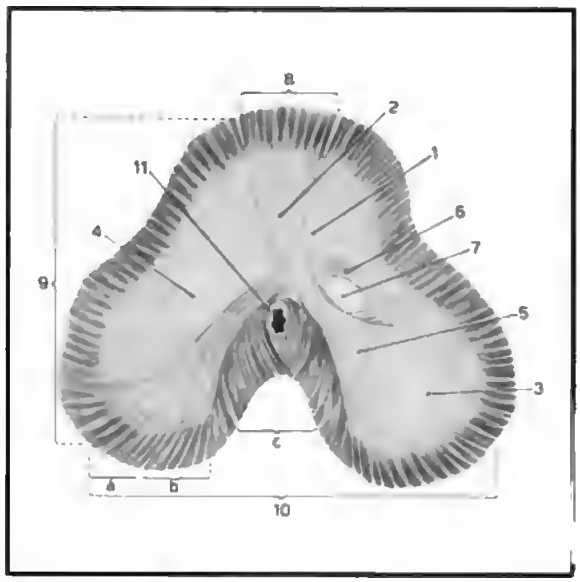


Fig. 3. Schema dimostrante la struttura del d. visto dall'alto. 1) Centro frenico con: 2) fogliolina anteriore; 3) fogliolina destra; 4) fogliolina sinistra; 5) benderella semicircolare superiore od obliqua; 6) benderella semicircolare inferiore od arciforme. 7) Orifizio della vena cava inferiore. 8) *Pars sternalis*. 9) *Pars costalis*. 10) *Pars lumbalis* con: a) fasci per il quadrato dei lombi; b) fasci per l'arcata dello psoas; c) fasci formanti i pilastri del d. 11) Esofago. (*Da Testut e Latarjet, modificata*).

culum Helmontii), avente forma di trifoglio mancante di gambo (Winslow).

Il *centro frenico* viene perciò distinto in 3 foglioline: una anteriore e due laterali, destra e sinistra. Quella anteriore costituisce la parte mediana del centro frenico ed ha il maggior asse diretto in senso trasversale; le laterali sono orientate dall'avanti all'indietro e all'esterno, tanto più divergendo tra di loro, quanto più le si osservi dorsalmente. Delle tre foglioline la più estesa trasversalmente e dorsalmente è quella destra.

La struttura istologica del centro frenico è essenzialmente quella dei tendini, per cui esso risulta costituito da numerosi fasci tendinei disposti in più strati che, raggruppandosi, possono essere schematicamente riportati a 2 benderelle fibrose sempre bene evidenti: benderella obliqua e semicircolare inferiore.

La prima, obliqua, occupante la faccia toracica o convessa del d., è costituita da un insieme di fasci fibrosi che si dispongono su larga superficie radiata nella parte posteriore della fogliolina destra, ove, riuniti a ventaglio in un unico robusto fascio tendineo, che si porta in avanti e medialmente, giungono fino alla parte affatto anteriore della fogliolina sinistra.

La benderella arciforme o semicircolare inferiore (di Bourgery), situata al disotto della precedente, nasce dalla parte posteriore della fogliolina destra, si porta in avanti e lateralmente fino quasi a raggiungere la parte più posteriore della fogliolina anteriore; a tale livello si incurva medialmente e, decorrendo con direzione lateromediale, si porta sul lato interno della fogliolina sinistra, che costeggia medialmente, fino a terminare sfioccandosi nella parte posteriore di essa.

Dalla disposizione delle due benderelle risulta che, al punto d'unione della fogliolina anteriore con quella destra, le due benderelle divergono tra di loro, lasciando interposto un orifizio quadrangolare attraverso il quale passa la vena cava inferiore (*foramen venae cavae*). Sui margini delle due benderelle si inseriscono, direttamente o mediante tendini interposti, i fasci carnosi del d., tanto che si può ben affermare che, indistintamente, tutti i ventri muscolari di detto muscolo prendono inserzione su una delle benderelle. Delle modalità delle inserzioni tendineo-muscolari si è particolarmente interessato il Virno che ha stabilito l'esistenza di sistemi digastrici e di centri di convergenza dei fasci carnosi diaframmatici.

La *parte muscolare* del d. viene classicamente distinta in 3 porzioni: sternale, costale e lombare (vertebrale) (fig. 3).

I fasci sternali, *pars sternalis*, si distaccano dalla parte anteriore della fogliolina anteriore, si portano in avanti e formano 2 fasci pressochè rettangolari che vanno ad inserirsi sulla faccia dorsale della base dell'apofisi ensiforme dello sterno; tra i due fasci intercede, in genere, una sottile fessura lineare, mediana, che, talora, è sostituita da uno spazio più marcato, che fa direttamente comunicare il cellulare mediastinale col tessuto sottoperitoneale, donde la possibilità che un ascesso retrosternale si faccia strada dietro la parete anteriore dell'addome.

I fasci costali, *pars costalis*, si dipartono dai margini laterali della fogliolina anteriore e dalle foglioline laterali destra e sinistra; di là si portano in basso e lateralmente, e, per mezzo di 6 digitazioni, si inseriscono sulla faccia interna e sul margine superiore delle 6 ultime coste e sulle relative cartilagini costali (delle costole che ne sono provviste) incrociando in tal modo le digitazioni del muscolo trasverso dell'addome. Tra la *pars sternalis* e quella *costalis* intercede un piccolo spazio triangolare, detto *hiatus sternocostalis* (trigono sternocostale di Morgagni), nel quale, data la mancanza di fasci muscolari, la pleura ed il peritoneo sono direttamente accollati.

I fasci lombari, *pars lumbaris*, si dipartono dalla porzione concava o posteriore del trifoglio tendineo, si portano in basso e posteriormente per prendere inserzione: *a*) sul muscolo quadrato dei lombi; *b*) sul muscolo psoas; *c*) sulla colonna vertebrale.

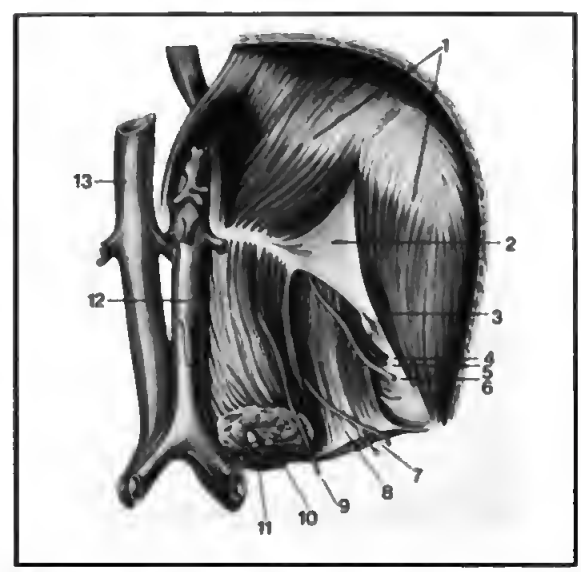


Fig. 4. Lo schema illustra la sede, la forma e i rapporti del trigono lombo-costale di sinistra. 1) D. 2) Trigono. 3) XII costa. 4), 5) e 6) Vena, arteria, e nervo XII intercostali. 7) Nervo ileoipogastrico. 8) Muscolo quadrato dei lombi. 9) Nervo femorocutaneo. 10) Muscolo psoas. 11) Nervo femorale. 12) Aorta. 13) Vena cava.

Digitized by Google

Per le inserzioni sul quadrato dei lombi i fasci posteriori del d. si gettano su di un'arcata fibrosa formata dalla fusione del legamento lombocostale di Henle con il foglietto anteriore dell'aponeurosi del quadrato dei lombi; tale arcata fibrosa, detta lombocostale laterale di Senac o legamento centinato esterno, si estende trasversalmente tra l'apice della XII costola e il margine superiore dell'apofisi trasversa della II vertebra lombare. La parte laterale delle fibre diaframmatiche che si inseriscono sull'arco lombosacrale può, in parte, mancare; si costituisce così tra la parete lombare e costale un interstizio, di forma triangolare, a base posteroinferiore, detto *trigono lombocostale* o *hiatus diaphragmaticus* od anche *foramen triangolare di Bochdaleck*, generalmente più ampio a sinistra e in qualche caso responsabile di ernie diaframmatiche (fig. 4). Le inserzioni sul muscolo grande psoas avvengono in guisa tale che i fasci discendenti del d. prendono punto fisso su di un altro arco esteso dal corpo della I e II vertebra lombare alla base dell'apofisi trasversa della I vertebra lombare; tale arco, detto legamento centinato interno, o *arcus diaphragmaticus* di Senac o arco lombocostale mediale di Haller, passa a ponte anteriormente al muscolo psoas e si continua con l'arcata laterale già descritta.

In corrispondenza della colonna vertebrale le fibre posteriori del d. si addensano a formare 2 robusti fasci, detti *pilastri del d.* e distinti in destro e sinistro. Il primo s'inserisce, mediante una robusta lamina tendinea, sul corpo della II, III e, talora, IV vertebra lombare e sui relativi dischi intervertebrali; la lamina fibrosa di questo pilastro, come ha dimostrato il Virno, è ruotata su se stessa in modo che il margine, che inferiormente è laterale, superiormente diventa anteromediale, mentre il margine mediale resta tale per tutta la sua altezza; questa disposizione conferisce al pilastro stesso una particolare robustezza (fig. 5). Il pilastro sinistro del d. è meno robusto di quello destro e meno lungo, prendendo in basso punto fisso sul corpo della II vertebra lombare e sui dischi intervertebrali sopra- e sottostanti (talora sulla III lombare).

Lateralmente a ciascun pilastro esiste un pilastro accessorio o intermedio (destro e sinistro) che giunge in basso, da ambo i lati, fino alla parte laterale del corpo della II vertebra lombare.

Gli orifizi più importanti del d. sono 3: quello esofageo, quello aortico e quello della vena cava inferiore. Il primo è situato all'altezza della X vertebra toracica, alquanto a sinistra rispetto alla linea mediana, allungato dall'alto in basso, d'aspetto ellittico, misurante ca. 30 mm in lunghezza e 10-12 in larghezza; è delimitato, in alto, dalla parte superiore dei due pilastri principali e, in basso, dall'incrociamento parziale o totale dei fasci più mediali dei due pilastri; o, meglio, dall'incrociamento di tutti gli strati di tali fasci muscolari, ciò che avviene nel 70% dei casi. Quando tale *decussatio* non avviene, la parte inferiore dello *hiatus oesophageus* è fatta a spese del pilastro destro (Virno). Tra l'esofago ed il contorno dello *hiatus oesophageus*, si trova una membrana connettivale, derivata dal centro frenico, la *membrana freno-esofagea* di D. Bertelli che contiene fibre muscolari striate che dai pilastri si portano all'esofago ed anche allo stomaco.

L'orifizio aortico viene oggi considerato un vero e proprio canale: canale aortico-diaframmatico (Virno), alla costituzione del quale contribuiscono (fig. 6): la colonna vertebrale, la parte posteromediale dei seni pleurici costodiaframmatici, con il legamento di Virno-Morosow interposto, e la *pars lumbaris* del d. Tale canale intercede tra la XI vertebra toracica e la I lombare, essendo situato inferiormente, dorsalmente e lievemente a destra dell'orifizio esofageo. Il canale aortico-diaframmatico dà passaggio, oltre che all'aorta toracica, anche ai nervi splancnici, al dotto toracico, situato posteriormente e a destra dell'aorta, e alle vene azygos.

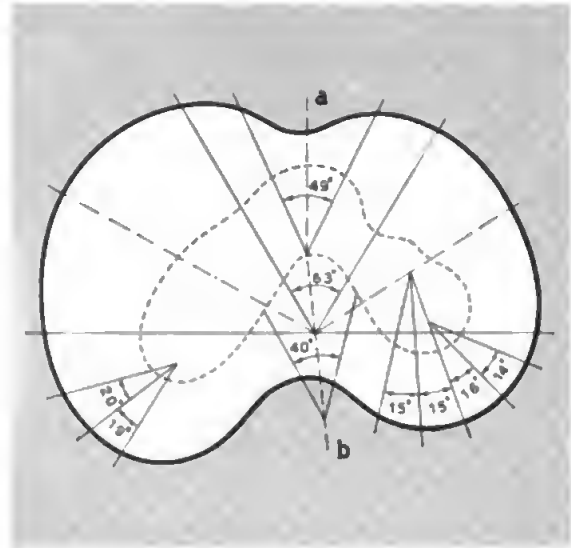


Fig. 5. Schema dei centri virtuali di convergenza dei fasci muscolari della zona sternale (angolo di 49°), della zona costale anteriore (angolo di 63°), della zona costale posteriore (angoli di grado variabile) e della zona lombare (40°). Si vede come, a seconda delle zone, i fasci muscolari siano convergenti all'indietro oppure al davanti. La linea a-b indica la linea virtuale che unisce i tre sistemi principali, che sono convergenti all'indietro: tale linea occupa la parte mediana del muscolo. (*Da Virno*).

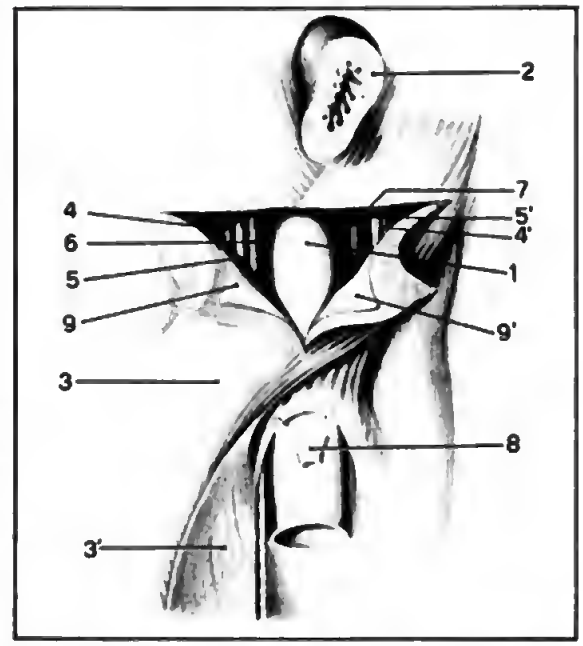


Fig. 6. Schema dimostrante il canale aortico-diaframmatico del Virno e la disposizione dei pilastri del d. 1) Aorta toracica. 2) Esofago. 3) Pilastro destro. 3') *Crus* mediale. 4) e 4') Nervo piccolo splancnico di destra e di sinistra. 5) e 5') Nervo grande splancnico di destra e di sinistra. 6) Dotto toracico. 7) Piccola vena azygos. 8) Tronco celiaco. 9) e 9') Legamento di Virno-Morosow. Gli elementi contrassegnati con i numeri 4 e 4', 5 e 5', 6 e 7 passano nelle logge latero-aortiche del canale aortico-diaframmatico.

Digitized by Google

L'orifizio della vena cava inferiore o *foramen venae cavae* è situato nel centro frenico, 15 mm a destra della linea mediana, interposto nel punto di unione della fogliolina anteriore con quella destra: nella sua costituzione intervengono, come si è visto, le due benderelle tendinee del centro frenico.

La faccia convessa del d. è in rapporto col pericardio (aderente alla fogliolina anteriore) e con le due pleure, che lo separano dalle due basi polmonari.

La faccia concava è ricoperta dal peritoneo, salvo che in corrispondenza dei legamenti coronario e falciforme del fegato nonché nell'area corrispondente all'inserzione del legamento gastrofrenico, provenienti dalla faccia posteriore del fondo gastrico.

Il d. è *innervato* dai 2 nervi frenici e dagli ultimi nervi intercostali, oltre che da fibre ortosimpatiche e parasimpatiche. L'insieme di queste fibre nervose costituisce il cosiddetto *plesso diaframmatico*, che rende ragione del ripristino della funzione respiratoria dopo l'interruzione monolaterale del nervo frenico.

L'*irrorazione* del d. avviene: da parte dell'arteria mammaria interna con i rami pericardico-frenico e muscolofrenico; dell'aorta toracica, mediante le arterie mediastiniche posteriori; dell'aorta addominale, mediante le arterie freniche inferiori.

I *linfatici* del d. sono largamente in rapporto con quelli pleurici, pericardici e peritoneali.

Azione

Il d. è un muscolo essenzialmente inspiratore; la contrazione di esso può considerarsi effettuata in 2 tempi: nel 1°, per effetto della contrazione, si ha un raddrizzamento delle curvature della cupola diaframmatica, che tende a ravvicinarsi al piano orizzontale, comprimendo, quindi, gli organi endoaddominali, sui quali i ventri muscolari sembra facciano leva. Nel 2° tempo, continuando la contrazione muscolare, i fasci carnosi portano le coste in alto; e, poiché le coste (a causa delle articolazioni costovertebrali e costotrasversali) non possono portarsi in alto senza portarsi nello stesso tempo in avanti e ruotare in fuori, si ha l'aumento di tutti i diametri del torace.

Ne deriva che il diametro longitudinale della cassa toracica aumenta per l'abbassamento della cupola del d. e quelli anteroposteriore e trasversale aumentano per i movimenti combinati e simultanei delle coste che si portano in alto ed in avanti e in fuori (figg. 7 e 8).

Bibliografia

Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.

SALVATORE ROCCA ROSSETTI*

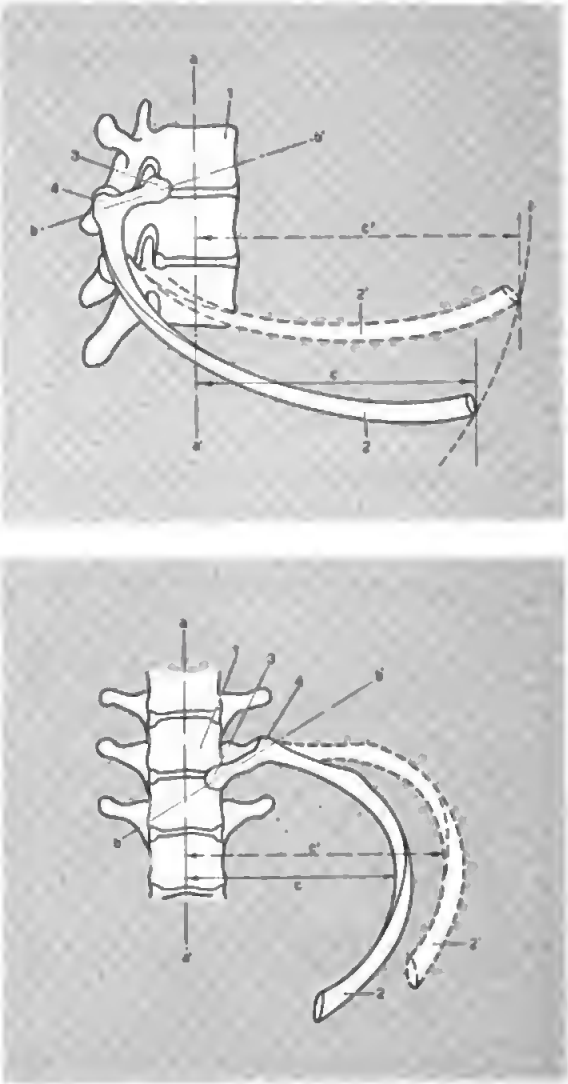


Fig. 7. Schemi dimostranti l'ampliamento del torace nei suoi diametri anteroposteriore e trasversale e l'importanza dell'articolazione costo-trasversaria nella meccanica diaframmatica dell'inspirazione. *In alto*: 1) corpo vertebrale; 2) costa in posizione di riposo; 2') costa sollevata e ruotata all'esterno nell'inspirazione; 3) articolazione costovertebrale; 4) articolazione costotrasversaria; a, a') asse passante per il centro dei corpi vertebrali; b, b') asse di rotazione della costa; c) diametro anteroposteriore del torace in posizione di riposo; c') diametro anteroposteriore del torace nell'inspirazione. *In basso*: i numeri 1, 3, 4 e le lettere a, a', b, b', corrispondono a quelli dello schema in alto; 2) costa in posizione di riposo; 2') costa portata all'esterno nell'inspirazione; c) diametro trasversale del torace in posizione di riposo; c') lo stesso diametro nell'inspirazione.

Sviluppo del diaframma

Lo sviluppo del d. è piuttosto complesso e si svolge per la concorrenza di diversi fattori.

Già in embrioni umani di 2-3 mm, la cavità celomatica, primitivamente unica, viene ad essere parzialmente divisa in una porzione cefalica (*cavità pleuro-pericardica*, contenente gli abbozzi del cuore e dei polmoni) ed una porzione sottostante (*cavità peritoneale*) da una lamina mesenchimale (*setto trasverso di His*) che si insinua tra la base del cuore ed il peduncolo del sacco vitellino. Il setto trasverso dorsalmente non è completo e quindi non separa del tutto la cavità toracica da quella addominale, che rimangono in comunicazione, posteriormente ad esso, attraverso una ampia apertura, posta a ciascun lato dell'intestino (*canali pleurici*). Ventralmente e caudalmente, il mesenchima del setto trasverso viene invaso dai cordoni epatici che ivi si sviluppano; da questa parte del setto trasverso deriverà la componente stromale del fegato. Intanto, dalla sua posizione cefalica, il setto trasverso, parallelamente allo sviluppo del cuore, tende a spostarsi caudalmente (fig. 9) ed in embrioni umani di 4-5 mm viene a trovarsi a livello del 3°-4° miotomo cervicale; da questi miotomi e successivamente dal 5°, si verifica una migrazione di mioblasti, che penetrano nella porzione sovraepatica del setto trasverso, iniziando così la sua trasformazione nell'abbozzo

Digitized by Google

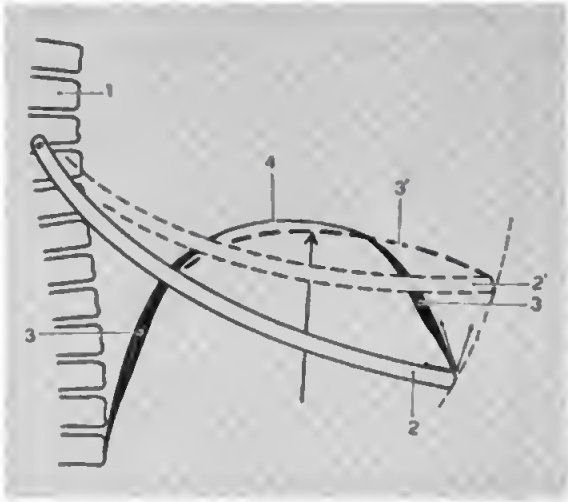


Fig. 8. Visione laterale di uno schema dimostrante l'importanza degli organi endoaddominali nella meccanica del d. che contraendosi fa leva sui visceri sottodiaframmatici. 1) Colonna vertebrale. 2) Costa in posizione di riposo. 2') Costa sollevata nell'inspirazione. 3) D. in posizione di riposo. 3') D. nell'inspirazione. La freccia indica la resistenza (relativa) degli organi endoaddominali. 4) Centro frenico che nell'inspirazione resta pressoché immobile.

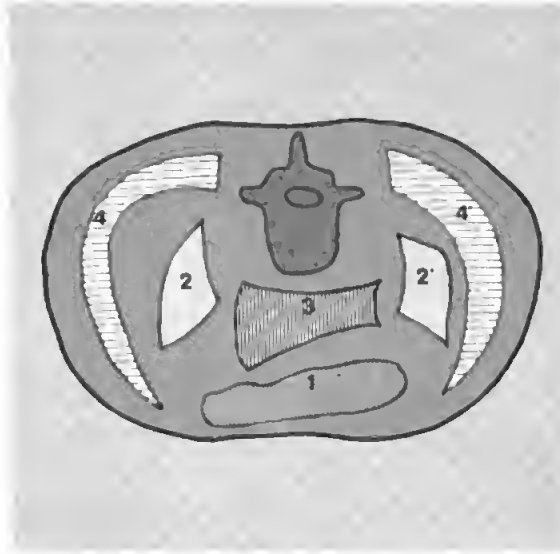


Fig. 10. Lo schema indica le parti costitutive del d. umano a completo sviluppo. 1) Setto trasverso. 2) e 2') Membrane pleuroperitoneali. 3) Mesogastrio dorsale. 4) e 4') Elementi cellulari dei miotomi lombari (sezione trasversa). (*Da Rives e Baker, modificata*).

muscolare della parte sternocostale del d. Quest'ultima, nella sua ulteriore discesa, trascina con sé i corrispondenti rami nervosi derivanti dai rami ventrali del 3°, 4°, 5° nervo cervicale e costituenti il nervo frenico, che quindi è obbligato a scendere dalla sua origine cervicale sino alla sede definitiva del d.

Il completamento del d. nella porzione dorsale inizia, in embrioni umani di 10-12 mm, con la comparsa, a ciascun lato della parete dorsale del celoma, di due pliche, chiamate *membrane pleuroperitoneali* o *pilastri di Uskow*, che, portandosi ventralmente, vengono a saldarsi con il mesenterio dell'esofago e con il margine dorsale del setto trasverso, chiudendo i canali pleurici e completando così la separazione tra cavità pleuriche e peritoneale (fig. 10).

Secondo l'opinione più generalmente accettata, ai pilastri dorsali di Uskow giungerebbero mioblasti provenienti dai miotomi degli ultimi segmenti toracici e del 1° lombare (secondo Felix, la porzione lombare del d. avrebbe origine comune al muscolo trasverso dell'addome); l'innervazione motoria sarebbe dovuta corrispondentemente agli ultimi nervi toracici e al 1° lombare. Secondo un'altra ipotesi, anche la porzione lombare sarebbe formata da mioblasti di origine cervicale e l'innervazione motoria dipenderebbe dal nervo frenico.

La fusione della parte di d. derivata dal setto trasverso (porzione sternocostale) con quella derivante dai pilastri dorsali può non essere completa e lasciare quindi privo di fibre muscolari lo spazio chiamato trigono lombocostale o *faramen* triangolare di Bochdaleck.

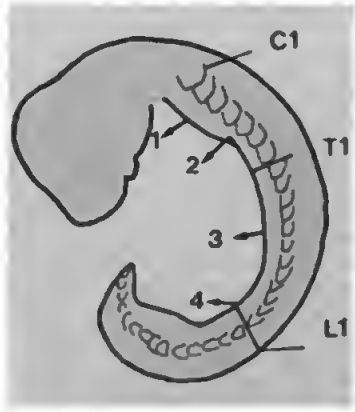


Fig. 9. Schema illustrante la migrazione caudale del setto trasverso nell'embrione umano. 1, 2, 3, 4: posizioni successive del setto trasverso alle rispettive lunghezze dell'embrione di 2, 7, 14, 24 mm. (*Da Heldblom, ridisegnata*).

Bibliografia

Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, II/I, 1969, Vallardi, Milano.
Langman J., *Embriologia medica*, 1970, Piccin, Padova.
Wells L. J., *Contrib. Embryol.*, 1954, 35, 107.

GIUSEPPE CARLO BALBONI

PATOLOGIA

SOMMARIO

Generalità sulle ernie diaframmatiche (col. 2418). - **Ernie diaframmatiche congenite** (col. 2419): *Classificazione*. - *Sintomatologia*. - *Indagini radiologiche*. - *Terapia chirurgica*. - **Ernie iatali** (col. 2429): *Etiopatogenesi*. - *Sintomatologia*. - *Terapia*. - **Lesioni del diaframma ed ernie traumatiche** (col. 2437). - **Eventratio, paralisi, relaxatio, diaframma molle** (col. 2440). - **Infiammazioni** (col. 2443). - **Cisti e tumori** (col. 2443).

Generalità sulle ernie diaframmatiche

Si intende per *ernia diaframmatica* la presenza di visceri addominali nella cavità toracica.

La difficoltà di inquadrare in un denominatore comune i diversi aspetti etiopatogenetici, topografici e clinici dà ragione delle numerose proposte di classificazione delle ernie diaframmatiche.

Dal punto di vista etiopatogenetico le ernie diaframmatiche si dividono in congenite ed acquisite.

Digitized by Google

Le ernie diaframmatiche congenite sono caratterizzate da anomalie dello sviluppo embriologico del d. e dei suoi orifizi naturali.

Le ernie diaframmatiche acquisite sono rappresentate in primo luogo dalle ernie *traumatiche*, nelle quali la presenza di visceri addominali nel torace è secondaria al passaggio di essi attraverso soluzioni di continuo del d., di sede ed ampiezza variabili, causate da traumatismi diretti o indiretti. Un altro gruppo di ernie *acquisite* è rappresentato dalle *ernie da debolezza*, caratterizzate dal passaggio di visceri addominali nel torace attraverso gli orifizi normalmente presenti nel d., i cui meccanismi contentivi, spesso su un terreno costituzionalmente predisposto, sono stati indeboliti da fattori acquisiti. In realtà tutte le ernie diaframmatiche, escluse quelle traumatiche, possono riconoscere nella loro patogenesi una situazione malformativa o una predisposizione congenita (Valdoni). Dal punto di vista *topografico* e soprattutto clinico, le ernie dello *hiatus* esofageo hanno una dignità particolare che le caratterizza e le distingue da tutti gli altri tipi di ernia diaframmatica.

Anche l'età è un carattere clinico molto importante, che consente la distinzione fra le ernie diaframmatiche del bambino da quelle dell'adulto, e ciò indipendentemente dalla loro sede: è infatti evidente che nell'età pediatrica sono più facilmente ed immediatamente riconoscibili i fattori etiopatogenetici congeniti che le hanno determinate, mentre d'altra parte gli aspetti clinici assumono una caratteristica ben precisa.

Ernie diaframmatiche congenite

Le ernie diaframmatiche congenite si distinguono in ernie della cupola ed ernie degli orifizi naturali.

Nell'*etiopatogenesi* delle ernie diaframmatiche si possono prospettare due ipotesi: la prima considera l'ernia diaframmatica come un'embriopatia, cioè come una malformazione acquisita durante la vita uterina, per una qualsiasi causa, ad uno stadio precoce dello sviluppo embrionale; la seconda teoria attribuisce la malformazione ad un fattore ereditario trasmissibile. Questa ultima ipotesi è sostenuta dall'osservazione di alcuni casi, peraltro poco numerosi, di ernia diaframmatica congenita in gemelli omozigoti, in fratelli ed in cugini.

L'osservazione di alcuni casi clinici fa ritenere probabile l'influenza di fattori agenti durante i primissimi periodi della gravidanza (infezioni batteriche e virali, raggi X, traumi, medicamenti diversi, etc.).

Sperimentalmente invece è stata dimostrata, nei ratti, l'importanza della avitaminosi A (Wilson e coll., 1953; Andersen, 1949). In condizioni di scarsità di numero delle fibrocellule muscolari possono crearsi delle diastasi delle strutture muscolari, diastasi che, sotto la spinta della pressione addominale, si trasformano in porta erniaria.

Nella genesi delle ernie diaframmatiche congenite sono state chiamate in causa malformazioni d'altri organi, in particolare del fegato, del rene e del polmone. Il rilievo frequente di ipoplasia del polmone omolaterale ha fatto prospettare l'ipotesi che essa, più che espressione di lesioni consequenziali, rappresenti il momento patogenetico iniziale.

Una più complessa spiegazione viene prospettata da Arey (1934) il quale afferma che se il canale pleuroperitoneale non è saldato quando le anse intestinali abbandonano il cordone ombelicale per disporsi nella cavità addominale, possono penetrare nel cavo toracico attraverso il canale stesso, determinandone la persistenza; lo stesso fenomeno può verificarsi per un precoce rientro delle anse intestinali nell'addome (7ª e 8ª settimana).

Classificazione

La più nota distingue le ernie diaframmatiche congenite in *embrionali* (senza sacco) e *fetali* (con sacco). Nelle prime esiste una completa continuità fra le due cavità, toracica e addominale; nelle ernie fetali i visceri erniati sono provvisti di un rivestimento membranoso che deriva dall'accollamento delle sierose pleurica e peritoneale.

Dal punto di vista clinico e topografico è più utile distinguerle in: 1) ernie da agenesia completa del d. o di un emidiaframma; 2) ernie da aplasia del centro tendineo; 3) ernie da aplasia retrocondroxifoidea; 4) ernie da aplasia del d. a livello dello iato esofageo; 5) ernie anterolaterali; 6) ernie posterolaterali.

Le ernie *posteralaterali* (fig. 11, *A*), note più comunemente come ernie di Bochdaleck, rappresentano il tipo più comune delle ernie diaframmatiche congenite ed occupano come importanza il secondo posto in senso assoluto, dopo le ernie iatali; più frequenti a sinistra, sono quasi sempre di tipo embrionario (senza sacco). La porta erniaria ha sede nella porzione posterolaterale del d. fra i pilastri, il centro frenico ed il bordo costale; ha una forma per lo più ovalare con un bordo muscolare su tutta la periferia; l'orletto muscolare può mancare in corrispondenza del versante costale ed allora la forma della porta può variare da quella semicircolare a quella triangolare con base esterna, o a racchetta. I visceri erniati sono rappresentati dall'intestino nel tratto compreso fra il duodeno ed il sigma, dallo stomaco, dalla milza; anche il rene, nelle ernie di sinistra, è frequentemente a sede ectopica alta; il fegato può far parte degli organi erniati nelle ernie destre, da solo, mentre a sinistra può erniarsi una porzione del lobo sinistro. È frequente la mancata rotazione intestinale più o meno completa. I visceri erniati si presentano quasi costantemente, salvo che nei casi di strozzamento, pressoché normali di aspetto e di colore. Le aderenze fra i visceri erniati e il polmone, quasi mai presenti nel neonato, sono rarissime anche nel bambino più grande.

Le ernie *anterolaterali* sono piuttosto rare; hanno sede nella porzione costale del d., in una sede spiegabile solo con un'aplasia circoscritta (fig. 11, *B*); più frequenti a sinistra e quasi sempre provviste di sacco, non si discostano, per quanto si riferisce ai visceri erniati, dalle precedenti.

Le ernie *da aplasia retrocondrosternale* (di Morgagni-Larrey), anch'esse rare, e per quanto congenite, di più frequente riscontro nella adolescenza e nella età adulta, presentano una porta erniaria prevalentemente ovalare, con il grande asse parallelo al bordo costale, talvolta diviso dal legamento falciforme in due orifizi dei quali il più piccolo a sinistra. Più frequenti a destra, di regola sono provviste di un sacco che con il suo fondo può spingersi fino al giugulo mantenendosi accollato alla parete anteriore della gabbia toracica. Il contenuto erniario, di solito poco voluminoso, è costituito in ordine di frequenza dal colon trasverso, dal grande omento, dallo stomaco, dal tenue (fig. 11, *C* e *D*).

Le ernie *da agenesia di un emidiaframma*, estremamente rare e più spesso di solo riscontro autoptico, presentano un orifizio molto ampio che corrisponde a quasi tutto l'emidiaframma (fig. 11, *E*); i pilastri sono conservati ed è possibile quasi sempre riconoscere una sottile plica falciforme sul bordo costale; sono più frequenti a sinistra.

Le ernie *da aplasia dello iato esofageo* costituiscono un gruppo a sé, per i caratteri clinici che le accomunano alle ernie iatali con le quali verranno trattate (fig. 11, *F*).

Per quanto si riferisce alle ernie degli iati esofago-aortico, della vena cava, degli interstizi dei nervi splancnici e del simpatico, vale solo la pena di dire che, teoricamente possibili, sono di eccezionale riscontro.

Digitized by Google

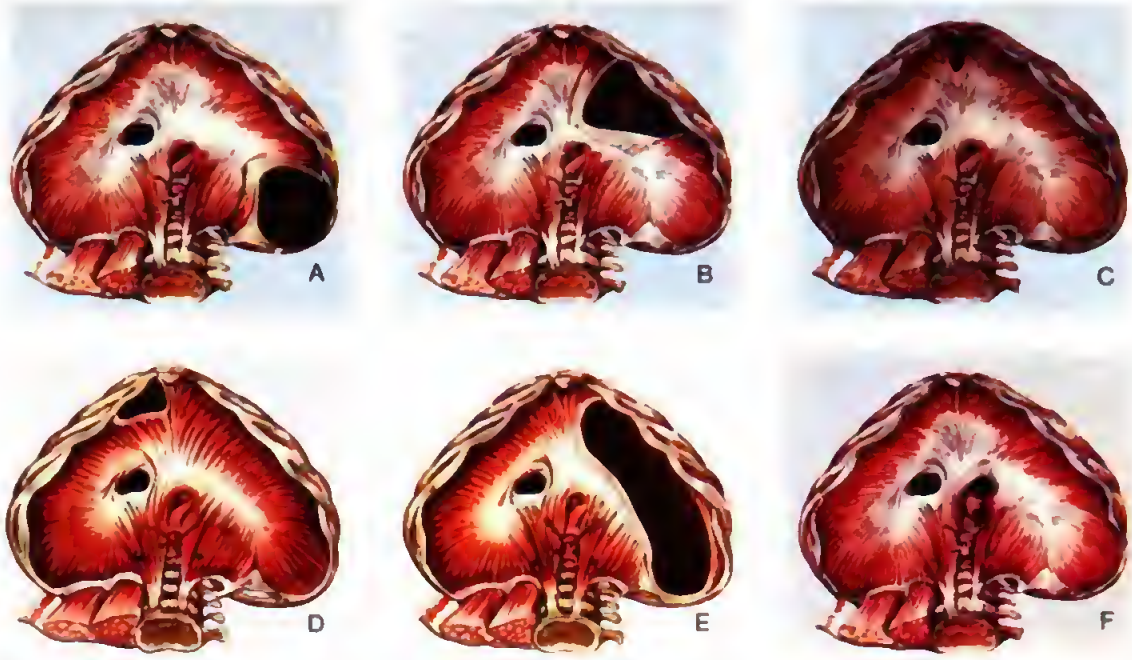


Fig. 11. Difetti diaframmatici attraverso i quali si realizzano le ernie diaframmatiche. *A*) Ernia di Bochdaleck; *B*) ernia anterolaterale; *C*) ernia retrosternale; *D*) ernia di Morgagni-Larrey; *E*) agenesia di un emidiaframma; *F*) ernia dello iato esofageo.

Sintomatologia

La *sintomatologia* delle ernie diaframmatiche congenite da orifizio anomalo inizia molto spesso già alla nascita, talvolta con caratteri drammatici; in un ristretto numero di pazienti essa può manifestarsi più tardivamente, anche nella seconda infanzia o nell'età adulta (sintomatologia « differita »).

I sintomi sono dovuti alla presenza nell'emitorace omolaterale di una parte dei visceri addominali che impediscono l'espansione del polmone e dislocano controlateralmente il mediastino. Con i primi atti respiratori si crea una differenza pressoria tra il cavo pleurico e quello peritoneale, ed altre porzioni di intestino possono essere aspirate nell'emitorace, comprimendo ulteriormente il polmone ed accentuando la dislocazione del cuore e dei grossi vasi. Inoltre la penetrazione di aria nel tubo digerente e l'assunzione di cibo, determinano un aumento di volume dei visceri addominali presenti nel torace. I visceri stessi possono andare incontro, per effetto di torsioni e di inginocchiamenti, a disturbi della canalizzazione e della vascolarizzazione. È facilmente comprensibile come le ernie diaframmatiche congenite si manifestino alla nascita pressoché costantemente con una sintomatologia respiratoria caratterizzata da dispnea e cianosi (fig. 12), che si aggrava col passare delle ore e dopo le prime poppate, e inoltre può essere seguita da vomito.

In una percentuale molto alta di casi i sintomi asfittici sono rapidamente ingravescenti e conducono il bambino alla morte nelle prime ore di vita, sicché la diagnosi viene fatta al tavolo autoptico; in alcuni casi i fenomeni asfittici e cardiocircolatori evolvono così rapidamente verso l'esito fatale che il neonato muore dopo avere emesso i primi vagiti.

I neonati i quali superano i primi momenti critici della vita, possono adattarsi alla grave situazione patologica, anche se in modo precario. Se la sintomatologia respiratoria da cui sono affetti non viene adeguatamente interpretata e non viene instaurato l'adeguato trattamento chirurgico, una gran parte di essi va incontro a morte per insufficienza respiratoria, per complicanze respiratorie o dell'apparato digerente (strozzamento delle anse, volvolo dello stomaco, etc.).

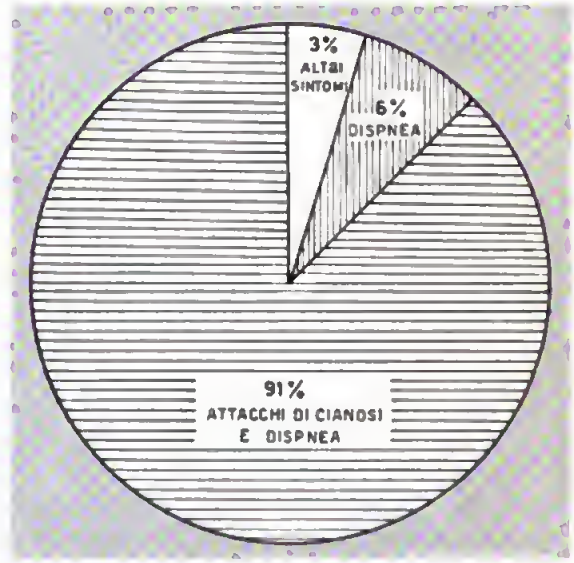


Fig. 12. Principali sintomi alla nascita e loro frequenza in caso di ernie diaframmatiche.

Digitized by Google

I sintomi asfittici che si accentuano con il decubito controlaterale debbono far pensare all'ernia diaframmatica congenita, ed il sospetto deve essere immediatamente chiarito da un esame radiologico del torace. Comunemente possono essere rilevati altri sintomi, rappresentati dallo spostamento controlaterale del cuore, dal timpanismo od ottusità alla percussione, a seconda dei visceri erniati, con assenza o riduzione del murmure vescicolare all'ascoltazione; con questa è possibile talvolta rivelare i borborigmi intestinali (diagnosi « a colpo d'orecchio » secondo De Toni).

L'addome presenta un particolare aspetto: il suo volume è ridotto per la dislocazione dei visceri nel torace; quest'ultimo, a sua volta, si presenta più espanso dal lato affetto.

Mentre per molti neonati il lasso di tempo intercorrente fra la nascita e la morte è così breve che la terapia chirurgica è pressochè impossibile, anche se la diagnosi viene talvolta sospettata, per altri la diagnosi è possibile ove si tenga presente l'eventualità di un'ernia diaframmatica congenita, di fronte alla triade sintomatologica neonatale di *dispnea, cianosi* e *spostamenta del cuore*, con o senza disturbi dell'apparato digerente. In questi neonati viene sconsigliato l'esame radiologico dell'apparato digerente con mezzo di contrasto che, in molti casi, oltre a ritardare l'intervento chirurgico, aggrava la sintomatologia.

I neonati i quali superano i primi giorni di vita in genere presentano una sintomatologia respiratoria meno intensa e meno grave, mentre progressivamente compaiono ed assumono notevole importanza i disturbi dispeptici, associati al rallentamento della crescita. Spesso sono presenti il vomito e anemia di tipo ipocromico, dovuta ai disturbi dispeptici, ma che sembra anche legata alle microemorragie occulte a livello dei plessi venosi delle mucose e dei visceri erniati, per stasi venosa e tromboflebiti; il neonato tende quindi a diventare distrofico. Questa sintomatologia respiratoria e digestiva di base viene aggravata da episodi bronchitici e broncopolmonitici, i quali, con lo strozzamento dei visceri addominali, rappresentano le complicanze che ca. nel 75% dei casi determinano la morte dei bambini entro il 1° mese di vita.

Lo strozzamento dei visceri erniati può anche rappresentare l'inizio drammatico del quadro sintomatologico; la comparsa o l'accentuarsi di gravi disturbi respiratori può essere confuso con una polmonite e, più spesso, con una pleurite: ciò induce a praticare erroneamente una toracentesi, come è stato segnalato, con aspirazione di liquido quasi sempre sieroematico, talvolta rappresentato dal contenuto gastrico e intestinale.

In contrasto con i sintomi della occlusione intestinale è caratteristica l'assenza di distensione dell'addome che si presenta appiattito o addirittura a barca.

La mortalità rimane alta nei mesi successivi ed è legata alle stesse cause sopra riferite, tanto che un numero limitatissimo di neonati raggiunge e supera il 1° anno di vita: esso è rappresentato da quei bambini nei quali i disturbi respiratori sono meno accentuati e nei quali fortunatamente non si inseriscono fatali episodi di strozzamento e broncopneumonitici. In questi pazienti la sintomatologia, del tutto assente nei primi mesi ed anni di vita, può iniziare nella seconda infanzia, nella adolescenza o addirittura nell'età adulta. I sintomi respiratori (tosse stizzosa, dolori alla base dell'emitorace irradiati alla spalla, dispnea dopo sforzi o in decubito laterale), più spesso indirizzano verso malattie dell'apparato respiratorio (bronchiettasie, polmone policistico, bronchiti croniche, etc.); sono talvolta frequenti tuttavia disturbi dell'apparato digerente (senso di peso epigastrico, stipsi alternata a diarrea, dispepsia, singhiozzo). Anche in questi soggetti un episodio di strozzamento può repentinamente rivelare la malformazione.

Fig. 13. Ernia diaframmatica congenita posterolaterale sinistra in un neonato. Sono evidenti le immagini gassose dovute alle anse intestinali distese da gas, lo spostamento del cuore e del mediastino verso destra e la vacuità dell'addome.

Digitized by Google

I casi di ernie da lacuna congenita del d. nell'adulto compaiono nelle statistiche come una rarità: essi rappresentano i fortunati superstiti di una folta schiera che viene pesantemente falcidiata dalla nascita fino alla adolescenza.

Talvolta, infine, la malformazione decorre pressoché asintomatica per tutta la vita ed è occasionale reperto radiologico o di autopsia.

Indagini radiologiche

L'indagine radiologica ha una importanza fondamentale ai fini diagnostici: molto spesso è sufficiente un esame radiografico diretto del torace che comprenda la parte superiore dell'addome per poter chiarire il sospetto di ernia diaframmatica.

Già un esame radioscopico fornisce dati molto utili, mettendo in evidenza eventuali alterazioni del profilo diaframmatico, presenza di immagini bollose o policicliche in un emitorace, con spostamento del cuore e di tutto il mediastino in direzione controlaterale rispetto alla sede dell'ernia, dimostrando un ingrandimento del torace e fornendo degli elementi funzionali di rilievo, quali i movimenti pendolari del mediastino durante gli atti del respiro, un apparente movimento paradosso dell'emidiaframma (dovuto alla risalita dei visceri attraverso la breccia diaframmatica mentre aumenta la depressione endotoracica nell'inspirazione), e tutte quelle eventuali modificazioni che possono verificarsi sotto le prove di Valsalva e di Chilaiditi. Tali prove, ovviamente, possono essere praticate soltanto in bambini in grado di collaborare.

L'esame radiografico diretto, però, è il più utile mezzo diagnostico; esso dimostrerà più chiaramente i dati morfologici di un'eventuale indagine radioscopica, soprattutto per quanto riguarda l'alterazione del profilo diaframmatico, e metterà in evidenza, al di sopra del limite diaframmatico, delle aree grossolane, similbollose, più o meno iperdiafane, talvolta con livelli idroaerei, circondate da spessi sepimenti, dovute a segmenti del tubo digerente presenti nella cavità toracica, che possono raggiungere perfino la cupola pleurica (fig. 13). Nei casi di erniazione di organi parenchimatosi, come la milza o il fegato, si noteranno, a livello toracico, delle zone di opacità. Per contrasto, a livello addominale, si potrà notare la povertà delle anse intestinali presenti, che dà il quadro del cosiddetto «addome vuoto» (fig. 13); in ogni caso sospetto, in presenza di un livello a sede toracica è utile introdurre un sondino nello stomaco e aspirarne il contenuto.

L'esame va praticato nelle proiezioni anteroposteriore e laterolaterale, soprattutto per scoprire la sede della porta erniaria.

Nelle ernie posterolaterali in genere non vi è una linea definita che segni il limite superiore dei visceri; infatti, in genere, manca il sacco erniario. La diagnosi differenziale fra l'ernia diaframmatica e la *relaxatio* e fra l'ernia diaframmatica e la paralisi del d., si basa, soprattutto, sulla dimostrazione radiologica di una linea diaframmatica regolare senza interruzioni, con escursioni respiratorie limitate.

Nelle ernie retrocondrosternali, si nota un'immagine di grandezza variabile, a limiti netti, la quale, nei radiogrammi in anteroposteriore, appare situata, generalmente, immediatamente in vicinanza dell'immagine cardiaca (di solito a destra) (fig. 14), mentre nei radiogrammi in laterale occupa la metà anteriore del torace, mantenendosi, specie inferiormente, a stretto contatto con la parete toracica (fig. 15).

Nelle ernie da aplasia dello iato esofageo, i segni radiologici sono quelli di tutte le ernie iatali; l'esame con pasto opaco permette di evidenziare lo spostamento, più o meno completo, dello stomaco entro il torace.

Fig. 14. Esame radiografico diretto di ernia diaframmatica retrocondrosternale.

Fig. 15. Immagine radiografica in proiezione laterale di ernia diaframmatica retrocondrosternale.

Digitized by Google

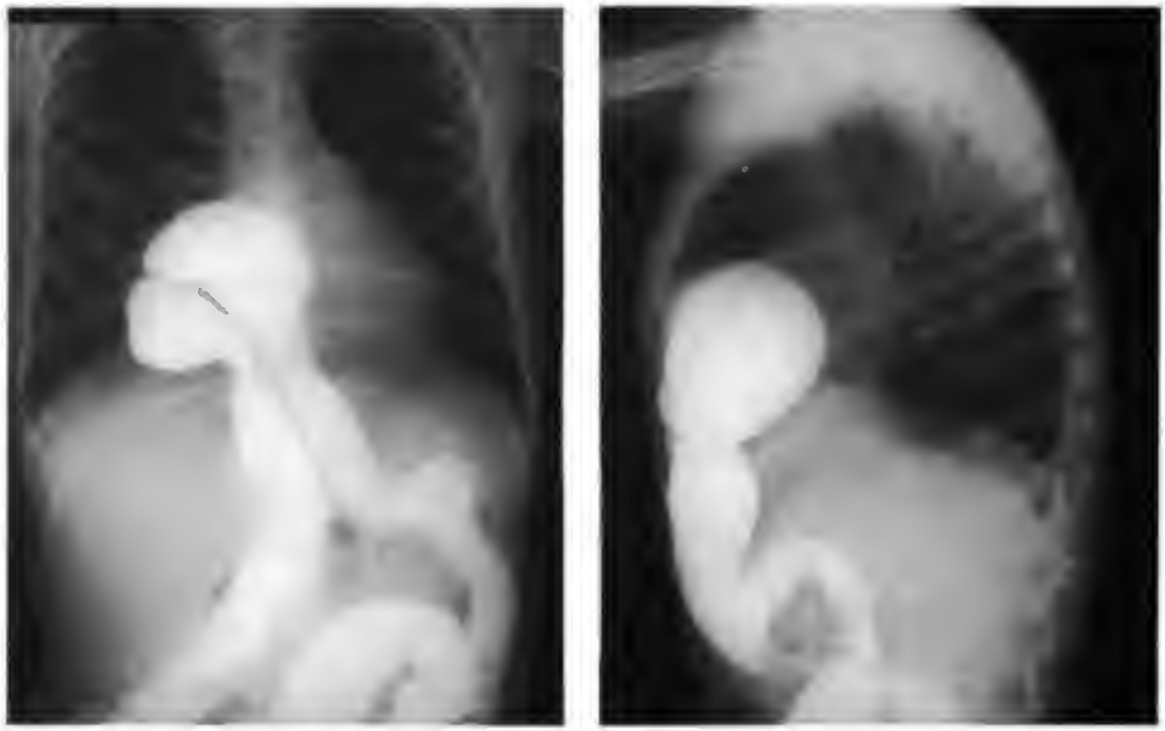


Fig. 16. Esame radiografico mediante clisma opaco di ernia diaframmatica retrosternale. *A sinistra*: in proiezione anterolaterale; *a destra*: in proiezione laterale.

Certamente dovranno essere prese in considerazione altre possibili forme morbose, le quali possono dare analoghi aspetti, come il polmone policistico, raccolte idrogassose, formazioni cistiche, immagini di enfisema bolloso, tumori e cisti congenite del mediastino. Un accurato esame clinico, confortato dai dati rilevabili dalle indagini radiologiche, permetterà il più delle volte di accertare la diagnosi.

Talvolta potrà essere di grande utilità comparare i radiogrammi ottenuti in posizione eretta con quelli ottenuti in posizione di Trendelenburg. Caratteristico è il mutevole reperto radiografico da un esame all'altro.

La determinazione dell'ampiezza della porta erniaria oltreché della sua sede potrebbe essere un dato non trascurabile ai fini della valutazione preventiva della tecnica chirurgica da adottare; ma essa non può essere dedotta dalla estensione della discontinuità del profilo diaframmatico, che è dovuto soprattutto alla interposizione dei visceri addominali fra parete toracica e cupola diaframmatica. La porta non è mai direttamente visibile: l'immagine biloculata di un viscere (stomaco, colon) in distensione gassosa o contenente del mezzo di contrasto, può invece darci un'idea precisa delle dimensioni della porta, quando il livello di restringimento del viscere corrisponde all'altezza del d.

L'esame radiografico con pasto opaco e quello con clisma opaco, permettono la visualizzazione della posizione dello stomaco, delle anse intestinali, e del grosso intestino (figg. 16 e 17); essi sono unanimemente sconsigliati nel neonato e nel lattante che presentino gravi disturbi del respiro o cardiocircolatori, o per i quali si sospettino complicanze di strozzamento dell'ernia. Viene suggerita la possibilità di adoperare scarse quantità di Lipiodol® *per os*. Tali esami possono invece essere praticati, con le dovute cautele, in quei bambini che non presentino una sintomatologia allarmante, meglio ancora se in età inoltrata; la loro utilità nella diagnosi differenziale può essere molto significativa.

Il pneumoperitoneo, come manovra tendente ad evidenziare un eventuale sacco erniario poichè lo dissocia nella radiografia dalla massa degli organi erniati, ha valore soltanto se positivo, qualora cioè sia presente il sacco e non esistano aderenze fra visceri e sacco stesso, particolarmente a livello dei margini della lacuna diaframmatica, che impediscano il passaggio del gas. D'altro canto esso non è scevro di pericoli per la possibilità di provocare un pneumotorace con gravi ripercussioni sullo stato del paziente.

Può essere vantaggioso, a scopo dimostrativo e qualora si abbia del tempo a disposizione, praticare un esame stratigrafico; esso potrà servire a dimostrare la presenza di un sacco.

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico delle ernie diaframmatiche congenite consiste nella riposizione dei visceri erniari nell'addome e nella chiusura del difetto diaframmatico. La via addominale è la più seguita anche se non mancano i sostenitori della via toracica o della toracolaparotomia. La riposizione dei visceri nell'addome è di frequente resa difficoltosa dalla discrepanza fra il loro volume e quello della cavità addominale che è spesso poco sviluppata. Ciò talvolta rende impossibile la chiusura completa della laparotomia e obbligatoria la creazione di un laparocele. Anche l'incisione lombotomica presenta dei vantaggi.

La chiusura del difetto diaframmatico viene eseguita

Digitized by Google

Fig. 17. Esame radiografico mediante clisma opaco di ernia di Bochdalek. *A sinistra*: in proiezione anterolaterale; *a destra*: in proiezione laterale.

suturando direttamente i suoi bordi con materiale non riassorbibile. Quando il difetto diaframmatico è molto ampio può essere necessario ricorrere a plastiche osteomuscolari (Valdoni), aponeurotiche e con materiale alloplastico vario. Il trattamento postoperatorio è dominato dal problema dell'insufficienza respiratoria spesso di gravità notevole.

Ernie iatali

Le *ernie dello iato esofageo*, piuttosto frequenti, occupano il terzo posto, dopo la colelitiasi e l'ulcera duodenale, nella patologia dell'addome alto; la loro frequenza reale è anche maggiore, ove si considerino i dati radiologici condotti sistematicamente. Per quanto presenti in tutte le età, colpiscono più frequentemente gli individui nel 5° decennio della vita senza particolare predilezione di sesso.

È indispensabile un breve richiamo anatomico sui meccanismi di contenzione gastroesofagei.

Lo *iato esofageo*, delimitato dai due pilastri mediali del diaframma, è situato fra la X e l'XI vertebra toracica. Di forma ovalare, con il maggior asse disposto obliquamente dall'alto verso il basso e dall'avanti all'indietro, è situato subito a sinistra della linea mediana ed al davanti dell'orifizio aortico; misura in media 2,5 cm di diametro ed ha più la forma di una doccia o canale, che di un foro, a causa dello spessore della muscolatura dei pilastri.

Alla sua costituzione partecipano prevalentemente le fibre muscolari del pilastro destro: esse abbracciano l'esofago sul davanti ed ai lati a mo' di fionda o laccio (Allison) (fig. 18) e contraendosi accentuano l'angolo di His (angolo esofago-gastrico, incisura cardiale); esse vengono anche denominate sfintere esterno dell'esofago (pinza diaframmatica); divaricandosi delimitano uno spazio libero retroesofageo, di forma triangolare (punto debole retroesofageo). Fra l'orifizio muscolare diaframmatico e l'esofago, è interposto tessuto cellulare lasso, continuazione del cellulare retroperitoneale, la cui importanza è notevole in quanto consente lo scorrimento dell'esofago durante i suoi movimenti peristaltici e durante i movimenti respiratori del d.

Lo scorrimento dell'esofago è limitato dalla *membrana frenoesofagea* che è un insieme ligamentoso costituito dalla fascia fibro-elastica di Bertelli-Laimer, dalle fibre muscolari sopradiaframmatiche di Iuvara e addominali del Rouget; ha una ampiezza di ca. 3 cm verso l'alto ed altrettanti verso il basso (fig. 19).

Notevole importanza agli effetti della contenzione gastroesofagea riveste l'*angolo di His* che si costituisce nel punto di penetrazione dell'esofago nella grande tuberosità gastrica. Questo angolo acuto è variabile in rapporto all'età, alla costituzione ed ai momenti fisiologici. Più acuto negli adulti normotipi ed a stomaco pieno, meno acuto nei neonati e lattanti, nei brachitipi ed a stomaco vuoto.

In corrispondenza dell'angolo di His, fibre muscolari pas-

Fig. 18. Strutture muscolari delimitanti lo iato esofageo.

Digitized by Google

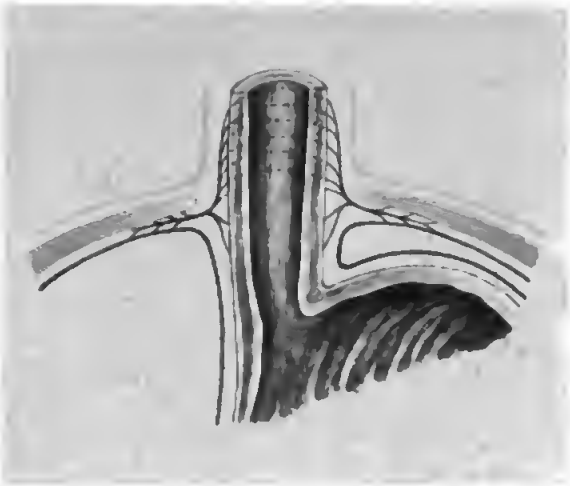


Fig. 19. Elementi anatomici costituenti la membrana frenoesofagea.

sano a ponte dalla faccia anteriore a quella posteriore dello stomaco formando il *collare* (*bretella* o *cravatta*) di Helvetius.

La mucosa esofagea e quella gastrica formano nel punto di passaggio in corrispondenza dell'angolo di His uno sperone valvolare (*valvola semilunare di Von Gubaroff*) che, applicata con il suo margine libero alla piccola curvatura gastrica, si apre al passaggio del bolo alimentare.

Anche i legamenti che fissano lo stomaco ed in particolare il legamento gastro-frenico e la *pars condensa* del piccolo epiploon, prendono parte insieme all'arteria gastrica sinistra (*ancora di Moynihan*) al complesso meccanismo di contenzione gastro-esofagea (meccanismi extrasfinterici).

Lo *sfintere esofageo inferiore*, sulla cui struttura anatomica molto si è discusso, e la cui sede è stata individuata, da ricerche manometriche e radiologiche combinate, negli ultimi 2-3 cm di esofago, viene oggi considerato come uno sfintere funzionale senza base anatomica.

La classificazione di Åkerlund (1926) (fig. 20) è ancor oggi molto valida:

a) *ernie iatali da scivolamento*; b) *ernie da esofago corto*; c) *ernie iatali paraesofagee*;.

Per completezza vanno aggiunte le ernie miste, da combinazione dei primi due tipi.

L'endobrachiesofago, a stretto rigore, non rientra nella patologia delle ernie iatali (v. ESOFAGO).

Le ernie *da scivolamento* sono, per la loro frequenza (ca. il 90% di tutte le ernie iatali), di gran lunga le più importanti. Sono caratterizzate dalla dislocazione nel torace, per lo più transitoria (ernie scivolanti), del cardias o di una porzione maggiore di stomaco (fig. 20, *A*). L'esofago, che conserva almeno all'inizio la lunghezza normale, può assumere una disposizione sinuosa. L'esofagite cronica con periesofagite secondaria può determinare una riduzione della lunghezza dell'esofago (brachiesofago secondario) e provocare la fissazione del cardias in una posizione più o meno alta al di sopra dello iato esofageo.

Le ernie iatali *da esofago corto congenito* (brachiesofago congenito) (fig. 20, *B*) si distinguono per la costante presenza del cardias al disopra dello iato esofageo ad un'altezza maggiore o minore a seconda della brevità dell'esofago; più correttamente vanno considerate come delle ectopie (Valdoni). Il sacco peritoneale non è costante. La loro frequenza è di ca. il 2%.

A differenza delle precedenti, nelle ernie *paraesofagee*, il cardias è normalmente situato al disotto dello iato esofageo, mentre il viscere erniato è rappresentato dal fondo gastrico od anche da altri visceri (epiploon, colon, tenue, milza) i quali si insinuano fra il bordo dello iato esofageo e l'esofago (fig. 20, *C*).

La costante presenza di un sacco erniario spesso molto ampio, viene da alcuni AA. attribuita alla persistenza del recesso pneumoenterico. La loro frequenza è di ca. l'8%.

Le ernie *miste* sono rappresentate dall'associazione dell'ernia paraesofagea e dell'ernia da scivolamento.

Etiopatogenesi

I fattori congeniti ai quali si è già fatto cenno (abnorme ampiezza dello iato esofageo, ipoplasia dei pilastri, etc.), la maggior ampiezza dell'angolo esofago-gastrico di His e l'eccessiva lassità della membrana di Bertelli-Laimer e dei legamenti gastrofrenici, sono più facilmente individuabili nell'età pediatrica, mentre nell'età adulta sono riconoscibili quasi sempre i fattori etiopatogenetici acquisiti, anche se spesso chiaramente sovrapposti su una generica predisposizione congenita.

Fra i fattori acquisiti, comuni a quelli chiamati in causa per la patogenesi delle ernie in generale: l'aumento della pressione addominale per obesità, ascite, gli accessi di tosse nelle bronchiti croniche, il dimagramento.

La comparsa dell'ernia iatale nel 20% ca. delle donne gravide, soprattutto negli ultimi mesi di gravidanza (ernia destinata perlopiù a scomparire dopo il parto) ha richiamato l'attenzione sull'importanza che alcuni ormoni esercitano sul tono ligamentoso-muscolare riscontrabile nelle disendocrinopatie (come la triade di Hillemand).

L'eccessiva contrattilità della muscolatura esofagea da ipertono vagale primitivo o secondario a stimoli irritativi, a punto di partenza dal territorio splancnico (colelitiasi, ulcera gastroduodenale, appendicite cronica), sono stati riconosciuti in clinica (e dimostrati sperimentalmente) come fattori etiopatogenetici di importanza notevole.

Sintomatologia

Le ernie iatali dell'adulto, che possono decorrere asintomatiche, presentano un quadro clinico estremamente variabile e poliedrico.

Carattere distintivo nelle ernie iatali da scivolamento è che i sintomi sono secondari al reflusso gastro-esofageo a causa della scomparsa dell'angolo di His e del cedimento di tutti o parte dei meccanismi antireflusso (v. sopra). Nell'ernia paraesofagea, la conservazione dell'angolo di His impedisce il reflusso; sono pertanto assenti i sintomi ad esso secondari.

La sintomatologia dell'ernia iatale, non in diretto rapporto con il volume dell'ernia, viene classicamente distinta in: addominale, cardiaca, respiratoria, anemica, a seconda del predominare dei vari sintomi che tuttavia possono essere fra loro associati.

Nella sindrome addominale, i dolori (gravativi, costrittivi, urenti) a sede epigastrica alta o retroxifoidea, talvolta precordiali, irradiati al dorso (connessioni vagali), non hanno una periodicità stagionale o giornaliera e non hanno rapporto con i pasti (come nell'ulcera gastroduodenale); compaiono frequentemente con la flessione del tronco in avanti (segno del laccio da scarpe; segno del fazzoletto) o durante i bruschi ed intensi aumenti di pressione addominale (sforzi, tosse, defecazione).

Frequente l'insorgenza durante la notte soprattutto dopo pasti copiosi, con irradiazione al giugulo e sensazione di soffocamento (reflusso di materiale acido dallo stomaco nell'esofago). La pirosi retrosternale notturna (specie nel

Digitized by Google

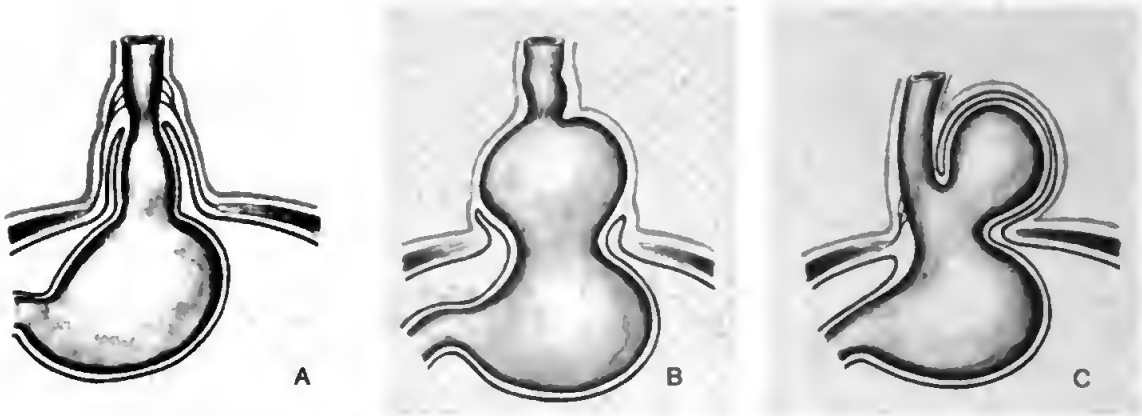


Fig. 20. Classificazione di Åkerlund delle ernie iatali: *A*) ernia da scivolamento; *B*) ernia da esofago corto; *C*) ernia paraesofagea.

decubito laterale destro), può essere a lungo l'unico segno (pirosi precoce) o può al contrario comparire molto tardivamente.

Ai dolori su descritti si accompagnano eruttazioni, rigurgiti alimentari ed acquosi, disfagia (più per i liquidi che per i solidi), singhiozzo, rumori di gorgoglio sincroni con il respiro.

Tutti i sintomi della sindrome addominale sono sostenuti dall'incontinenza cardiale e dal reflusso acido con conseguente esofagite; l'ipersecrezione gastrica e i disturbi dell'alvo (stipsi o diarrea) dalla irritazione vagale.

Nel 20-30% ca. dei casi la sintomatologia è prevalentemente cardiaca, ed è rappresentata da dolori anginoidi o *angor*, da alterazioni del ritmo cardiaco, che non si accompagnano, se non raramente, ad alterazioni del tracciato ECG (di tipo ipossico). Sono più frequenti a pazienti in decubito supino (durante la notte) dopo pasti abbondanti (riflessi a punto di partenza dal tratto esofago-cardiale o compressione diretta sul cuore, nel caso delle ernie paraesofagee).

La sindrome respiratoria, raramente isolata, è caratterizzata da dispnea parossistica o continua (da spasmo bronchiale), tosse secca e stizzosa, talvolta cianosi.

La sindrome anemica, presente nel 10% ca. dei casi, talvolta normocromica, è più spesso ipocromica, con microcitemia. È causata da microemorragie a livello dell'esofago (esofagite), dello stomaco (gastrite), e dalla ipochilia che determina un alterato assorbimento intestinale.

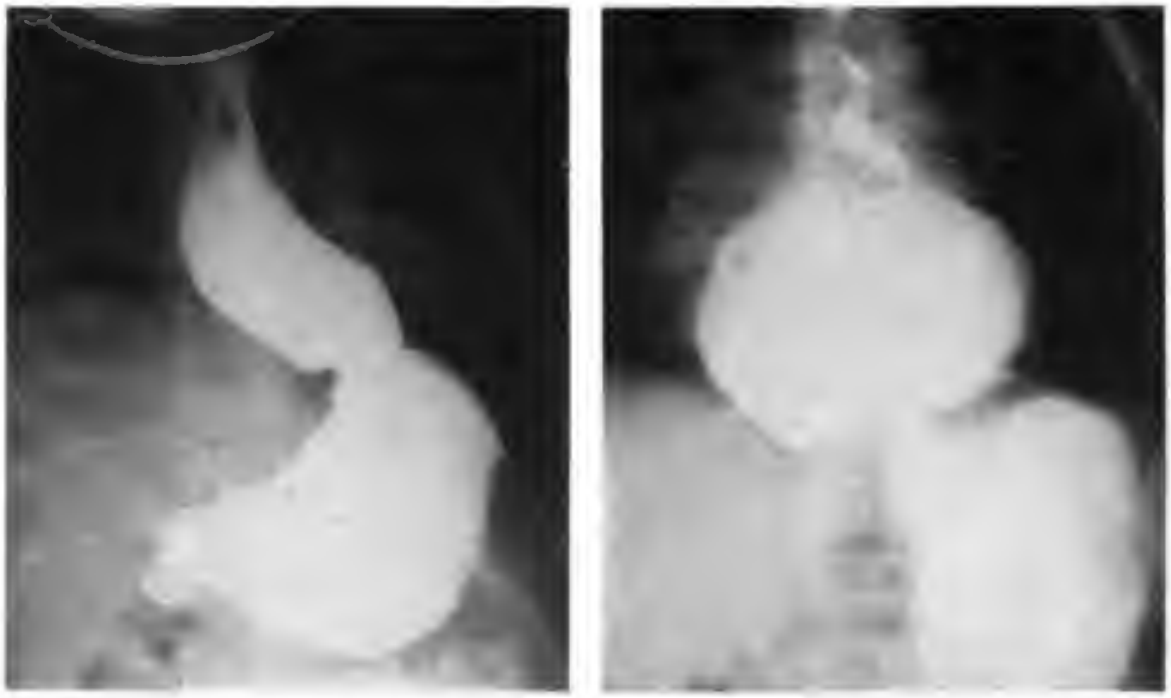


Fig. 21. *A sinistra*: ernia iatale con esofago corto; *o destra*: ernia iatale con stomaco a clessidra.

77 - IV.

Digitized by Google

Le complicanze delle ernie iatali da scivolamento, secondarie al reflusso gastro-esofageo, sono rappresentate dall'esofagite e dalla evoluzione di questa (erosioni ed ulcerazioni, perforazione, emorragie occulte o grandi emorragie), e dalla evoluzione della esofagite verso stenosi cicatriziale che attenua sino alla scomparsa l'iniziale sintomatologia ma si accompagna a tutti i segni della stenosi dell'esofago. (V. anche: ESOFAGO).

La complicanza più grave dell'ernia paraesofagea è rappresentata dallo strozzamento che evolve rapidamente con sintomatologia cardiorespiratoria (dispnea, collasso cardiovascolare); diaframmatica (singhiozzo); o esofago-gastrica (ematemesi, melena). Non rare sono le complicanze respiratorie (pleurite, empiema, broncopolmonite) e le tromboflebiti degli arti. Il volvolo dello stomaco è la complicanza più rara.

L'*esame radiologico* è fondamentale per l'accertamento diagnostico e la sua accuratezza è indispensabile per la dimostrazione delle piccole ernie iatali da scivolamento che possono presentare una grave sintomatologia non necessariamente in rapporto alle dimensioni dell'ernia, ma in rapporto all'entità del reflusso.

L'esame radiologico si propone infatti di mettere in evidenza il reflusso, che è espressione dell'insufficienza dei meccanismi contentivi, e di ottenere la diretta dimostrazione dell'ernia.

Gli accorgimenti utili alla dimostrazione radiologica sono rappresentati da: esame praticato in posizione prona ed in Trendelenburg, con flessione del tronco in avanti o compressione sull'addome; radiogrammi eseguiti durante il ponzamento, la tosse o sotto manovra di Valsalva; realizzando una sovradistensione gastrica con mezzo di contrasto a basso peso specifico o una insufflazione del colon; uso di roentgencinematografia.

Nelle ernie iatali voluminose paraesofagee può essere messo in evidenza, oltre alla porzione di stomaco erniato, un'atteggiamento a volvolo del viscere stesso con la grande curva rivolta verso l'alto.

L'esame radiografico del torace, nel caso di grosse ernie iatali (da scivolamento o paraesofagee), può frequentemente dimostrare un'immagine gassosa retrocardiaca (proiezione laterale) o un'immagine di doppio contorno dell'ombra cardiaca, più evidente a destra. Talvolta queste immagini possono simulare opacità polmonari escavate od opacità paravertebrali.

L'aspetto è variabile in rapporto alla distensione gassosa dello stomaco, alla posizione del paziente, alla presenza di altri visceri.

Fra i segni indiretti di ernia iatale: tortuosità dell'esofago e sua deviazione verso destra del tratto epifrenico; arresto più evidente del mezzo di contrasto al di sopra dello sfintere esofageo inferiore; immagine ad anello di Saturno (prolasso della mucosa esofagea). V. ESOFAGO.

Fra i segni gastrici: impianto alto del cardias con abolizione o riduzione dell'angolo gastro-esofageo di His (segno del campanello da tavolo); aspetto « a ventaglio » delle pliche mucose gastriche del fondo; riduzione o scomparsa della bolla gastrica con distacco del profilo della grande tuberosità gastrica da quello diaframmatico.

Molto importante la dimostrazione radiologica del reflusso gastroesofageo e della sua entità, per la quale sono utili le manovre di compressione sopra indicate. Inoltre l'indagine radiologica deve fornire dati utili alla ricerca e al riconoscimento delle complicanze del reflusso stesso: esofagite (discinesia esofagea, ispessimento delle pliche esofagee); ulcerazioni (immagini di *plus* uniche o multiple, piccole immagini spiculari); stenosi (rigidità concentrica e riduzione del calibro del lume esofageo); accorciamento reale del viscere e sua entità; eventuale coesistenza di cancro dell'esofago o dello stomaco.

L'indagine radiologica è volta anche al riconoscimento di eventuali lesioni associate (calcolosi della colecisti, ulcera gastroduodenale, diverticulosi del colon), causali (cifoscoliosi) o espressione di complicanze, soprattutto respiratorie.

Un utile mezzo di indagine è rappresentato dalla *esofago-gastroscopia* (v. anche: ESOFAGOSCOPIA; GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA) che più facilmente dell'esame radiologico può dimostrare non solo le lesioni secondarie al reflusso gastroesofageo, ma soprattutto l'esistenza dell'ernia iatale con la risalita del cardias verso l'alto.

Nei casi in cui le indagini cliniche, radiologiche ed endoscopiche siano negative, in presenza di una sintomatologia dolorosa precordiale di tipo urente, è utile il *test di Bernsteln* che consiste nell'introdurre un tubo di polietilene fino al terzo medio dell'esofago e nell'instillare attraverso di esso della soluzione fisiologica con la velocità di CL gtt al min per 5 min. Se entro questo tempo non compare dolore si continua la prova con l'instillazione di una soluzione di HCl 0,10 *N* alla stessa velocità per 10 min. Se entro questo termine compare dolore, la prova è giudicata positiva (nell'esofago normale il dolore non compare).

La misurazione contemporanea dei valori pressori intraesofagei e il riconoscimento della sede dello iato diaframmatico e del pH rappresentano il *test di Tuttle e Grossman*: previa introduzione nello stomaco di 300 ml di HCl 0,10 *N*, si introduce nell'esofago un sottile tubo al cui estremo è sistemato un elettrodo esploratore. Il tubo è raccordato ad un oscillometro e l'elettrodo ad un pHmetro. Il rilievo combinato delle pressioni (gastrica, esofagea e al punto di passaggio gastroesofageo) e del pH, da indicazioni costantemente attendibili.

(V. anche: ESOFAGO, *fisiologia; esofagite peptica*).

Terapia

Nei casi a sintomatologia modesta e senza complicazioni, si raggiungono ottimi risultati con il rispetto di alcune norme dietetiche (pasti piccoli, alimenti facilmente digeribili, assunzione di liquidi a distanza dai pasti) e con la terapia di posizione (posizione semiseduta durante il sonno ed eretta dopo i pasti), che soprattutto nei bambini dà ottimi risultati. Molto utile la cura delle cause predisponenti (obesità, meteorismo addominale, stitichezza, stati emotivi, etc.) e la terapia sintomatica (antiacidi, antianemici, etc.).

La terapia chirurgica è volta alla correzione anatomica dell'ernia e alla ricostruzione dei meccanismi di contenzione gastroesofagei antireflusso.

L'intervento può essere eseguito per via addominale, per via toracica, o per via toraco-addominale.

Le incisioni laparotomiche preferite sono la mediana xifombelicale e la paramediana sinistra. I cardini del trattamento chirurgico (fig. 22) sono rappresentati dalla riposizione addominale del viscere erniato, dalla incisione della membrana freno-esofagea, dalla ricostituzione della ampiezza normale dello iato esofageo mediante sutura posteriore dei pilastri diaframmatici e dalla sutura dell'esofago alla porzione addominale della membrana di Bertelli-Laimer.

L'esperienza ha dimostrato che l'intervento così schematizzato deve essere completato dalla ricostituzione dell'angolo di His (plastica antireflusso) mediante sutura esofago-tuberositaria (Lortat-Jacob) o avvolgimento periesofageo del fondo gastrico (*funduplicatio* di Nissen). Utile

Digitized by Google

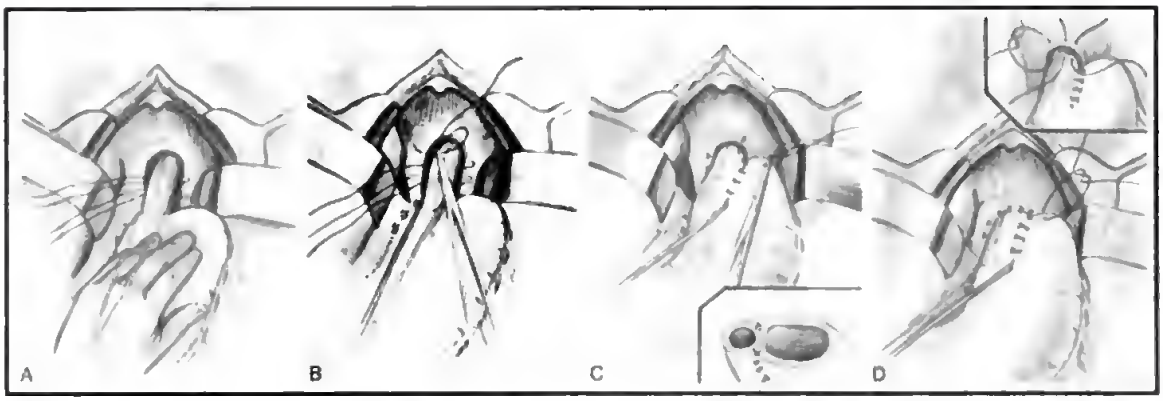


Fig. 22. Trattamento chirurgico delle ernie iatali: *A* e *B*) sutura posteriore dei pilastri diaframmatici; *C*) ricostituzione dell'angolo di His; *D*) ancoraggio del fondo gastrico e dell'esofago ai margini dello iato.

complemento la ricostituzione del legamento gastro-frenico e la gastropessia anteriore longitudinale o doppia.

Nelle ernie paraesofagee sono tempi importanti la resezione del sacco, la sutura latero-esofagea sinistra dei pilastri diaframmatici e la fissazione del fondo gastrico al d. (Harrington e Madden).

Gli interventi per via toracica (toracotomia sinistra sull'VIII costa o sull'8° spazio intercostale) hanno un'indicazione precisa in tutti i casi di accorciamento secondario dell'esofago la cui correzione richiede un accurato controllo visivo. Hanno però l'inconveniente di non consentire una ricostruzione dell'angolo di His a meno che non si associ una frenicotomia (Duhamel).

Nei casi di brachiesofago congenito (esofago corto congenito) o acquisito, non riducibile, più che alla dislocazione dello stomaco nel torace, il trattamento chirurgico è volto alla correzione del reflusso.

La trasposizione anteriore dello iato esofageo per via toracica (Merendino), trasponendo più in alto lo iato esofageo, può essere utile nei casi nei quali l'accorciamento esofageo è di pochi centimetri.

L'intervento antireflusso è rappresentato fondamentalmente dalla *funduplicatio* (fig. 23) che può essere effettuata anche per via intratoracica (Nissen).

La correzione della stenosi esofagea secondaria ad esofagite si può ottenere con dilatazioni o previa resezione del tratto stenotico, con ricostituzione della continuità esofagea utilizzando diverse metodiche: esofagoplastiche di sostituzione (esofago-colon plastica, esofago-digiuno plastica, esofago-ileo plastica, esofago-gastro plastica) o con la trasposizione toracica dello stomaco (secondo Valdoni).

Lesioni del diaframma ed ernie traumatiche

Le *ernie traumatiche* del d. sono divenute più frequenti in rapporto all'aumentata incidenza dei traumi della strada. La soluzione di continuo può essere determinata *da ferite* del muscolo (da arma bianca o da fuoco, da schegge, da monconi di fratture costali) o *da rotture*, conseguenti a traumi chiusi, più frequenti, dell'addome e del torace; anche sforzi violenti (parto, brusche contrazioni muscolari), possono provocare la rottura del d. Sono più frequenti a sinistra che a destra per l'azione protettiva esercitata dal fegato. Il meccanismo è quello di un aumento della pressione endoaddominale, a glottide aperta, sì che la pressione del torace non bilanci più quella dell'addome. La soluzione di continuo diaframmatica mette in comunicazione la cavità addominale con quella toracica: la pressione negativa di quest'ultima spiega la costante risalita dei visceri addominali, anche se l'evenienza inversa è eccezionalmente possibile (Beale, Santy, Prat e Quénu).

L'entrata dell'agente lesivo potrà essere nel torace o nell'addome; il decorso di esso sarà obliquo, longitudinale, ma anche (data la disposizione anatomica del d.) orizzontale, se all'altezza degli ultimi 6 spazi intercostali. Nelle ferite di guerra il tragitto dei proiettili può essere il più impensato: si comprende come il foro di entrata possa essere in zone molto discoste dal d. (ad es., fossa sopraelaveare).

Generalmente concomitano lesioni anche multiple di visceri toracici e addominali. Tuttavia, un proiettile che penetri alla base toracica nella fase inspiratoria può lacerare il d. senza causare lesioni addominali e, nelle ferite del seno costodiaframmatico in fase espiratoria, il polmone può non essere interessato, sempre che si tratti di agenti vulneranti a scarsa forza di penetrazione.

Vari sono l'entità e l'aspetto delle ferite: da quelle grandi poco più del proiettile vulnerante (proiettili camiciati), alle lacerazioni lineari delle ferite tangenziali, a quelle estese, irregolari e con perdita di sostanza delle gravi ferite da scheggia.

Numerose le osservazioni di ritenzione di un proiettile nello spessore del muscolo.

La sintomatologia è caratterizzata dallo shock trauma-

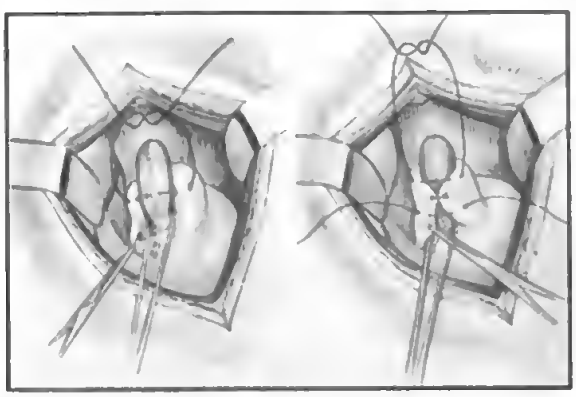


Fig. 23. Tempi della *funduplicatio* secondo Nissen.

Digitized by Google

tico e dai sintomi legati alle eventuali lesioni di altri visceri (rottura di milza, del fegato, del rene, etc.) e da quelli secondari alla occupazione toracica da parte dei visceri erniati (compressione del polmone, spostamento del mediastino) aggravata dall'eventuale emotorace e pneumotorace.

È da tener presente che il sintomo *difesa addominale* compare, sia che siano lesi visceri dell'addome, che per il solo interessamento della pleura diaframmatica. Nelle gravi ferite toraciche si può scorgere il d. leso. La fuoruscita di un viscere addominale, di alimenti, di epiploon (più frequente) da una ferita toracica indica la partecipazione del d. Anche il dolore alla spalla o al precordio è sintomo che depone per la lesione diaframmatica.

L'occlusione intestinale da ileo paralitico o meccanico può ulteriormente aggravare il quadro clinico.

L'*esame radiografica* è indispensabile per la diagnosi: oltre l'accertamento delle eventuali lesioni scheletriche concomitanti (fratture costali, sternali) è significativa la presenza di immagini radiotrasparenti (intestino) o radiopache (milza, fegato, epiploon), associate alla compressione polmonare con spostamento del mediastino.

L'esame radiografico con mezzo di contrasto, quando è possibile, può mettere in evidenza l'aspetto bilobato dello stomaco parzialmente erniato o del colon.

Le rotture diaframmatiche possono evolvere con un quadro clinico meno drammatico e giungere fino alla guarigione quando manchi il dislocamento dei visceri addominali per il tamponamento della soluzione di continuo da parte del fegato o di un lembo di epiploon.

La zona cicatriziale rappresenta tuttavia un punto debole che può cedere bruscamente (ernia diaframmatica postraumatica tardiva senza sacco) o progressivamente (ernia diaframmatica tardiva vera con sacco).

Ad una lesione del nervo frenico può far seguito la *relaxatia* diaframmatica postraumatica circoscritta o diffusa.

L'assenza del sacco, tipica delle ernie traumatiche, consente l'istituirsi, nei casi a lungo decorso, di estese e tenaci aderenze fra i visceri erniati ed il polmone, il pericardio, la pleura, l'aorta.

Le complicanze, in ordine di frequenza, sono rappresentate dallo strozzamento, l'intasamento, le emorragie digestive, il volvolo dello stomaco.

Il trattamento chirurgico delle ernie diaframmatiche traumatiche deve essere il più precoce possibile, compatibilmente con le condizioni generali del paziente, e deve tenere conto delle eventuali lesioni di altri visceri addominali o toracici.

La via di aggressione chirurgica è elettivamente rappresentata dalla toracotomia con una laparotomia complementare al bisogno. Nelle ernie traumatiche non recenti, la via toracica è d'obbligo, in considerazione delle possibili aderenze viscerali.

Un breve cenno meritano le lesioni del d. provocate dalla perforazione spontanea di empiemi, di ascessi subfrenici, di flemmoni della loggia renale ed i decubiti da corpi estranei e da tubi di drenaggio.

Le *ernie intercostali addominali* sono dovute alla lacerazione dei muscoli intercostali e delle corrispondenti inserzioni costali del d., in genere causate da contrazioni muscolari brusche e violente, attraverso la quale può farsi strada un'ansa del tenue con comparsa di una tumefazione riducibile situata in genere lungo il 7°, 8° o 9° spazio intercostale.

Si distinguono dal pneumocele per il precedente anamnestico del trauma toracico con eventuali fratture costali, e per l'apprezzamento di una caratteristica crepitazione rilevabile alla palpazione del polmone erniato.

Le ernie intercostali, per la cui diagnosi differenziale deve essere ancora presa in considerazione qualsiasi tumefazione nelle sedi descritte (ascessi freddi, tumori, etc.), devono essere trattate chirurgicamente secondo i criteri generali della chirurgia toracica e quelli particolari della chirurgia del d. (uso di materiale di sutura non riassorbibile).

Eventratio, paralisi, relaxatio, diaframma molle

L'*eventratia* è rappresentata dall'innalzamento totale (*eventratia* diffusa) o parziale (*eventratia* circoscritta), permanente, di un emidiaframma (eccezionale la forma bilaterale), le cui inserzioni periferiche sono normalmente situate. Può essere congenita (da ipotrofia primitiva della muscolatura diaframmatica) o acquisita (da ipotrofia muscolare secondaria a interruzione della innervazione frenica, per traumi, flogosi, tumori).

La *paralisi del d.*, oltre che a lesioni traumatiche del nervo frenico (v. CERVICALE PLESSO) in un punto del suo decorso, può esser causata da flogosi, compressione od infiltrazione del nervo da parte di adenopatie mediastiniche, aneurismi, tumori; a nevriti tossinfettive (difterite), a lesioni midollari cervicali (traumatiche, flogistiche, tumorali), a lesioni cerebrali (encefalite epidemica).

Le forme unilaterali, quando insorgono bruscamente, possono accompagnarsi ad una sintomatologia drammatica, risolta la quale, attraverso un più o meno breve periodo di adattamento funzionale, possono essere ben tollerate; si accompagnano tuttavia a disturbi derivanti dalla dislocazione dei visceri addominali (v. sotto). La sintomatologia si attenua sino a scomparire nelle forme transitorie mentre si cronicizza e si aggrava nelle forme definitive (da lesioni irreversibili).

Un cenno a parte meritano le paralisi diaframmatiche da trauma ostetrico (lesione del plesso cervicale con associata paralisi brachiale), più frequenti a destra.

L'*eventratia* si distingue dalla *ectapia* (unilaterale o bilaterale) la quale è caratterizzata dall'innalzamento del d. dovuto ad una sede più alta delle sue inserzioni.

Nella *relaxatio* l'innalzamento diaframmatico (in genere unilaterale) (figg. 24 e 25) è secondario ad un rilasciamento per paralisi acquisita del muscolo che conserva la sua struttura normale.

Il *d. molle*, normalmente inserito ed innervato, è carat-

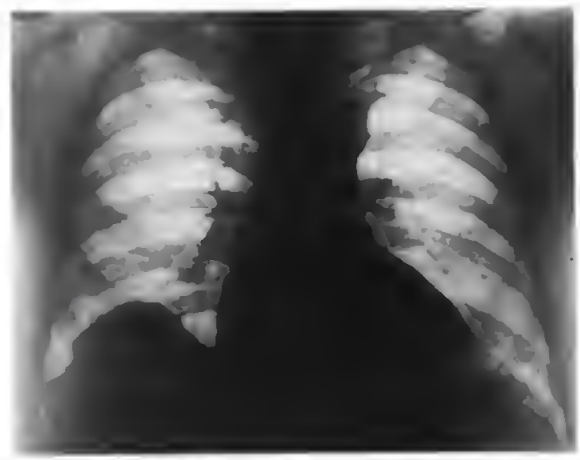


Fig. 24. Immagine radiografica di *relaxatio* circoscritta all'emidiaframma destro.

Digitized by Google

Fig. 25. Immagine di *relaxatio* destra: il pneumoperitoneo mette in risalto l'innalzamento del d.

terizzato da un maggiore innalzamento del muscolo durante l'espirazione per una sua particolare lassità.

L'*eventrotio* di origine congenita, più rara dell'ernia diaframmatica congenita delle cupole (ca. il 30% di queste), colpisce più il sesso maschile che il femminile ed è riscontrabile in tutte le età. È quasi regolarmente unilaterale e, nella forma diffusa, colpisce prevalentemente il lato sinistro (80% dei casi); il d. può risalire anche molto in alto, sino alla II costa; il rene può essere a sede ectopica alta. Nella forma circoscritta il sollevamento diaframmatico è di entità più modesta, più frequente a destra (90%), a sede anterolaterale, spesso associato a lobulazione epatica accessoria (dismorfia circoscritta epatodiaframmatica).

Il d. dal lato colpito si presenta in genere sottile, biancastro, trasparente, di consistenza fibrosa; talvolta ha un aspetto normale; è rivestito dalla pleura e dal peritoneo sulle rispettive facce. Le alterazioni istopatologiche sono rappresentate dalla triade di Felix: scomparsa del tessuto muscolare; presenza di fenomeni degenerativi delle fibre muscolari striate; zona di transizione fra la parte normale e quella patologica.

La situazione alta del d., nella *eventratio* diffusa, si accompagna alla triade anatomoclinica di Fatou: spostamento del cuore, ipoplasia polmonare, dislocazione dei visceri addominali. La triade è di entità variabile in rapporto al sollevamento diaframmatico; la sintomatologia è in stretta correlazione con la triade suddetta e con l'età del paziente.

Nel neonato e nel lattante la sintomatologia è sovrapponibile a quella delle ernie congenite delle cupole (cianosi, dispnea, deviazione del cuore, addome a barca) tanto da richiedere, come per queste ultime, un tempestivo trattamento chirurgico.

La sintomatologia può essere egualmente drammatica nelle forme acquisite dell'adulto (da paralisi del nervo frenico): dispnea, cianosi, tachicardia, dolori anginoidi. È invece subdola nelle forme congenite che superano l'età infantile ed è in genere rappresentata da sintomi respiratori (dispnea, tosse con espettorato mucopurulento, emottisi) o digestivi (disfagia per angolazione esofago-gastrica; vomito, per volvolo gastrico incompleto; ematemesi; ulcera gastroduodenale).

La diagnosi viene posta in base ai reperti dell'esame radiografico del torace eseguito nelle due proiezioni: spostamento controlaterale del cuore; addensamento polmonare da compressione; innalzamento di una cupola diaframmatica, il cui profilo è chiaramente riconoscibile (immagine «disegnata con il compasso»), al di sopra di immagini gassose (stomaco e colon) che delimitano a sinistra un triangolo (detto di Quènu) a base superiore. Nell'*eventratio* diffusa destra è sintomatico il segno di Chilaiditi (interposizione epatodiaframmatica del colon). L'esame radioscopico mette in evidenza il fenomeno di Kienbock o del respiro paradosso: sollevamento dell'emidiaframma affetto nella inspirazione. L'esame chimografico documenta il movimento opposto delle due cupole. Il pneumoperitoneo può essere utile per meglio evidenziare l'immagine sottile («disegnata a compasso») dell'emidiaframma. Indagini radiografiche complementari sono rappresentate dalla stratigrafia, dalla broncografia (per evidenziare eventuali bronchiettasie), dal pneumotorace (rischioso), dall'esame radiografico dell'apparato digerente con mezzo di contrasto (*per os* e per clisma) che documenta le malposizioni secondarie dei visceri (stomaco «a cascata», «a ferro di cavallo», «ad U rovesciata»; sollevamento dell'angolo splenico del colon; interposizione epatodiaframmatica del colon trasverso).

La terapia chirurgica dell'*eventratio* diffusa consiste nella plastica diaframmatica per plicatura (Wood) o per embricatura; può essere indispensabile, soprattutto nelle recidive, l'uso di lembi muscolo-periostei peduncolati o l'impiego di protesi inerti (nylon, dacron, ivalon, tantalio). L'intervento viene di regola eseguito utilizzando un'ampia toracotomia posterolaterale sulla VII costa.

Nelle forme circoscritte, quasi sempre localizzate a destra, la sintomatologia può essere del tutto assente, come avviene in genere nell'età infantile. Quando colpiscono l'emidiaframma sinistro, possono manifestarsi con una sintomatologia simile a quella delle ernie fetali (con sacco) delle cupole, ma in genere con una gravità notevolmente minore.

L'esame radiografico del torace, indispensabile per la diagnosi, può essere rivelatore di un'*eventratio* circoscritta altrimenti asintomatica: innalzamento parziale di una cupola diaframmatica circoscrivente una massa opaca (fegato) con immagine a sole calante, «en brioche» o «a casco», che il pneumoperitoneo può più chiaramente documentare.

La terapia della *eventratio* circoscritta non è necessariamente chirurgica (nei casi localizzati a destra); quando necessario (soprattutto nei casi localizzati a sinistra) l'intervento chirurgico consiste in una plastica per plicatura utilizzando eventualmente protesi di materiale idoneo.

È opportuno accennare brevemente ad altri disturbi dell'innervazione del d. quali gli spasmi del d. ed il clono del d.

Il *frenospasmo* può essere una sequela dell'encefalite epidemica, e causa: polipnea (sino a 80 respiri al min) parossistica o permanente; cianosi; distensione della base toracica.

Contrattura tonica del d. si ha anche nel tetano. In

Digitized by Google

ambedue i casi, esaurite le cure sedative (oppiacei, bagni caldi, etc.) è stata tentata la novocainizzazione e, *extrema ratio*, la sezione dei due nervi frenici.

Il *clono* del d. si manifesta con tosse spastica, sbadiglio e, soprattutto, singhiozzo, spinti a tale parossismo e frequenza da esaurire il paziente. Può comparire per stimolo bulbare (affezioni varie cerebrobulbari e meningee; infezioni; intossicazioni); per irritazione del frenico; per irritazione del d. da lesioni addominali (traumi, peritoniti, febbre tifoide, etc.) e toraciche (pleuriti, pericarditi); per pitiatismo.

La prognosi, in genere buona, è in ragione della durata (anche di mesi) e delle complicanze polmonari.

La terapia si giova di sedativi e dell'impiego di manovre ben note, come: la ingestione di acqua gelata, il lavaggio dello stomaco, l'invitare il paziente a trattenere il fiato il più possibile, a contare, etc.

Mioclonie del d. causano, infine, il cosiddetto singhiozzo epidemico.

Infiammazioni

La *diaframmite a sindrome di Hedblom* è un processo infiammatorio acuto primitivo del d. talvolta esteso alla pleura ed al peritoneo, di etiologia ignota. Può evolvere verso la guarigione con *restitutio ad integrum* o, nei casi più gravi, nella sclerosi fibrosa del muscolo con aderenze pleuriche più o meno estese. La sintomatologia inizia con febbre e brivido, rinite, *dolore* alla base del torace irradiato alla spalla e lungo gli ultimi spazi intercostali, spontaneo o provocato dalla pressione sui punti frenici o dai movimenti respiratori; *dispnea*; contrattura spastica del muscolo trasverso. Gli esami di laboratorio rivelano un aumento notevole del numero dei leucociti. La diagnosi differenziale coinvolge tutte le affezioni pleuropolmonari ed addominali alte che si presentano con una sintomatologia sovrapponibile e consente la diagnosi, il più delle volte, solo per esclusione. La diaframmite acuta primitiva non complicata da partecipazione pleurica e peritoneale guarisce pressoché spontaneamente con l'aiuto di terapia sintomatica; utili si sono dimostrati i farmaci antiflogistici ed il riposo. Può facilmente recidivare.

Le diaframmiti secondarie possono comparire come complicanza di affezioni toraciche ed addominali, acute e croniche, aspecifiche e specifiche.

Fra queste ultime da ricordare la rarissima diaframmite luetica (miosite, gomme) e la diaframmite tubercolare, che può manifestarsi come unica localizzazione o estesa alle sierose che ricoprono il muscolo (perifrenite tubercolare di Loepez).

Il tetano e l'encefalite epidemica possono provocare *spasmi diaframmatici* che si manifestano con polipnea anche notevole, episodica o permanente, associata o meno a cianosi e per la cui terapia, oltre alla somministrazione di sedativi, può essere indispensabile ricorrere alla frenicotomia o alla frenicofrassi.

Il cosiddetto singhiozzo epidemico è causato da *mioclonie del d.* la cui etiopatogenesi può essere in rapporto ad irritazioni del nervo frenico o direttamente del d., a situazioni patologiche contigue (addominali o toraciche), a lesioni del S.N.C., soprattutto bulbari (flogistiche, tossiche).

Cisti e tumori

Affezioni rare, le *cisti* possono essere parassitarie e non parassitarie: queste ultime comprendono gli incistamenti degli embrioni di *Trichinella spiralis*, in genere occasionale reperto di autopsia, e le cisti da echinococco, clinicamente rare. Mentre per la etiopatogenesi si rimanda alla patologia del parassita, qui va ricordato che il lato più colpito è il destro e ciò probabilmente a causa delle connessioni venose o linfatiche interepatodiaframmatiche (attraverso il legamento falciforme).

Le cisti da echinococco del d. si sviluppano prevalentemente verso l'alto, provocando aderenze fra il d. stesso e la base del lobo inferiore del polmone destro. Si accompagnano a dolori di tipo gravativo o puntorio all'ipocondrio o alla base dell'emitorace del lato colpito, talvolta irradiati alla spalla omolaterale. La formazione di una pleurite reattiva e la compressione polmonare si accompagnano ai relativi sintomi, come pure l'eventuale compressione della vena cava inferiore e dell'esofago. Oltre ai variabili dati obiettivi e di laboratorio, è molto importante il rilievo radiologico di un'opacità di volume diverso, rotondeggiante od ovalare, con eventuali immagini calcifiche nel suo contesto, a limiti netti, che deforma il profilo diaframmatico, del quale segue i movimenti.

L'associazione del pneumoperitoneo e del pneumotorace, pur con i suoi limiti, è in grado di ben documentare la situazione anatomopatologica a patto che non siano presenti aderenze.

Anche le cisti idatidee del d. possono andare incontro a suppurazione (febbre, dolore, leucocitosi), od a rottura (con eventuale svuotamento nel cavo pleurico, nel cavo addominale, od in altro viscere (bronchi, cava inferiore, esofago, etc.) con il quale la cisti ha preso aderenza.

La terapia è chirurgica e consiste nella asportazione della cisti per via toracica o addominale, a seconda del lato e della estrinsecazione della cisti (più frequentemente toracica).

Le cisti non parassitarie sono rarissime; i tumori cistici, meno rari, possono essere rappresentati (Nessler) da: cisti mesoteliali, cisti bronchiogeniche, cisti fibrose, a seconda che la loro origine venga interpretata come sequestri di d. primitivo; di tessuto polmonare sequestrato; di origine non determinabile.

Asintomatiche o a scarsa sintomatologia (dolori toracici, tosse, dispnea lieve) e difficilmente obiettivabili, rappresentano spesso solo un reperto radiologico. La terapia è chirurgica (asportazione).

Oltre alle cisti non parassitarie (v. sopra) sono state studiate numerose varietà di *tumori benigni*: lipomi, fibromiomi, angiofibromi, neurofibromi, fibro-lipo-mixomi, fibrolinfangiomi, etc.

I *tumori maligni* sono rappresentati dai sarcomi, nelle loro diverse varietà: miosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma polimorfo.

Rarissimi, i tumori maligni del d., sono quasi sempre occasionale reperto di autopsia.

La sintomatologia, sia dei tumori benigni che di quelli maligni, non è patognomonica ed è in genere, almeno all'inizio, rappresentata da dolori toracici modesti, tosse, dispnea. La diagnosi è affidata alla indagine radiologica.

L'asportazione dei tumori maligni, nei pochi casi descritti nella letteratura, è quasi sempre seguita da recidive a breve distanza di tempo.

Bibliografia

Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, 1940, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Chilaiditi D., *Bull. Mém. Soc. Radiol. Méd.*, 1910, 2, 302.
Domini R., *Chirurgia delle ernie diaframmatiche e del reflusso gastroesofageo*, 1972, Piccin, Padova.
Duhamel B., *Technique chirurgicale infantile*, 1957, Masson, Paris.
Duhamel B., *Riv. Chir. Pediat.*, 1967, 9, 188.
Duhamel B., Haeghel P., Pages R., *Morphogenèse pathologique*, 1966, Masson, Paris.

Digitized by Google

Fevre M., *Chirurgie infantile et orthopèdie*, 1967, Flammarion, Paris.
Gross R. E., *Trattato di chirurgia infantile*, 1956, Sansoni, Firenze.
Marchese G. S., *Radiologia pediatrica*, 1971, Minerva Medica, Torino.
Nissen R., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1956, **81**, 185.
Pellegrini L., *Patologia del diaframma*, 1961, Quaderni di Chirurgia, EMES, Roma.
Pinna C. D., Migliaccio A., *Riv. Gen. Ital. Chir.*, 1962, **3**, 1.
Quénu J., Fatou E., *J. Chir. (Paris)*, 1924, **24**, 1.
Quénu J., Herlemont P., *J. Chir. (Paris)*, 1953, **69**, 101.
Rickham P. P., Johnston J. H., *Chirurgia neonatale*, 1970, Piccin, Padova.
Swenson O., *Pediatric Surgery*, 1958, Appleton, New York.
Valdoni P., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1953.

CANOIDO DANIELE PINNA

DIAGNOSI

F. *diagnostic*. - I. *diagnosis*. - T. *Diagnose*. - S. *diagnóstico*.

La diagnosi è il frutto di una sintesi ragionativa induttivo-deduttiva, rivolta alla risoluzione ed alla precisazione esatta del complesso dei sintomi morbosi che caratterizza l'affezione del paziente.

Al giorno d'oggi la d. è una impresa delicata ed ardua, permeata di un elevato contenuto, oltre che pratico-scientifico, anche etico-sociale, ed è ben lontana dal modo con cui Ippocrate 2500 anni or sono la formulava ai piedi del grande platano eretto nel centro della piazza di Coo. Allora soltanto la semplice e limitata obiettività offriva gli elementi per la d., mentre oggi, oltre alla obiettività, è assolutamente indispensabile il corredo dei mezzi d'indagine senza i quali la d. dei processi morbosi, il cui numero va sempre più crescendo, non può essere formulata con precisione nella gamma dei suoi multiformi aspetti.

Non è possibile schematizzare una metodica che sia costantemente di guida nello svolgersi dei vari momenti destinati alla fine a confluire nella formulazione della d. Solo in linee molto generali possiamo suddividere il procedimento diagnostico in quattro grandi fasi: raccolta degli elementi, valutazione degli elementi, formulazione delle ipotesi e scelta tra le ipotesi (d. differenziale). La prima fase e in parte anche la seconda sono analizzate dettagliatamente sotto le voci ANAMNESI ed ESAME OBIETTIVO. La formulazione e l'analisi critica delle ipotesi chiamano in causa un complesso di svariati fattori che vanno dall'estensione e profondità della cultura del medico, all'esperienza, rapidità e lucidità del sincronismo elaborativo diagnostico, e presuppongono tra l'altro la conoscenza del valore e dei limiti degli innumerevoli metodi d'indagine dei quali via via si è andata e va sempre più arricchendosi la medicina.

La « legge della parsimonia », che consiglia di tentare di interpretare tutte le manifestazioni presentate dal paziente con un'unica malattia, piuttosto che con la coincidenza di più affezioni tra di loro indipendenti, è indubbiamente valida nella maggioranza dei casi ma talora può indurre in errore.

La d. completa non va soltanto posta per mezzo della formale denominazione clinica, ma anche per mezzo dell'esplorazione funzionale di uno o più determinati organi ed apparati eventualmente o prevalentemente compromessi dall'aggressione del male (*d. funzionale*), per mezzo dei rilievi anatomo-clinici dei visceri fondamentalmente colpiti (*d. di sede*), per mezzo delle influenze psichiche, per mezzo della disamina dei rapporti di causalità, per meglio interpretare nei limiti del possibile lo stato, il corso evolutivo della malattia e anche per valutare il giudizio prognostico. Per citare un esempio: la dispnea da sforzo può rappresentare l'espressione di un'affezione, sia del polmone che del cuore, per cui, per formulare la d. precisa, occorre, non soltanto la raccolta dei segni obiettivi, ma anche l'esplorazione funzionale con speciali mezzi d'indagine (radiografia, elettrocardiografia, esame dell'espettorato, etc.) che permettano di porre con la d. clinica anche quella funzionale, sia nella sua evoluzione che nei rapporti tra organo e organo.

Inoltre, nel problema della d. è insita, non soltanto l'acuta analisi di ogni stato morboso muto nell'obiettività clinica, ma anche la *precocità* della sua identificazione (*d. precoce*), la quale è estremamente proficua, sia dal punto di vista profilattico-sociale che da quello terapeutico. La possibilità di guarigione completa di un gran numero di affezioni poggia infatti fondamentalmente sulla d. precoce, e ciò ha dato impulso al sorgere ed allo svilupparsi della nuova branca specialistica di medicina preventiva (v.).

Il problema della precocità della d. è uno dei fattori che hanno indirizzato il medico verso l'uso dei calcolatori nella diagnostica clinica (v. sotto). Tali apparecchi infatti possono essere di validissimo aiuto al medico specie nella fase della formulazione delle ipotesi, consentendo un notevole risparmio di tempo nel passaggio tra la prima fase (raccolta degli elementi) e la formulazione della d. I limiti di tali apparecchi sono in parte legati al fatto che essi svolgono un procedimento analogico deduttivo ma non induttivo, mentre, come si è detto all'inizio, la d. è una sintesi ragionativa induttivo-deduttiva.

Come conseguenza limite di quanto sopra, a fine esplicativo, si può considerare che è assai improbabile che un calcolatore, che funzioni sulla base di modelli già noti fornitigli in precedenza, possa essere di valido aiuto nell'identificare una nuova malattia.

Altro problema è legato alla programmazione dei calcolatori; facile nel caso che essi vengano utilizzati per la d. di alcune affezioni il cui riconoscimento è legato esclusivamente al corretto esame di pochi parametri. Ma quando si vuole allargare il suo impiego alle d. di svariate affezioni con manifestazioni cliniche simili o capricciose e molteplici, la programmazione del calcolatore è un'impresa ardua, con elevata possibilità di errore; e un errore nella programmazione comporta ovviamente errori nella formulazione automatica della d.

Il procedimento costruttivo per giungere alla d., essenzialmente fondato sul ragionamento, esige un lavoro critico di analisi e di sintesi, che va fatto con la serena coscienza di chi sa allontanarsi da ogni scetticismo e da ogni imperdonabile atteggiamento di presuntuosità e di egocentrismo. È da tener sempre presente la possibilità dell'*errore* nella delicata precisazione diagnostica, tanto da non dimenticare il vecchio, ma sempre valido aforisma: *i sintomi si pesano, non si contano*.

La d. con i suoi elementi clinici e funzionali mira a risolvere la difficoltà e spesso il mistero della malattia nell'umana finalità di giovare al paziente che soffre.

TOMMASO LUCHERINI*

Impiego degli elaboratori elettronici nella diagnosi

Una delle applicazioni più notevoli dei *computers* nel campo della medicina è il loro impiego nella cosiddetta « d. automatica », ma va subito precisato che essa non sostituisce l'attività del medico, ma la potenzia amplificandone la capacità di memoria e riducendo enormemente i tempi delle varie operazioni che stanno alla base del ragionamento diagnostico.

La soluzione del problema diagnostico si rivela tuttora assai spesso molto complessa, investendo problemi di competenza della teoria delle probabilità, del calcolo combinatorio e di quello informazionale, nonché di altri settori delle matematiche moderne. E questa complessità è para-

Digitized by Google

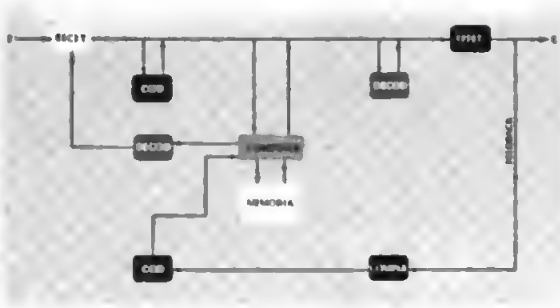


Fig. 1. Schema generale dei circuiti cibernetici che innervano i dispositivi informazionali dell'automazione biomedica. (*Originale Masturzo*).

dossalmente anche in relazione, sia pure in parte, con i grandi progressi tecnologici della medicina, giacchè il numero dei dati informativi che si possono ricavare dal malato in esame è andato aumentando a dismisura e continua fortemente ad accrescersi di pari passo con il perfezionamento e l'automazione di tecniche già in uso e con l'introduzione di nuove; per cui la cartella clinica assume spesso il carattere di un *dossier* contenente centinaia e talora migliaia di dati espressi quasi sempre in forma numerica, che dissolvono il paziente in sequenze di « gettoni informazionali », da cui la d. deve essere ricavata quasi « algebricamente ».

Il paziente è rappresentato da alcuni AA. (Wartak) come una emittente di segnali, che il medico deve captare, coordinare ed elaborare, mentre la d. viene considerata (Lusted e Ledley) come un problema di probabilità condizionata, la cui soluzione implica calcoli complessi che possono essere effettuati soltanto con l'impiego dell'elaboratore elettronico.

La d. automatica, *computer assisted diagnosis*, si effettua su modelli matematici che sostituiscono il linguaggio « letterario-discorsivo » della medicina tradizionale con quello analitico delle matematiche moderne.

Non si tratta tuttavia di affidare alla macchina l'intero processo « logico », ma solo la parte « meccanica », riservando al medico la *software* che impegna le facoltà mentali superiori e richiede altresì un « particolare acume », paragonabile a quello posseduto dai matematici, che riescono a trasformare, attraverso abili « passaggi », talune espressioni algebriche inespugnabili, in altre più facilmente trattabili.

La differenza fra organismo sano e organismo malato si esprime in linguaggio di segnali, che sono delle realtà fisiche rappresentabili come elementi di un « insieme cantoriano finito »: $S = s_1, s_2, \ldots s_n$. I segnali non compaiono singolarmente, ma a gruppi o *complessi* S^c che definiscono la malattia come messaggio codificato trasmesso dall'organismo. Il medico deve individuare la classe di appartenenza del segnale e quindi la malattia, ricorrendo, quando è necessario, all'ausilio delle tavole diagnostico-decisionali (Wartak) e del laboratorio automatico.

La dinamica della logica informazionale della d. automatica è rappresentata dalle figg. 1, 2, 3, che riportano alcuni « stadi » dell'elaborazione. Il processo ha inizio con la raccolta dei « segnali » (sintomi) del paziente in esame. Detti segnali sono successivamente trasformati in espressioni comprensibili per la macchina, traducendo il linguaggio medico comune in quello alfanumerico, mediante « moduli », che riportano i vari sintomi in sequenze di lettere e cifre. Tali moduli, impressi su nastri, o schede, sono introdotti nell'elaboratore: ma questo, una volta « imbottito » dell'informazione, non sa cosa fare se non glielo si dice con un programma che riporti l'indicazione delle operazioni da eseguire e la loro successione.

Oltre i dati e il programma la macchina deve possedere il « materiale da costruzione » dei « pezzi » necessari per comporre la d., e cioè una « enciclopedia biomedica » redatta in forma « operativa », che permetta pure l'allestimento delle « matrici diagnostiche ». Queste riportano in forma prospettico-dinamica tutte le malattie conosciute, nonchè i sintomi noti e i rapporti di frequenza sintomi-malattie. Con tecniche appropriate e con l'aiuto del *computer*, si costruiscono delle matrici universali che condensano tutto lo scibile biomedico: esse sono completate da « matrici aggiuntive », costituite da « riquadri » di taluni settori della patologia, da « supplementi aggiornativi » e da « campi » più strettamente pertinenti all'ammalato in esame. Operando con elaboratori preparati espressamente per la d. le matrici sono già incorporate, tranne quelle « aggiuntive », che sono inserite secondo le varie esigenze. Ricorrendo invece ad elaboratori « versatili », le matrici sono introdotte contemporaneamente ai dati e al programma trascritto lungo le direttrici del diagramma di flusso (fig. 4). Lo stadio finale dell'elaborazione diagnostica è costituito dalle operazioni necessarie per stabilire tutte le d. possibili, confrontando i dati del paziente con gli « elementi » delle matrici ed individuando la d. più probabile. I risultati sono trasmessi per mezzo di strisce che riportano i dati in uscita (*output*) in linguaggio macchina o in quello descrittivo della biomedicina.

La d. automatica è resa più spedita applicando alcuni teoremi della teoria delle probabilità, di cui quello di

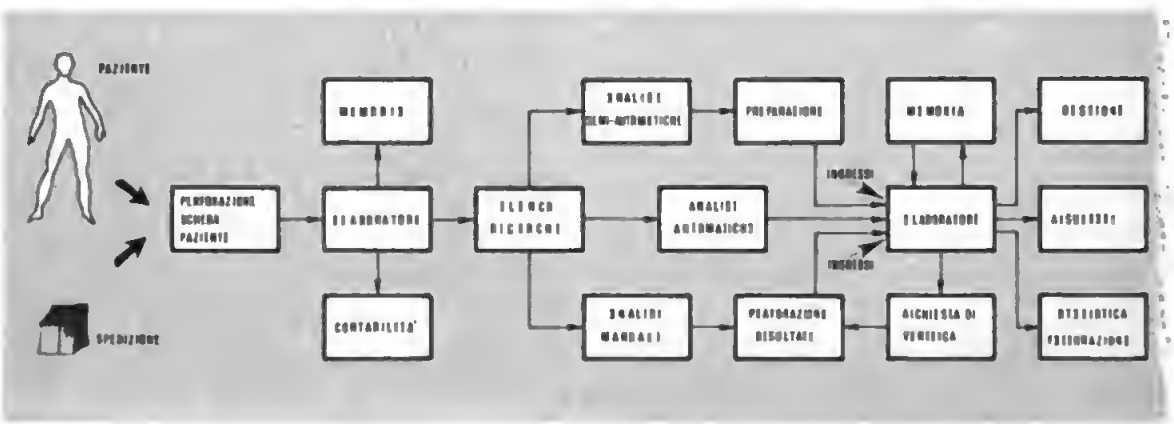


Fig. 2. Logica circuitale dell'automazione dei laboratori di ricerche applicate alla clinica. (*Originale Masturzo*).

Digitized by Google

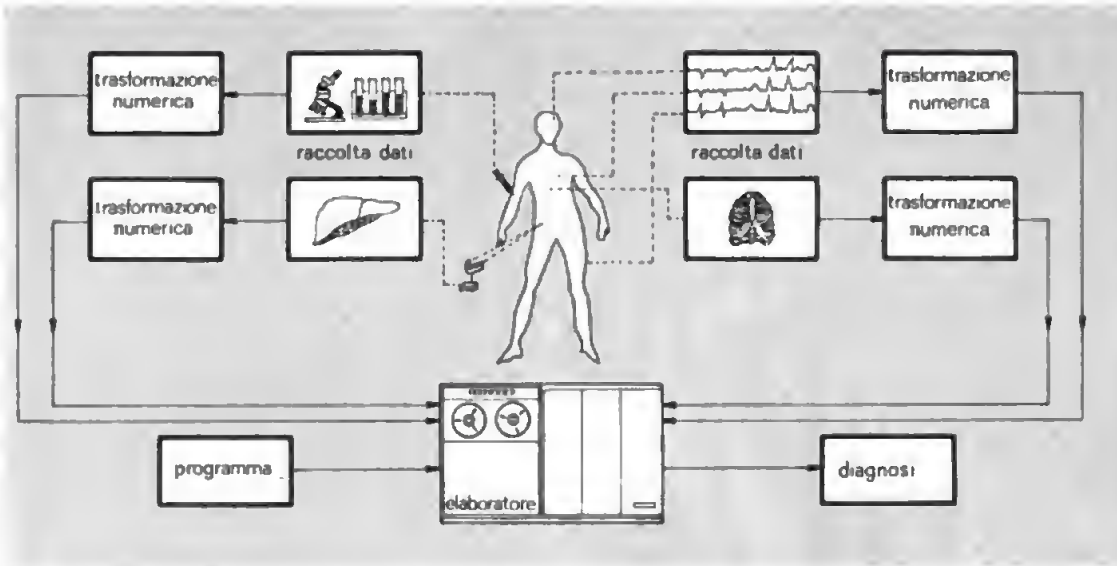


Fig. 3. Schema operativo della d. automatica. (*Da Masturzo*).

Bayes è il più largamente usato e viene qui riportato non per presentare al lettore un puro e semplice spiegamento di formule, ma per indurlo a impadronirsi dei fondamenti della logica matematica da cui la medicina moderna non può più prescindere.

Il problema posto dalla d. automatica consiste nel valutare la probabilità che un evento y_1 si verifichi in presenza di un altro evento x. In particolare, nell'ambito della d. y_1 rappresenta una malattia tra una serie di malattie $y_1, y_2, \ldots y_k$, presumendo che siano mutuamente esclusive; l'evento x è costituito da un insieme di dati clinici e di laboratorio $x_1, x_2, \ldots x_j$.

La probalità di y_1 è definita da

$$Py_1 = \frac{Ny_1}{N(y_1, y_2, \ldots y_k)}$$

mentre la probabilità dei sintomi x che capitano in un paziente con la malattia y_1 è data da $Px/y_1 = \frac{Nxy_1}{Ny_1}$ dove Nxy_1 è il numero dei pazienti con la malattia y aventi anche i sintomi x.

Dividendo numeratore e denominatore di tale rapporto per $N(y_1, y_2, \ldots, y_k)$ si ha $Px/y_1 = \frac{Pxy_1}{Py_1}$, e ripetendo lo stesso ragionamento per il caso della malattia y_1 che capita in presenza del sintomo complesso x, si ha

$$Py_1/x = \frac{Pxy_1}{Px}$$

Se le malattie considerate sono mutuamente esclusive segue che: $Px = \Sigma\, Pyx \cdot Px/y_k$; questa formula, con opportune sostituzioni di termini, conduce alla formula di Bayes:

$$Py_1/x = \frac{Py_1 \cdot Px/y_1}{\Sigma\, Py_k \cdot Px/y_k}$$

dove Σ rappresenta tutte le k.

Considerando poi che ogni sintomo complesso x può essere costituito da una serie di sintomi indipendenti $x_1, x_2, \ldots, x_j$, si arriva, attraverso successivi passaggi, ad una espressione più estesa:

$$Py_1/(x_1, x_2, \ldots, x_j) = \frac{Py_1 \cdot Px_1/y_1 \cdot Px_2/y_1 \ldots Px_j/y_1}{\Sigma\, Py_k\, Px_1/y_k \cdot Px_2/\, y_k \ldots Px_j/y_k}$$

Con questa espressione è possibile calcolare la probabilità $(Py_1/x_1, x_2, \ldots x_j)$ che ciascuna malattia $y_1, y_2, \ldots, y_k$ esista in presenza dei sintomi $x_1, x_2, \ldots, x_j$, da informazioni statistiche concernenti l'incidenza di ciascuna malattia (Py_1) nella popolazione sotto controllo e l'incidenza di ciascuno dei sintomi dei pazienti in ciascuna di queste malattie $(Px_1/y_k, Px_2/y_k)$.

Questi dati statistici richiesti dal secondo membro dell'equazione possono essere compilati e memorizzati in una forma

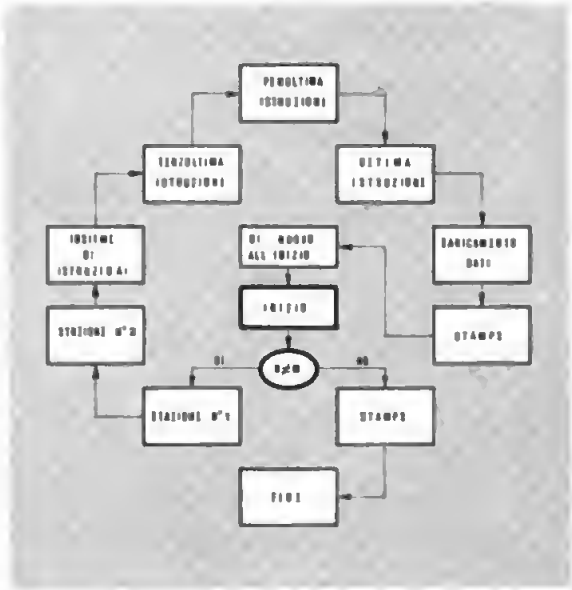


Fig. 4. Diagramma di flusso della d. automatica. (*Da Masturzo*).

Digitized by Google

	C 1	A 9	B 7	T 3	H 8	S 2	R 4	M 6	L 7	P 8
1	12	31	8	0	41	58	17	1	14	41
* 2	1	0	9	33	28	3	2	16	73	17
* 3	12	7	18	3	11	4	1	8	13	3
4	14	18	4	21	6	11	13	44	31	18
5	28	28	68	12	34	6	24	13	12	54
6	61	31	11	17	18	2	40	7	7	11
* 7	0	6	10	1	2	28	4	18	1	6
8	90	13	4	41	61	12	36	8	54	12
9	16	6	28	36	18	4	6	68	40	13
10	6	14	4	18	4	68	61	73	21	3
*11	6	3	21	8	36	5	2	6	0	6
12	11	1	13	47	1	54	13	66	0	11
13	2	18	61	82	8	43	17	4	7	4
14	34	41	7	35	60	76	40	11	16	66
*15	4	2	18	9	14	0	1	10	10	8
16	77	46	2	22	61	38	9	60	0	34
17	23	6	12	25	5	90	82	16	28	7
18	0	41	4	13	28	6	77	4	3	60
	23	18	74	82	90	38	10	63	87	41

Fig. 5. Riquadro esemplificativo di una matrice per la d. medigrafica nel settore della reumatologia. Nella 1ª colonna sono asteriscati i sintomi rilevati nel paziente, nelle caselle figurano i pesi diagnostici sintomi/malattie, e in basso sono riportati gli elementi compositivi della curva diagnostico-probabilistica. (*Da Masturzo*).

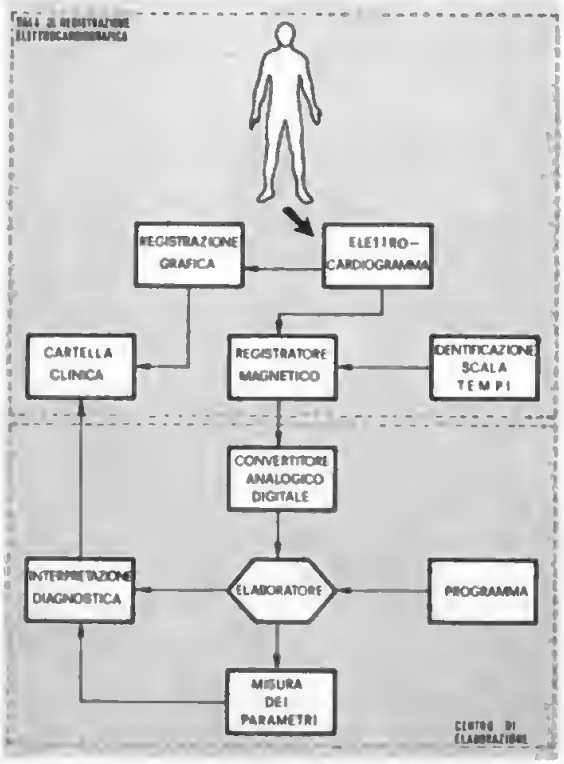


Fig. 6. Automazione elettrocardiografica per la d. medigrafica in cardiologia. (*Originale Masturzo*).

che può renderli immediatamente utilizzabili per eseguire il calcolo richiesto dall'equazione.

Con opportune modifiche l'equazione può essere utilizzata anche per tener conto del valore che può avere l'assenza di un sintomo con la probabilità di una data malattia.

Questa metodica è stata impiegata in cardiologia (Warner e coll.), in reumatologia (Masturzo, Mutin, Vignon), in endocrinologia (Bouckaert e Beckers), ed in altri settori per i quali si rimanda alla letteratura medico-cibernetica.

La d. automatica « bayesiana » implica però delle operazioni che spesso si discostano molto dalla logica medica tradizionale, per cui sono stati preparati dei lessici diagnostici (Rinaldo, Scheinok e Rupe) per creare delle « interfacce descrittivo-analitiche » rese ancora più efficaci mediante l'analisi dicotomica differenziale (Bahadur).

Con questa tecnica sono facilitate diverse « differenziazioni » diagnostiche come nel campo della gastroenterologia (Scheinok), della cardiologia (Caceres, Pipberger e coll.), della endocrinologia (Hohlweg, Laschet); della cancerologia (Lodwick e coll., Reichertz e coll., Boulay e coll.), della neuroradiologia (Kricheff e coll.).

Gli elaboratori elettronici dell'ultima generazione hanno segnato un ulteriore e notevole progresso nel campo della d. automatica permettendo di sostituire alcune formule matematiche complesse, non scevre talora di errori, con operazioni logiche ed aritmetiche molto semplici, che, pur impegnando un numero stragrande di operazioni, offrono il vantaggio di un maggior grado di esattezza insieme a un enorme risparmio di tempo. Le possibilità offerte dagli ultimissimi tipi di elaboratore elettronico hanno permesso di studiare nuove tecniche diagnostiche automatiche del tipo « non-bayesiano », come quella medigrafica (Masturzo). Si riporta quest'ultima, sia perché più congeniale alla formazione mentale del medico, e sia perché non richiede eccessive conoscenze matematiche.

La d. medigrafica è fondata sul postulato che le malattie possono essere descritte con espressioni algoritmiche del tipo probabilistico. Con le combinazioni in tutti i modi possibili, secondo la formula

$$C = \frac{n\,!}{m\,!\,(n-m)\,!}$$

di tutti i sintomi conosciuti, possiamo costruire una matrice universale che comprende tutte le malattie teoricamente possibili e circoscrivere quelle realmente esistenti in natura e studiate dalla patologia. Con dieci sintomi per es. si possono calcolare 1024 « possibilità nosologiche teoriche » (Kornfeld). Dalla matrice teorico-universale si ricava quella reale, completata a sua volta con matrici aggiuntive del tipo « riquadro », « aggiornamento », « campo di pertinenza » dell'ammalato in esame, come è stato già precedentemente ricordato. Le varie matrici, a qualunque tipo appartengano, riportano sulla 1ª colonna i sintomi, sulla 1ª riga le malattie, e nelle caselle i pesi diagnostici, cioè i rapporti di frequenza sintomi-malattie. Volendo visualizzare il meccanismo operativo della d. medigrafica si immaginino tre solidi geometrici: ad es. un cono, un cilindro, ed una sfera. Si supponga che essi abbiano uguale volume, uguale colore, ma pesi differenti e questi siano rispettivamente di 100 g per il cono, di 200 g per il cilindro, e di 300 g per la sfera. Si divida ogni solido in *m* parti uguali, per esempio 10. Si mescolino tra loro le parti ottenute, in maniera da costituire un unico cumulo di 30 pezzi. Il problema è il seguente: ricostituire i tre solidi mettendo insieme le parti di ognuno di essi. Scegliendo i pezzi con criteri « non scientifici » sarà molto difficile, se non impossibile, risolvere il problema, che invece può essere trattato « scientificamente » con il seguente metodo: si stabiliscano tutte le combinazioni possibili senza ripetizione dei 30 pezzi a 10 a 10 e si pesi ogni combinazione. Si individueranno « con certezza » i tre raggruppamenti del peso 100, 200, 300 g rispettivamente, con il risultato di ripristinare le tre figure geometriche. È vero che questo metodo

Digitized by Google

Fig. 7. Fase di preparazione delle matrici diagnostiche di pertinenza reumatologica, controllata con strumenti di misure elettriche. (*Originale Masturzo*).

comporta un numero enorme di operazioni, ma è altrettanto vero che esse vengono eseguite rapidamente con l'aiuto del *computer*.

In sostanza quindi la d. medigrafica si riduce a « pesare » le varie combinazioni informazionali per individuare la d. « esatta », impiegando matrici, programmi e medigrammi. I medigrammi sono pacchetti informazionali, redatti su schede o su nastri, riportanti l'intera storia del paziente, fin dalla nascita. Sono utilizzati oltre che per la d. medigrafica, anche per il perfezionamento automatico dei pesi diagnostici incasellati nelle matrici. Essi riportano i vari « stadi sequenziali » che registrano i dati anamnestici, clinici, di laboratorio, strumentali, radiologici, etc. di ogni paziente. L'anamnesi viene raccolta con l'ausilio di apparecchiature automatiche che facilitano le risposte del paziente a determinati questionari, mediante una tecnica ispirata in parte a quella del Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Tabary). L'itinerario del paziente lungo le varie « stazioni » per la raccolta dei dati è stato descritto mediante « grafi » (Masturzo) e realizzato in vari ospedali, fra i quali merita di essere ricordato il Kaiser Foundation Hospital di California (Collen). L'insieme dei dati raccolti costituisce la « controfigura informazionale » del paziente, cioè il modello matematico che deve essere sottoposto all'elaborazione.

La d. medigrafica inizia con l'immagazzinamento delle matrici diagnostiche e la registrazione dei dati del paziente in esame riportati sui medigrammi seguendo le indicazioni del *flow diagram* che stabilisce la sequenza delle operazioni. Praticamente viene ordinato al calcolatore di mettere a « fuoco » le matrici diagnostiche « competenti » (fig. 5), di asterisicare lungo la prima colonna tutti i dati informativi del paziente in esame, di farli scorrere lungo le righe di « pertinenza », lasciando un'impronta in ogni casella dove sono collocati i pesi diagnostici. Sommando colonna per colonna i pesi diagnostici marcati, si avrà, alla base di ognuna di esse, la rispettiva somma. Tutte le somme ottenute vengono disposte in serie, possibilmente sviluppate in curve probabilistiche, per l'individuazione della d. più probabile. Il procedimento può essere ripetuto (riciclaggio con o senza arricchimento dati) per restringere l'area probabilistica, racchiudente la d., fino a raggiungere il *goal diagnostico*, corrispondente alla d. « esatta ».

Esempi di d. non-bayesiana riportati dalla letteratura medico-cibernetica riguardano soprattutto la reumatologia e la cardiologia (fig. 6): essi sono particolarmente dimostrativi specialmente nel campo della « strutturazione analitica » dei fatti morbosi utilizzata per stabilire il grado di gravità e di evolutività della cardite reumatica (Mutin e coll.), perfezionare tabelle di *information price* e matrici diagnostiche di interesse reumatologico e para-reumatologico (Masturzo) (fig. 7) e calcolare « decidogrammi operatori » per le discopatie (Vignon) ed altre affezioni articolari.

Allo stato attuale delle conoscenze sull'argomento si può affermare che ogni medico, dopo un periodo di addestramento, utilizzando matrici, prontuari e tavole logico-decisionali, può risolvere numerosi problemi di d. automatica procedendo alla loro analisi ed alla preparazione del programma per quindi giungere al « colloquio col *computer* » mettendo in atto le varie metodiche sia bayesiane che non-bayesiane.

Per concludere si ritiene opportuno sottolineare i seguenti punti:

1) la d. automatica non entra in concorrenza col medico: richiede però precise conoscenze tecniche e spiccate doti di analisi e di sintesi;

2) la d. « definitiva » comunque spetta al medico: il *computer* lo aiuta ad avvicinarsi il più possibile alla d. esatta, mettendogli a disposizione uno strumento potentissimo, ma nello stesso tempo delicato e complesso;

3) la d. medigrafica, come del resto gli altri metodi non-bayesiani di d. automatica, offre una nuova metodica per lo *screening* automatico di intere popolazioni o di gruppi di esse, allo scopo di evidenziare eventuali interrelazioni informazionali fra malattie, e di approfondirne la patogenesi;

4) la d. automatica segna un notevole passo in avanti nel processo di matematizzazione della medicina, aprendo nuove vie alla ricerca e scoprendo nuovi mezzi per prevenire e curare le malattie, adottando metodi squisitamente e rigorosamente scientifici.

V. anche: CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519); MEDICINA CIBERNETICA; MODELLI MATEMATICI.

Bibliografia

Anderson J., *Cybernetic Med.*, 1969, **2**.

Bahadur R. R., *A Representation of the Distribution of Responses to n Dichotomous Items*, in *Studies in Items Analysis and Prediction*, 1961, Solomon Stanford Univ. Press, Stanford.

Bouckaert A., *Biomed. Computing*, 1972, **3** (1), 3.

Bouckaert A., Beckers C., *Biomed. Computing*, 1973, **4** (1), 1.

Boulay G. *et al.*, *The Assistence of a Computer in the Diagnosis of Intracranial Tumours*, in *Proc. Int. Meeting on the Use of Computers in Radiology*, 1969, Karger, Basel, p. 279.

Brillouin L., *La science et la théorie de l'information*, 1959, Masson, Paris.

Caceres C. A., *Automatic Analysis of the Electrocardiogram as a Service to the Community and the Practising Physician*, in *Proc. on Automated Data Processing in Hospital*, 1966, SJURA, Stockholm.

Collen M. F., *Arch. Med. Mutualistica*, 1970, **60**, 501.

Cullman C., Denis-Papin M., Kaufmann A., *Calcul informationnel*, 1970, Albin Michel, Paris.

Cumberbatch J., Heaps H. S., *Biomed. Computing*, 1973, **4** (n° 2), 105.

Dessau E., *Medical Information Processing and the Use of Electronic Computers*, in *Proc. 3rd Int. Congr. Cyb. Med.*, 1964, SIMC, Napoli, p. 89.

Hohlweg W., *Die Kibernetik des endokrinen Systems*, in *Atti I Congr. Int. Med. Cibernetica*, 1960, SIMC, Napoli.

Gnedenko B. V., *The Theory of Probability*, 1962, Chelsea Publ., New York.

Gustafsson H., *Arch. Med. Mutualistica*, 1970, **61**, 187.

Kornfeld H., in *Atti I° Congr. Med. Cibernetica*, 1960, SIMC, Napoli, p. 436.

Kricheff I. I. *et al.*, in *Proc. Int. Meeting in the Use of Computers in Radiology*, 1969, Karger, Bruxelles, p. 289.

Laschet U., *The Principle of Cybernetics in the Endocrine System during Combined Treatment with Peripheral and Glandotropic Hormones*, in *Atti I° Congr. Int. Med. Cibernetica*, 1960, SIMC, Napoli.

Digitized by Google

Ledley R. S., *Electronic Computer Aids to Medical Diagnosis*, in *2nd Int. Conf. Medical Electronics*, 1959, Iliffe, London, p. 415.
Ledley R. S., *Use of Computers in Biology and Medicine*, 1965, McGraw-Hill, New York.
Lieberstein H. M., *Mathematical Physiology*, 1970, American Elsevier, New York.
Lodwick G. S. *et al.*, *A Computer Aided System for Diagnosis and Reporting. Part I. Clinical Problems*, in *Proc. Int. Meeting on the Use of Computers in Radiology*, 1969, Karger, Basel, p. 279.
Lusted L. B., *Cybernetics in Medicine. Some Studies on the Use of Logical Analysis in Medical Diagnosis, Proc. on the Automated Data Processing in Hospitals*, 1966, SJURA, Stockholm.
Masturzo A., *Minerva Med.*, 1965, **56**, 3205.
Masturzo A., *Cybernetic Medicine*, 1965, Thomas, Springfield.
Masturzo A., *Nucleus*, 1966, **9**, n. 5.
Masturzo A., *Cybernetic Med.*, 1969, **3**.
Masturzo A., *Arch. Med. Mutualistica*, 1970, **60**, 131.
Masturzo A., *Biomed. Computing*, 1970, **1** (n. 3), 187.
Mutin S. S., Sigidin J. A. *et al.*, *Cybernetic Med.*, 1973, **1**. 19.
Nayrac P., *Les bases cybernétiques de la médicine nouvelle*, in *Atti I° Congr. Int. Med. Cibernetica*, 1960, SIMC, Napoli.
Pipberger H. V., *Diagnosis Classifications of Normal and Abnormal Electrocardiograms by Digital Computer, Proc. on Automated Data Processing in Hospital*, 1966, SJURA, Stockholm.
Reichertz L. P. *et al.*, *A Computer Aided System for Diagnosis and Reporting. Part. II. Technical Problems*, in *Proc. Int. Meeting of the Use of Computers in Radiology*, 1969, Karger, Basel, p. 283.
Rinaldo J. A., Scheinok P., Rupe C. E., *Ann. Intern. Med.*, 1963, **59**, 145.
Sheinok P. A., Rinaldo J. A., *Computers Biomed. Res.*, 1968, **1**, 475.
Scheinok P., *Biomed. Computing*, 1972, **3** (n. 1).
Tabary J. C., *Concours Méd.*, 1967, **1**, 47.
Vastola E. F., Thomasino J. *et al.*, *Biomed. Computing*, 1973, **4** (2), 117.
Vignon G., Sito J. *et al.*, *Enquête statistique par ordinateur sur le traitement chirurgical de la névrolgie sciatique*, in *Abstracta XII Congressus Rheumatologicus Internationalis*, 1969, Geigy, Bâle.
Warner H. R., *J.A.M.A.*, 1961, **177**, 177.
Wartak J., *Cybernetic Med.*, 1970, **1**.

ALDO MASTURZO

FINE DEL QUARTO VOLUME

NAZIONALE CENTRALE
BIBLIOTECA
2101132
DIRITTO STAMPA
COPIA PREFETTURA

Digitized by Google

Digitized by Google

Stampato nel dicembre 1975
dalla Industria Grafica L'Impronta S. p. A. - Scandicci (Firenze)
Fotoliti eseguiti da La Zincotecnica - Firenze